

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ГЕМОСТАЗА У ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНОЙ СПОРТИВНОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИЕЙ

В.Б. Ярышева¹, Д.З. Шибкова², П.А. Байгужин², В.В. Эрлих²

¹ООО «Венозная эстетическая хирургия», г. Челябинск, Россия,

²Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

Цель исследования: выявление частот распределения генотипов ренин-ангиотензиновой системы и гемостаза в группе спортсменов подросткового возраста с различной спортивной специализацией. **Организация и методы исследования.** В исследовании на основе информированного добровольного согласия участвовали 110 юношей и 94 девушки, средний возраст $15 \pm 1,6$ года. Забор венозной крови для генетического анализа был проведен в вакуэты ЭДТА без стабилизатора. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на аппарате DTrPrime определялся профиль анализируемых генов в ООО «Центр лабораторной диагностики». В качестве кандидатов ренин-ангиотензиновой системы и гемостаза рассматривали гены, кодирующие ангиотензин-превращающий фермент (ACE), белок ангиотензиноген (AGT), белок метилентетрагидрофолат редуктазу (MTHFR), белок-рецептор ангиотензиногена II (AGT2R1). Распределение генотипов оценивали без учета половой принадлежности испытуемых. Для статистической обработки результатов использовали систему SPSS версия 23.0 (описательная статистика, F-критерий Фишера). **Результаты.** Анализ распределения генотипов ACE (Alu I/D), AGT 704 T > C, PPARG C1A1444G > A, SERPINE PA11, MTHFR показал, что в группе обследованных спортсменов преобладают полиморфные варианты (49–59 % случаев). Гены PPARA2528G > C, PPARDT (-87) C представлены преимущественно доминантными вариантами при наличии доли полиморфных вариантов в диапазоне от 32 до 25 %. При анализе генов фактора 5 Leiden (F5) и протромбина (F2), полиморфизм которых связан с высокой смертностью от тромбоэмболии, не выявили полиморфных вариантов. **Заключение.** Для юных спортсменов с генотипами AGT 704 T > C T/C, ACE (Alu I/D) I/D, CALCRT (1340C) T/T не рекомендованы упражнения с высокими нагрузками на связочный аппарат, интенсивные тренировки на растяжку; при наличии F5 G/G, F2 G/G, SERPINE PA114G/4G, MTHFR C/C занятия профессиональным спортом противопоказаны, занятия физической культурой возможны только под врачебным контролем.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система, гемостаз, подростки, спортивная специализация.

Введение. В работах, посвященных исследованию молекулярно-генетических маркеров, определяющих статус спортсмена, исследованные гены относятся к различным метаболическим сетям и принимают участие в регуляции различных физиологических систем. Комплексная оценка молекулярно-генетических маркеров позволяет определить не только предрасположенность к развитию определенных физических качеств, к тем или иным видам спорта [1, 2]. Часть полиморфизмов генов исключают возможность занятий профессиональными видами спорта, но не ограничивают занятия оздоровительной физической культурой. Вместе с тем оценка успешности спортсмена только методом анализа

ДНК-полиморфизмов не корректна. Кроме генетической обусловленности спортивные достижения зависят от тренировочных факторов, питания, особенностей мотивации, технических достижений, оборудования и др. [1]. При этом генетическое тестирование лежит в основе сохранения здоровья спортсмена, позволяя прогнозировать развитие заболеваний, обусловленных чрезмерными физическими нагрузками [2]. Например, полиморфизм гена, отвечающего за фолатный цикл (MTHFR), ассоциирован с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям, в генезе которых лежит нарушение реологии крови [3, 5]. Особо важным, на наш взгляд, является исследование генов-кандидатов, детермини-

Физиология

рующих синтез белковых продуктов, которые участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов [4].

Цель исследования: выявление частот распределения генотипов ренин-ангиотензиновой системы и гемостаза в группе спортсменов подросткового возраста с различной спортивной специализацией.

Организация и методы исследования. В исследовании участвовало 110 юношей (54 %), 94 девушки (46 %), общее количество обследованных – 204 подростка, занимающихся спортом в течение 3–5 лет. Средний возраст юных спортсменов составил $15 \pm 1,6$ года. Распределение генотипов у спортсменов-подростков анализировали без учета половой принадлежности. Отбор в группы обследования проводился на основе информированного добровольного согласия. Забор венозной крови

для генетического анализа был проведен в вакуэты ЭДТА без стабилизатора. В режиме реального времени методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на аппарате DTprime определялся профиль генов, кодирующих функцию ангиотензинпревращающего фермента, фолатного цикла и плазменных факторов свертывания крови (ACE, AGT, CALCRT, PPARG, PPARA, PPARD, F5, F2, SERPINE PAI1, MTHFR). Анализ проводился в лаборатории ООО «Центр лабораторной диагностики». Статистическая обработка результатов проводилась интегрированной системой SPSS версия 23.0 for Windows. При анализе данных применялась описательная статистика, F-критерий Фишера.

