

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *ACE*, *СМА1* И *ВDKRB2* С СОСТОЯНИЕМ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА У ЮНОШЕЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

*А.З. Даутова**, *В.Г. Шамратова***, *Е.В. Воробьева****

*Башкирский институт физической культуры (филиал)
Уральского государственного университета физической культуры
(Республика Башкортостан, г. Уфа)

**Башкирский государственный университет
(Республика Башкортостан, г. Уфа)

***Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы
(Республика Башкортостан, г. Уфа)

Рассмотрена ассоциация полиморфных вариантов rs4646994 (I/D) гена *ACE*, rs1800875 (-1903A>G) гена *СМА1* и rs5810761 (+9/-9) гена *ВDKRB2* с рядом параметров кислородтранспортной системы организма юношей с разным уровнем двигательной активности. Оценивались следующие показатели кислородтранспортной системы: системы крови – число эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в клетке; гемодинамики – артериальное давление, частота сердечных сокращений, удельный минутный объем кровообращения; интегральные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы – индекс напряжения миокарда, уровень физического состояния, коэффициент выносливости и коэффициент экономизации кровообращения. Степень доступности кислорода для тканей определялась по показателю р50 (напряжение O₂ при 50 %-й десатурации крови). Показано, что физически малоактивным юношам с аллелью *I гена *ACE* свойственны более экономное функционирование сердечно-сосудистой системы, а также более эффективная регуляция синтеза гемоглобина к кислороду. При наличии в генотипе аллеля *+9 гена *ВDKRB2* лица, испытывающие гиподинамию, характеризуются гиперкинетическим типом кровообращения и низкой толерантностью к физическим нагрузкам. В группе спортсменов протективную роль несет в себе аллель *G гена *СМА1*, обеспечивая улучшение резервных и компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы. На основании совместного корреляционного анализа трех полиморфных вариантов генов *ACE*, *СМА1* и *ВDKRB2* сделан вывод о влиянии аллелей *I, *G и *-9 на состояние красной крови у спортсменов: увеличение числа данных аллелей в генотипе сопряжено с уменьшением количественных (число эритроцитов) и повышением качественных показателей крови (средний объем эритроцита и содержание гемоглобина в клетке).

Ответственный за переписку: Даутова Альбина Зуфаровна, адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Коммунистическая, д. 67; e-mail: dautova.az@mail.ru

Для цитирования: Даутова А.З., Шамратова В.Г., Воробьева Е.В. Ассоциация полиморфизмов генов *ACE*, *СМА1* и *ВDKRB2* с состоянием кислородтранспортной системы организма у юношей с разным уровнем двигательной активности // Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7, № 3. С. 251–260. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.251

Ключевые слова: генетический полиморфизм, двигательная активность, кислородтранспортная система, красная кровь, гемодинамика.

Основным фактором нормальной жизнедеятельности организма является адекватное физическому напряжению потребление тканями кислорода. Это обеспечивается деятельностью функциональных систем внешнего дыхания, крови и кровообращения. При длительных физических нагрузках физиологические механизмы [1–4] дополняются молекулярно-генетическими звеньями регуляции [5, 6].

В последние годы активно изучаются генетические маркеры, ассоциированные с проявлением и развитием физических качеств, играющих ключевую роль в успешной спортивной деятельности [7, 8]. К их числу относятся, в частности, полиморфные варианты: rs5810761 (+9/-9) гена рецептора брадикинина $\beta 2$ (*BDKRB2*), rs4646994 (I/D) – гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) и rs1800875 (-1903A>G) – гена химазы сердца (*СМА1*). Полиморфный вариант I/D (*ACE*) связан с делецией (D) или инсерцией (I) Alu-повтора размером 287 п. н. в 16-м интроне 17-й хромосомы (17q23) [9]. Ген *BDKRB2* локализуется в 32-м сегменте короткого плеча 14-й хромосомы (14q32.1-q32.2). Наибольший интерес для исследователей представляет обнаруженный в 1-м экзоне гена *BDKRB2* полиморфный вариант (+9/-9), связанный со вставкой или выпадением 9 нуклеотидов [10]. Ген *СМА1* локализован на длинном плече 14-й хромосомы (14q11.2). В 5'-нетранслируемой области гена *СМА1* обнаружена точечная замена остатка А на G в положении -1903, которая может быть идентифицирована после расщепления рестриктазой BstXI. Белки, кодируемые этими генами, участвуют в формировании регуляторных механизмов, отвечающих за функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС) при выполнении спортивных нагрузок различной интенсивности [6, 11, 12].

Многочисленными исследованиями установлена связь полиморфизма I/D гена *ACE* с аэробно-анаэробными возможностями организма [13, 14]. Показано, что аллель *I гена *ACE* при интенсивной физической нагрузке ассоциируется с высокими значениями максимального потребления кислорода [15], аллели *I (*ACE*) и *-9 (*BDKRB2*) – с пониженным объемом вентилируемого воздуха [16], а также с наиболее оптимальным гемодинамическим состоянием [17]. Вместе с тем конкретные физиологические механизмы обеспечения этих возможностей остаются малоизученными.

Нами продемонстрирована связь полиморфного варианта I/D гена *ACE* с показателями газотранспортной системы организма: у лиц с аллелем *D гена *ACE* по мере возрастания уровня физической активности повышаются уровень парциального давления кислорода в крови, кислородная сатурация и уровень оксигенированного гемоглобина [18]. Представляют интерес комплексное изучение показателей основных звеньев кислородтранспортной системы (КТС) у обладателей разных генотипов генов *ACE*, *СМА1* и *BDKRB2*, а также поиск аллелей, участвующих в обеспечении аэробных возможностей организма на физиологическом уровне.

С учетом вышеизложенного целью настоящей работы заключалась в изучении связей полиморфных вариантов генов *ACE*, *СМА1* и *BDKRB2* с рядом показателей КТС. Принимая во внимание, что на фенотипическое проявление признаков влияет уровень двигательной активности (ДА) [19], нами проводилось сравнение действия генов на указанные показатели у лиц с ее различным уровнем.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 206 юношей в возрасте 21 ± 2 года, признанных клинически здоровыми по результатам ежегодного диспансерного ос-

мотра. Все обследуемые были проинформированы о задачах, используемых методиках и дали добровольное письменное согласие на участие в эксперименте. Протокол эксперимента одобрен локальным этическим комитетом Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (заключение от 25.04.2016 г.). Первая группа – с низкой ДА (НДА) – представлена студентами очной формы обучения ($n = 151$), у которых физические нагрузки, согласно данным анкет, составляли менее 150 мин в неделю. Вторая группа ($n = 55$) составлена из студентов факультета физической культуры – спортсменов, имеющих на момент обследования первый взрослый спортивный разряд по легкой атлетике (бег на средние и длинные дистанции); в данной группе тренировки проходили 4 раза в неделю по 2 ч (480 мин и более), следовательно, их ДА можно считать высокой (ВДА).

Суммарные и индивидуальные характеристики эритроцитов (количество – RBC, средний объем – MCV, среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците – MCH, среднюю концентрацию гемоглобина в клетке – MCHC, гематокрит – Ht, гемоглобин – Hb) определяли с помощью гематологического анализатора ADVIA 60 производства Bayer (Германия), напряжение O_2 при 50 %-й десатурации крови (p50) – на автоматическом анализаторе газов крови ABL800 FLEX производства Radiometer (Дания).

У всех испытуемых измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД, мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) электронным портативным тонометром Omron S1 (Япония) с цифровой регистрацией показателей. Рассчитывали показатели, характеризующие адаптационные возможности ССС: коэффициент выносливости (КВ, усл. ед.), коэффициент экономизации кровообращения (КЭК, мл), индекс напряжения миокарда (ИНМ, усл. ед.), уровень

физического состояния (УФС, баллы). Для определения типа кровообращения использовали удельный минутный объем кровообращения (УМОК, %), вычисленный по формуле $УМОК = (МОК_{факт} / ДМОК) \cdot 100$, где $МОК_{факт}$ – фактический минутный объем крови, мл/мин; ДМОК – должный минутный объем крови, мл/мин. ДМОК рассчитывали по Н.Н. Савицкому [20]: $ДМОК = ДОО / 281$, где ДОО – это должный основной обмен, ккал. В соответствии со значениями УМОК были выделены 3 типа кровообращения: гиперкинетический (ГрТК) – при $УМОК > 110\%$; эукинетический (ЭуТК) – при $УМОК = 90 \dots 110\%$; гипокинетический (ГпТК) – при $УМОК < 90\%$ [21].

Физическую выносливость устанавливали путем расчета кардиореспираторного индекса в модификации Н.Н. Самко (КРИС). КРИС определяли в адинамической (КРИС_{ад}, усл. ед.) и динамической (КРИС_{дин}, усл. ед.) фазах – после выполнения дозированной нагрузки на велотренажере (нагрузка составляла 20 Н/м, скорость педалирования – 40 об/мин, число оборотов – 100). Толерантность к физическим нагрузкам оценивали по снижению КРИС после выполнения дозированной физической нагрузки (КРИС_{тол}, %)¹.

Для генетического анализа использовали ДНК, выделенную из лимфоцитов крови методом фенольно-хлороформной экстракции [22]. Метод определения полиморфизмов генов *ACE* и *ВDКRВ2* заключался в амплификации специфических фрагментов ДНК (полимеразная цепная реакция – ПЦР) с помощью специфических олигонуклеотидов. ПЦР проводили на термоциклере «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Москва). Для определения нуклеотидных замен в гене *СМА1* использовали метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ), ПЦР – продукты расщепляли рестриктазой BstXI. Результаты амплификации оценивали путем проведения вертикального электрофореза в 7 %-м полиакриламидном геле (ПААГ).

¹Большой практикум по физиологии человека и животных: в 2 т. / А.Д. Ноздрачев, А.Г. Марков, Е.Л. Поляков и др.; под ред. А.Д. Ноздрачева. Т. 2. Физиология висцеральных систем. М.: Академия, 2007. 541 с.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica версии 10.0 с использованием корреляционного анализа по критерию Спирмена. Количественные данные представлены в виде среднего (M) и стандартной ошибки среднего (m). Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. При изучении корреляционных связей между показателями, характеризующими различные звенья КТС, и полиморфными вариантами rs4646994 (I/D), rs1800875 (-1903A>G) и rs5810761 (9 bp +9/-9 bp 9) генов *ACE*, *СМА1* и *BDKRB2* было установлено, что существенную роль играет уровень ДА. Так, в группе юношей, испытывающих гиподинамию, наибольшее количество корреляционных связей наблюдается у носителей аллеля *I гена *ACE*: выявлены значимые отрицательные связи с ЧСС ($r = -0,28$; $p = 0,41$) и КВ ($r = -0,31$; $p = 0,22$), положительные – с уровнем физического состояния юношей ($r = 0,29$; $p = 0,035$) (рис. 1).

Сравнительный анализ указанных показателей по группам обследованных юношей подтвердил описанные закономерности. Действительно, в ряду D/D – I/D – I/I уменьшаются ЧСС ($77,8 \pm 1,7$; $76,3 \pm 1,6$ и $73,2 \pm 2,6$ уд./мин соответственно) и КВ ($18,8 \pm 1,7$; $18,6 \pm 1,7$ и $13,7 \pm 0,2$ усл. ед., $p < 0,05$) и возрастает УФС ($0,60 \pm 0,02$; $0,62 \pm 0,02$ и $0,66 \pm 0,02$ баллов).

Положительная корреляция с р50 в группе юношей, испытывающих гиподинамию ($r = 0,31$; $p = 0,01$), свидетельствует о вкладе аллеля *I в модуляцию сродства гемоглобина к кислороду, проявляющемся в более эффективной отдаче O_2 тканям организма у обладателей этого аллеля в генотипе. Аналогичная связь также выявляется при расчете корреляций без учета уровня ДА ($r = 0,25$; $p = 0,01$).

Результаты корреляционного анализа подтверждаются наличием внутригрупповых различий между обладателями генотипов D/D и I/I как в группе юношей с НДА, так и в группе спортсменов (рис. 2).

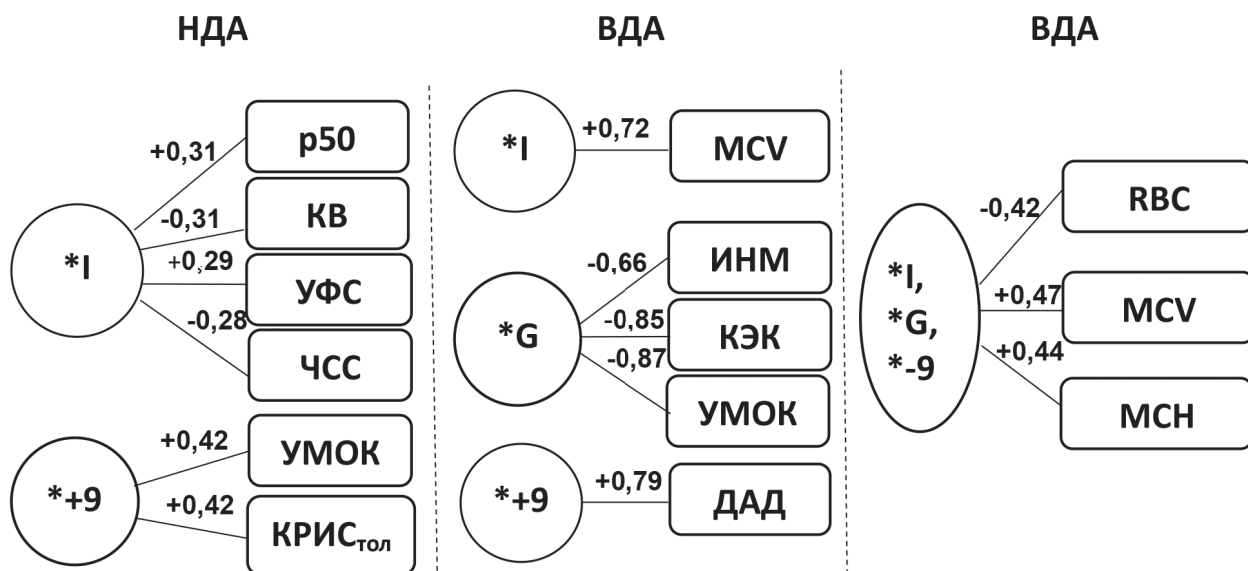


Рис. 1. Корреляционные взаимодействия между параметрами КТС и аллелями генов *ACE*, *BDKRB2* и *СМА1* в группах юношей с разной двигательной активностью

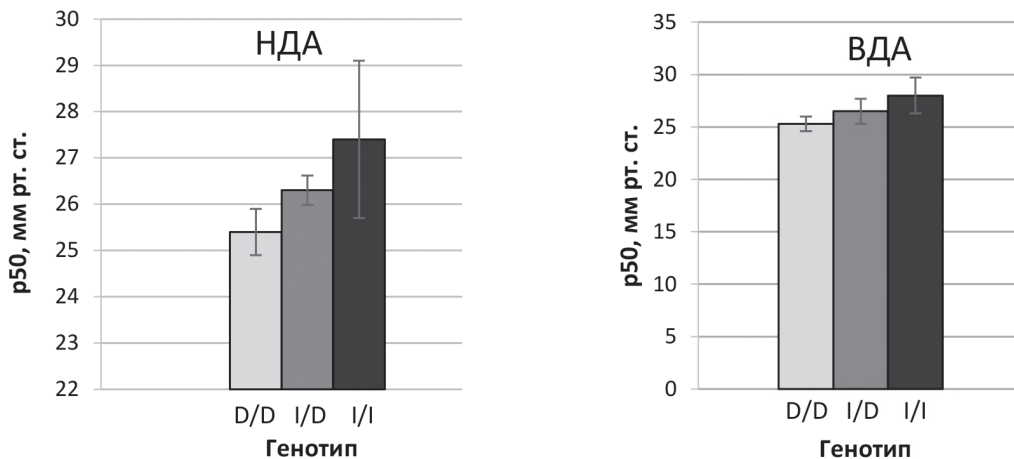


Рис. 2. Средние значения p50 в зависимости от генотипа гена *ACE* в группах юношей с разной двигательной активностью

Согласно проведенному анализу, аллель *+9 гена *BDKRB2* у малоподвижных юношей, напротив, оказывает неблагоприятное влияние на состояние аппарата кровообращения и физические возможности организма. Наличие положительной корреляционной связи между аллелем *+9 и такими показателями, как УМОК ($r = 0,42$; $p = 0,02$) и КРИС_{тол} ($r = 0,42$; $p = 0,03$), свидетельствует о менее экономной деятельности системы кровообращения и низкой толерантности к физическим нагрузкам у носителей данного аллеля. Так, средние значения УМОК при генотипе +9/-9 в группе НДА составили $86,6 \pm 2,3$ %, что статистически значимо ниже, чем при генотипе +9/+9 ($102,3 \pm 7,2$ %; $p < 0,05$); КРИС_{тол} был также ниже при гетерозиготном генотипе +9/-9 ($20,9 \pm 2,5$ %), чем у лиц с генотипом +9/+9 ($33,5 \pm 4,9$ %; $p < 0,05$).

У лиц в группе НДА корреляций между полиморфным вариантом 1903A>G гена *СМА1* и показателями КТС не обнаружено.

Картина корреляций у физически тренированных юношей имеет ряд особенностей. В частности, у носителей аллелей *I и *+9 обнаружено меньшее количество связей с параметрами КТС, чем у малоактивных юношей, при

этом отчетливо проявляются корреляции аллеля *G гена *СМА1*, демонстрируя усиление вклада этого гена в гемодинамическое звено КТС. У спортсменов с генотипом G/G установлены более низкие значения УМОК ($71,1 \pm 2,7$ %), чем у юношей, имеющих в своем генотипе аллель *A: A/G – $81,1 \pm 2,3$ %, A/A – $83,2 \pm 3,7$ % ($p < 0,05$), что подтверждается данными корреляционного анализа ($r = -0,87$; $p = 0,001$); КЭК: G/G – 3155 ± 213 мл, A/G – 3348 ± 198 мл ($r = -0,85$; $p = 0,001$), а также ИНМ: G/G – $79,9 \pm 3,1$ усл. ед., A/G – $84,4 \pm 4,5$ усл. ед. ($r = -0,66$; $p = 0,26$).

По результатам корреляционного анализа была выявлена положительная связь аллеля *I гена *ACE* с показателем, характеризующим индивидуальные характеристики эритроцита, – средним объемом эритроцита ($r = 0,75$; $p = 0,004$). Из сравнительного анализа вытекает, что у спортсменов – носителей генотипа D/D эритроциты имеют меньшие размеры ($82,2 \pm 1,0$ фл) по сравнению с обладателями генотипов I/I ($88,6 \pm 0,3$ фл; $p < 0,05$) и I/D ($85,8 \pm 1,4$ фл).

У спортсменов выявлена высокая положительная корреляционная связь аллеля *+9 гена *BDKRB2* с ДАД ($r = 0,79$; $p = 0,016$). Юноши с

генотипом +9/-9 имели значения ДАД в пределах $68,9 \pm 1,6$ мм рт. ст., тогда как спортсмены с генотипом +9/+9 – $76,5 \pm 2,0$ мм рт. ст.

Установлено совместное влияние трех аллелей *I, *G, *-9 на показатели красной крови. В группе спортсменов выявлена отрицательная корреляционная связь с числом эритроцитов ($r = -0,42$; $p = 0,04$), положительная – с размером эритроцитов ($r = 0,47$; $p = 0,02$) и средним содержанием гемоглобина в клетке ($r = 0,44$; $p = 0,03$). Знаки корреляций свидетельствуют об участии этих аллелей в обеспечении реципрокности отношений количественных и морфофункциональных характеристик эритроцитов, направленной, очевидно, на поддержание общей дыхательной поверхности красной крови (рис. 3).

Обсуждение. Знаки корреляций с показателями адаптационных возможностей ССС в группе юношей с НДА указывают на то, что при наличии в генотипе аллеля *I гена *ACE* наблюдается экономизация ее деятельности, что согласуется с исследованиями ряда авторов [17, 23]. Учитывая более высокие значения р50 как в группе юношей, не занимающихся спортом, так и в целом по выборке у лиц с генотипом I/I гена *ACE*, можно гово-

рить о более эффективной регуляции системы кислородообеспечения клеток у его представителей. В связи с этим можно полагать, что при прочих равных условиях данный механизм, модулируя сродство гемоглобина к кислороду в зависимости от текущих потребностей в нем тканей, обеспечивает сохранение в течение длительного времени высокой работоспособности у лиц с генотипом I/I. Не исключено, что этот механизм вносит определенный вклад в формирование аэробных возможностей организма.

Принимая во внимание значимые отрицательные корреляции аллеля *G гена *СМА1* с ИНМ, КЭК и УМОК, можно констатировать, что для носителей этого аллеля характерны более экономная работа ССС и гипокинетический тип кровообращения. Аллель *+9 гена *BDKRB2* ассоциируется с повышенным ДАД, что согласуется с литературными данными об ассоциации аллеля *+9 с уменьшенной активностью кининовых рецепторов, а значит, и менее выраженным сосудорасширяющим эффектом [24]. Так, носители варианта +9/+9 склонны к систолической гипертензии, тогда как гомозиготы (-9/-9) в большей степени – к гипотензии [25].

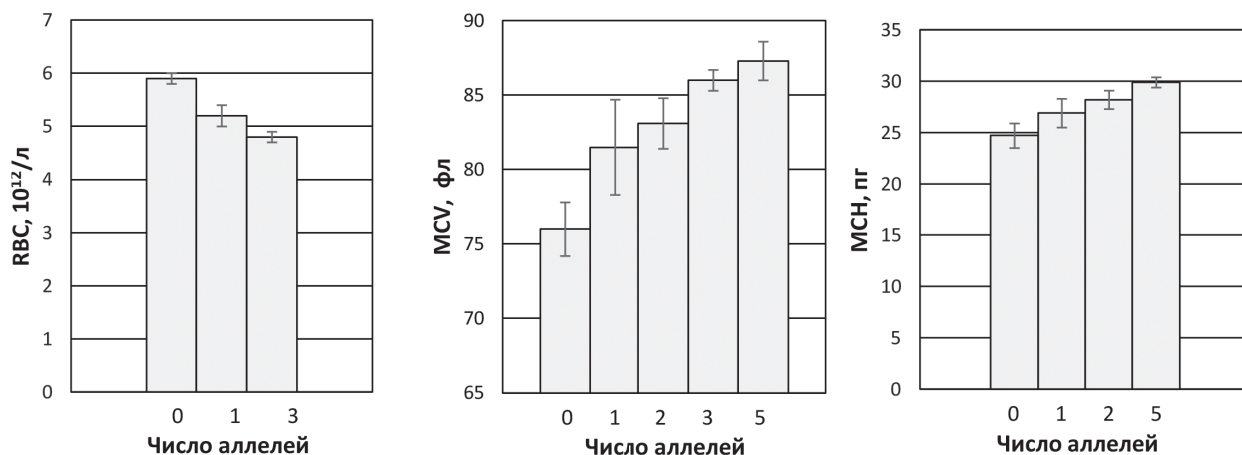


Рис. 3. Зависимость средних значений показателей красной крови от числа аллелей *I, *G, *-9 в группе юношей с высокой двигательной активностью

Таким образом, проведенное исследование не только подтвердило, что аллели *1 гена *ACE*, *G гена *СМА1* и *-9 гена *BDKRB2* являются благоприятными для занятий спортом, где требуются высокие аэробные воз-

можности организма, но и продемонстрировало некоторые физиологические пути их реализации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Кривощев С.Г., Диверт В.Э., Мельников В.Н., Водяницкий С.Н., Гиренко Л.А. Сравнительный анализ реакций газообмена и кардиореспираторной системы пловцов и лыжников на нарастающую нормобарическую гипоксию и физическую нагрузку // Физиология человека. 2013. Т. 39, № 1. С. 117–125. DOI: 10.7868/S0131164612060070
2. Диверт В.Э., Комлягина Т.Г., Красникова Н.В., Мартынов А.Б., Тимофеев С.И., Кривощев С.Г. Кардиореспираторные реакции на гипоксию и гиперкапнию у пловцов // Вестн. Новосиб. гос. пед. ун-та. 2017. Т. 7, № 5. С. 207–224. DOI: 10.15293/2226-3365.1705.14
3. Melnikov V.N., Divert V.E., Komlyagina T.G., Consedine N.S., Krivoschekov S.G. Baseline Values of Cardiovascular and Respiratory Parameters Predict Response to Acute Hypoxia in Young Healthy Men // Phys. Res. 2017. Vol. 66, № 3. P. 467–479.
4. Tomschi F., Bloch W., Grau M. Impact of Type of Sport, Gender and Age on Red Blood Cell Deformability of Elite Athletes // Int. J. Sports Med. 2018. Vol. 39, № 1. P. 12–20.
5. Rogozkin V.A. Генетическая предрасположенность человека к выполнению физических нагрузок // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: сб. науч. тр. СПб.: СПбНИИФК, 2006. С. 21–33.
6. Papadimitriou L.D., Lucia A., Pitsiladis Y.P., Pushkarev V.P., Dyatlov D.A., Orekhov E.F., Artioli G.G., Guilherme J.P., Lancha A.H. Jr., Ginevičienė V. ACTN3 R577X and ACE I/D Gene Variants Influence Performance in Elite Sprinters: A Multi-Cohort Study // BMC Genomics. 2016. Vol. 17. Art. № 285.
7. Ahmetov I.I., Egorova E.S., Gabdrakhmanova L.J., Fedotovskaya O.N. Genes and Athletic Performance: An Update // Med. Sport Sci. 2016. Vol. 61. P. 41–54.
8. Peplonska B., Adamczyk J.G., Siewierski M., Safranow K., Maruszak A., Sozanski H., Gajewski A.K., Zekanowski C. Genetic Variants Associated with Physical and Mental Characteristics of the Elite Athletes in the Polish Population // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2017. Vol. 27, № 8. P. 788–800.
9. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier R. PCR Detection of the Insertion/Deletion Polymorphism of the Human Angiotensin Converting Enzyme Gene (DCP1) (Dipeptidyl Carboxypeptidase 1) // Nucleic Acids Res. 1992. Vol. 20, № 6. P. 1433.
10. Ma J.-X., Wang D.-Z., Ward D.C., Chen L., Dessai T., Chao J., Chao L. Structure and Chromosomal Localization of the Gene (BDKRB2) Encoding Human Bradykinin B₂ Receptor // Genomics. 1994. Vol. 23, № 2. P. 362–369.
11. Bouchard C., Rankinen T., Timmons J.A. Genomics and Genetics in the Biology of Adaptation to Exercise // Compr. Physiol. 2011. Vol. 1, № 3. P. 1603–1648.
12. Sgourou A., Fotopoulos V., Kontos V., Patrinos G.P., Papachatzopoulou A. Association of Genome Variations in the Renin-Angiotensin System with Physical Performance // Hum. Genomics. 2012. Vol. 6, № 1. Art. № 24.
13. Nazarov I.B., Woods D.R., Montgomery H.E., Shneider O.V., Kazakov V.I., Tomilin N.V., Rogozkin V.A. The Angiotensin Converting Enzyme I/D Polymorphism in Russian Athletes // Eur. J. Hum. Genet. 2001. Vol. 9, № 10. P. 797–801.
14. Ахметов И.И., Попов Д.В., Астратенкова И.В., Дружневская А.М., Мисина С.С., Виноградова О.Л., Rogozkin V.A. Использование молекулярно-генетических методов для прогноза аэробных и анаэробных возможностей у спортсменов // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 3. С. 86–91.
15. Ворошин И.Н., Астратенкова И.В. Зависимость общей выносливости от полиморфизма гена *ACE* у спортсменов // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 1. С. 129–131.

16. Ахметов И.И. Влияние полиморфизмов генов ACE и BDKRB2 на аэробные возможности спортсменов // Пед.-психол. и мед.-биол. проблемы физ. культуры и спорта. 2010. № 3(16). С. 6–10.
17. Ильютик А., Гилен И. Взаимосвязь полиморфизмов генов с развитием физических качеств у спортсменов (на материале конькобежного спорта) // Наука в олимп. спорте. 2017. № 3. С. 51–56.
18. Даутова А.З., Аюпова А.Р., Шамратова В.Г. Особенности функционирования газотранспортной системы и красной крови при разном уровне двигательной активности в зависимости от полиморфизма генов ACE и PPARG // Физ. культура, спорт – наука и практика. 2018. № 1. С. 101–106.
19. Даутова А.З., Шамратова В.Г., Воробьева Е.В. Влияние полиморфизмов генов ACE и BDKRB2 на различные звенья кислородтранспортной системы организма юношей в зависимости от уровня двигательной активности // Вестн. Адыг. гос. ун-та. Сер. 4. Естеств.-мат. и техн. науки. 2018. Вып. 2(221). С. 70–78.
20. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1974. 311 с.
21. Терезулов Ю.Э. К методике определения типов центральной гемодинамики в клинической практике // Практ. медицина. 2011. № 4(52). С. 138–140.
22. Mathew C.C. Methods in Molecular Biology. New York: Human Press, 1984. Vol. 2. P. 31–34.
23. Коломейчук С.Н., Алексеев Р.В., Путилов А.А., Мейгал А.Ю. Ассоциация полиморфных вариантов генов ACE и BDKRB2 с параметрами вариабельности сердечного ритма у спортсменов Республики Карелии // Вестн. РГМУ. 2017. № 4. С. 50–58.
24. Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P.T., Day S.H., Hawe E., Payne J.R., Myerson S.G., World M., Budgett R., Humphries S.E., Montgomery H.E. Bradykinin Receptor Gene Variant and Human Physical Performance // J. Appl. Physiol. (1985). 2004. Vol. 96, № 3. P. 938–942.
25. Dhamrait S.S., Payne J.R., Li P., Jones A., Toor I.S., Cooper J.A., Hawe E., Palmén J.M., Wootton P.T., Miller G.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Variation in Bradykinin Receptor Genes Increases the Cardiovascular Risk Associated with Hypertension // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24, № 18. P. 1672–1680.

References

1. Krivoshechekov S.G., Divert V.E., Mel'nikov V.N., Vodyanitskiy S.N., Girenko L.A. Comparative Analysis of Gas Exchange and Cardiorespiratory System Responses of Swimmers and Skiers to Increasing Normobaric Hypoxia and Physical Load. *Hum. Physiol.*, 2013, vol. 39, no. 1, pp. 98–105. DOI: 10.7868/S0131164612060070
2. Divert V.E., Komlyagina T.G., Krasnikova N.V., Martynov A.B., Timofeev S.I., Krivoshechekov S.G. Kardiorespiratornye reaktсии na gipoksiyu i giperkapniyu u plovtsov [Cardiorespiratory Responses of Swimmers to Hypoxia and Hypercapnia]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*, 2017, vol. 7, no. 5, pp. 207–224. DOI: 10.15293/2226-3365.1705.14
3. Melnikov V.N., Divert V.E., Komlyagina T.G., Consedine N.S., Krivoshechekov S.G. Baseline Values of Cardiovascular and Respiratory Parameters Predict Response to Acute Hypoxia in Young Healthy Men. *Phys. Res.*, 2017, vol. 66, no. 3, pp. 467–479.
4. Tomschi F., Bloch W., Grau M. Impact of Type of Sport, Gender and Age on Red Blood Cell Deformability of Elite Athletes. *Int. J. Sports Med.*, 2018, vol. 39, no. 1, pp. 12–20.
5. Rogozkin V.A. Geneticheskaya predispozitsionnost' cheloveka k vypolneniyu fizicheskikh nagruzok [Human Genetic Predisposition to Performing Physical Activities]. *Geneticheskie, psikhofizicheskie i pedagogicheskie tekhnologii podgotovki sportsmenov* [Genetic, Psychophysical and Pedagogical Technologies of Training Athletes]. St. Petersburg, 2006, pp. 21–33.
6. Papadimitriou L.D., Lucia A., Pitsiladis Y.P., Pushkarev V.P., Dyatlov D.A., Orekhov E.F., Artioli G.G., Guilherme J.P., Lancha A.H. Jr., Ginevičienė V. ACTN3 R577X and ACE I/D Gene Variants Influence Performance in Elite Sprinters: A Multi-Cohort Study. *BMC Genomics*, 2016, vol. 17. Art. no. 285.
7. Ahmetov I.I., Egorova E.S., Gabdrakhmanova L.J., Fedotovskaya O.N. Genes and Athletic Performance: An Update. *Med. Sport Sci.*, 2016, vol. 61, pp. 41–54.
8. Peplonska B., Adamczyk J.G., Siewierski M., Safranow K., Maruszak A., Sozanski H., Gajewski A.K., Zekanowski C. Genetic Variants Associated with Physical and Mental Characteristics of the Elite Athletes in the Polish Population. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 2017, vol. 27, no. 8, pp. 788–800.

9. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier R. PCR Detection of the Insertion/Deletion Polymorphism of the Human Angiotensin Converting Enzyme Gene (DCP1) (Dipeptidyl Carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res.*, 1992, vol. 20, no. 6, p. 1433.
10. Ma J.-X., Wang D.-Z., Ward D.C., Chen L., Dessai T., Chao J., Chao L. Structure and Chromosomal Localization of the Gene (BDKRB2) Encoding Human Bradykinin B₂ Receptor. *Genomics*, 1994, vol. 23, no. 2, pp. 362–369.
11. Bouchard C., Rankinen T., Timmons J.A. Genomics and Genetics in the Biology of Adaptation to Exercise. *Compr. Physiol.*, 2011, vol. 1, no. 3, pp. 1603–1648.
12. Sgourou A., Fotopoulos V., Kontos V., Patrinos G.P., Papachatzopoulou A. Association of Genome Variations in the Renin-Angiotensin System with Physical Performance. *Hum. Genomics*, 2012, vol. 6, no. 1. Art. no. 24.
13. Nazarov I.B., Woods D.R., Montgomery H.E., Shneider O.V., Kazakov V.I., Tomilin N.V., Rogozkin V.A. The Angiotensin Converting Enzyme I/D Polymorphism in Russian Athletes. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001, vol. 9, no. 10, pp. 797–801.
14. Akhmetov I.I., Popov D.V., Astratenkova I.V., Druzhevskaya A.M., Missina S.S., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A. The Use of Molecular Genetic Methods for Prognosis of Aerobic and Anaerobic Performance in Athletes. *Hum. Physiol.*, 2008, vol. 34, no. 3, pp. 338–342.
15. Voroshin I.N., Astratenkova I.V. Dependence of Endurance Performance on *ACE* Gene Polymorphism in Athletes. *Hum. Physiol.*, 2008, vol. 34, no. 1, pp. 117–119.
16. Akhmetov I.I. Vliyanie polimorfizmov genov *ACE* i *BDKRB2* na aerobnye vozmozhnosti sportsmenov [The Influence of *ACE* and *BDKRB2* Genes' Polymorphisms on the Aerobic Capacity of Athletes]. *Pedagogiko-psikhologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoy kul'tury i sporta*, 2010, no. 3, pp. 6–10.
17. Il'yutik A., Gilep I. Vzaimosvyaz' polimorfizmov genov s razvitiem fizicheskikh kachestv u sportsmenov (na materiale kon'kobezhnogo sporta) [Relationship Between Gene Polymorphisms and Development of Physical Qualities in Athletes (Based on the Material of Speed Skating)]. *Nauka v olimpiyskom sporte*, 2017, no. 3, pp. 51–56.
18. Dautova A.Z., Ayupova A.R., Shamratova V.G. Functioning Features of the Gas Transport System and the Red Blood at Different Levels of Motor Activity Depending on the Polymorphism of the *ACE* and *PPARG* Genes. *Fizicheskaya kul'tura, sport – nauka i praktika*, 2018, no. 1, pp. 101–106 (in Russian).
19. Dautova A.Z., Shamratova V.G., Vorob'eva E.V. Vliyanie polimorfizmov genov *ACE* i *BDKRB2* na razlichnye zven'ya kislorodtransportnoy sistemy organizma yunoshey v zavisimosti ot urovnya dvigatel'noy aktivnosti [Influence of Polymorphisms of the *ACE* and *BDKRB2* Genes on Various Links of the Oxygen Transport System of the Young Men Depending on the Level of Physical Activity]. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. 4. Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskie nauki*, 2018, no. 2, pp. 70–78.
20. Savitskiy N.N. *Biofizicheskie osnovy krovoobrashcheniya i klinicheskie metody izucheniya gemodinamiki* [Biophysical Principles of Blood Circulation and Clinical Methods of Studying Haemodynamics]. Leningrad, 1974. 311 p.
21. Teregulov Yu.E. K metodike opredeleniya tipov tsentral'noy gemodinamiki v klinicheskoy praktike [To a Technique of Definition of Types of Central Hemodynamic in Clinical Practice]. *Prakticheskaya meditsina*, 2011, no. 4, pp. 138–140.
22. Mathew C.C. *Methods in Molecular Biology*. New York, 1984. Vol. 2, pp. 31–34.
23. Kolomeychuk S.N., Alekseev R.V., Putilov A.A., Meygal A.Yu. Assotsiatsiya polimorfnykh variantov genov *ACE* i *BDKRB2* s parametrami variabel'nosti serdechnogo ritma u sportsmenov Respubliki Karelii [Association of Polymorphic Variants of *ACE* and *BDKRB2* with Heart Rate Variability in Athletes of the Republic of Karelia]. *Vestnik RGMU*, 2017, no. 4, pp. 50–58.
24. Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P.T., Day S.H., Hawe E., Payne J.R., Myerson S.G., World M., Budgett R., Humphries S.E., Montgomery H.E. Bradykinin Receptor Gene Variant and Human Physical Performance. *J. Appl. Physiol. (1985)*, 2004, vol. 96, no. 3, pp. 938–942.
25. Dhamrait S.S., Payne J.R., Li P., Jones A., Toor I.S., Cooper J.A., Hawe E., Palmen J.M., Wootton P.T., Miller G.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Variation in Bradykinin Receptor Genes Increases the Cardiovascular Risk Associated with Hypertension. *Eur. Heart J.*, 2003, vol. 24, no. 18, pp. 1672–1680.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.251

*Al'bina Z. Dautova**, *Valentina G. Shamratova***, *Elena V. Vorob'eva****

*Bashkir Institute of Physical Culture (Branch) of the Urals State University of Physical Culture
(Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation)

**Bashkir State University
(Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation)

***Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla
(Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation)

**ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS
OF THE *ACE*, *CMA1* AND *BDKRB2* GENES WITH THE STATE
OF OXYGEN TRANSPORT SYSTEM IN YOUNG MEN
WITH DIFFERENT LEVELS OF MOTOR ACTIVITY**

This article studies the association of polymorphic variants *rs4646994* (I/D) of the *ACE* gene, *rs1800875* (-1903A>G) of the *CMA1* gene, and *rs5810761* (+9/-9) of the *BDKRB2* gene with a number of parameters of the oxygen transport system in young men with different levels of motor activity. The following indicators were assessed: blood system – red blood cell count, haemoglobin level, haematocrit, mean red blood cell volume, mean haemoglobin concentration, and mean corpuscular haemoglobin concentration; haemodynamics – blood pressure, heart rate, and cardiac output; integral indicators of the cardiovascular system – myocardial stress index, level of physical condition, endurance coefficient, and coefficient of economization of blood circulation. Tissue oxygen availability was evaluated by the p50 indicator (O₂ voltage at 50 % blood desaturation). It was shown that physically inactive young men with the *I allele of the *ACE* gene are characterized by a more economical functioning of the cardiovascular system, as well as by a more efficient regulation of haemoglobin's affinity for oxygen. Physically inactive young men having the *+9 allele of the *BDKRB2* gene in their genotype are characterized by the hyperkinetic type of blood circulation and low tolerance to physical exertion. In the group of athletes, the *G allele of the *CMA1* gene plays a protective role, improving reserve and compensatory capacities of the cardiovascular system. Based on a joint correlation analysis of three polymorphic variants of the *ACE*, *CMA1* and *BDKRB2* genes, a conclusion is made about the influence of the alleles *I, *G and *-9 on the state of red blood cells in athletes: an increase in the number of these alleles in the genotype is associated with a decrease in quantitative blood indicators (red blood cell count) and an increase in qualitative blood indicators (mean red blood cell volume and mean corpuscular haemoglobin concentration).

Keywords: *genetic polymorphism, motor activity, oxygen transport system, red blood cells, haemodynamics.*

Поступила 12.03.2019

Принята 15.05.2019

Received 12 March 2019

Accepted 15 May 2019

Corresponding author: Al'bina Dautova, address: ul. Kommunisticheskaya 67, Ufa, 450077, Respublika Bashkortostan, Russian Federation; e-mail: dautova.az@mail.ru

For citation: Dautova A.Z., Shamratova V.G., Vorob'eva E.V. Association of Polymorphisms of the *ACE*, *CMA1* and *BDKRB2* Genes with the State of Oxygen Transport System in Young Men with Different Levels of Motor Activity. *Journal of Medical and Biological Research*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 251–260. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.251