Результаты исследования. Данные по распределению частот генотипов представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Распределение частот генотипов у спортсменов-подростков (n = 204)
Frequency of genotypes in adolescent athletes

Ген Gene	Генотип Genotype	Количество спортсменов Number of athletes	(%)	Критерий фишера (F), ОР, хи.кв. F-test, Relative risk, Chi square distribution
ACE (Alu I/D)	I/I	46	17,6	F 0,0402283
	I/D	122	59,8	ОР/RR 1,67 (1,05–2,67)
	D/D	36	22,5	хи.кв./Chi 4,72
AGT 704 T > C	T/T	49	23,0	F 0,005313
	T/C	108	52,9	ОР/RR 1,97 (1,24–3,13)
	C/C	47	24,0	хи.кв./Chi 8,37
CALCRT1340C	T/T	83	21,1	F 0,000000
	T/C	78	38,2	ОР/RR 5,05 (3,21–7,93)
	C/C	43	40,7	хи.кв./Chi 53,23
PPARG C1A1444G > A	A/A	6	2,9	F 0,000000
	G/A	134	65,7	ОР/RR 16,24 (6,84–38,56)
	G/G	64	31,4	хи.кв./Chi 62,26
PPARA2528G > C	G/G	130	63,7	F 0,000000
	G/C	66	32,4	ОР/RR 50,23 (23,35–108,05)
	C/C	8	3,9	хи.кв./Chi 178,03
PPARDT(–87) C	T/T	149	73,0	F 0,000000
	T/C	51	25,0	ОР/RR 149 (52,7–421,3)
	C/C	4	2,0	хи.кв./Chi 53,23
F5	G/G	199	97,5	F 0,061343
	G/A	5	2,5	ОР/RR 0
	A/A	–	0,0	хи.кв./Chi 4,82
F2	G/G	202	99,0	F 0,498819
	G/A	2	1,0	ОР/RR 0
	A/A	–	0	хи.кв./Chi 1,97
SERPINE PAI1	5G/5G	34	16,7	F 1,000000
	5G/4G	100	49,0	ОР/RR 0,99 (0,62–1,59)
	4G/4G	70	34,3	хи.кв./Chi 53,23
MTHFR	T/T	8	3,9	F 0,000000
	C/T	101	49,5	ОР/RR 0,17 (0,08–0,36)
	C/C	95	46,6	хи.кв./Chi 25,27

Таблица 2
Table 2

Распределение подростков по преимущественно развиваемым физическим качествам (n = 204)
The distribution of adolescents by developed physical qualities (n = 204)

Физические качества Physical qualities	Доля обследованных спортсменов / Examined athletes		
	Значения ниже среднего Below average	Среднее популяционное значение Mean population value	Значения выше среднего Above average
Выносливость Endurance	12,7 %	25,4 %	61,7 %
Быстрота / Quickness	28,4 %	33,8 %	37,7 %
Сила / Strength	33,8 %	33,3 %	32,8 %

Анализ распределения генотипов ACE (Alu I/D), AGT 704 T > C, PPARG C1A1444G > A, SERPINE PA11, MTHFR показывает, что в группе обследованных юных спортсменов преобладают полиморфные варианты от 49 до 65 % случаев. Преимущественно доминантными генотипами представлены гены PPARG C1A1444G > C, PPARDT(-87)C, доля полиморфных вариантов составила 32 и 25 % соответственно. При исследовании генов F5 и F2, контролируемых синтез II, V факторов свертывания крови, полиморфизм которых связан с высокой смертностью от тромбоэмболии, мутаций не выявлено. Показатели критерия Фишера и ОР достоверны во всех случаях, за исключением генов F2, F5, SERPAIN PA11.

Далее в (табл. 2) представлено распределение юных спортсменов по преимущественно развиваемым физическим качествам.

Как видно из табл. 2, доля лиц, имеющих показатели выносливости выше среднего популяционного значения, составляет преимущественное большинство, что подтверждает высокую тренируемость этого качества по сравнению с силой и скоростью. Анализ распределения юных спортсменов по показателям силы и скорости свидетельствует, что оно равномерное и составляет в среднем 33–34 % по категориям среднее, ниже и выше среднего. Практически треть обследованных юных спортсменов по скоростным и силовым качествам демонстрируют значения ниже средних. На наш взгляд, одной из причин этого факта является низкий процент носителей доминантной гомозиготы гена AGT 704 T > C в представленной популяции юных спортсменов (см. табл. 1).

Ниже приведены несколько примеров возможных практических рекомендаций, сделанных на основании результатов генетического тестирования.

Вариант 1. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента и гена, отвечающего за кальциевый обмен, которые ассоциированы с быстротой реакции и силой: AGT, ACE, CALCRT.

Ген	Генотип
AGT	T/C 704 T > C
ACE	I/D (Alu I/D)
CALCRT	T/T (1340C)

При полиморфизме гена AGT 704 T > C выявляется повышенный уровень ангиотензиногена II, что в процессе тренировок может приводить к гипертрофии скелетных мышц. При наличии полиморфизма гена ACE у спортсмена в скелетных мышцах выявляется преобладание медленных волокон. При генотипе T/T по гену CALCRT1340C при высоких физических нагрузках наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, пониженная концентрация кальция в кости и повышенная в мышцах.

Рекомендации к примеру 1: тренировки различной интенсивности (предпочтительно на выносливость и скорость) с включением силовых упражнений. Не рекомендованы тренировки с высокими нагрузками на связочный аппарат и интенсивные тренировки на растяжку.

Вариант 2. Полиморфизм генов свертывающей системы крови с высоким риском тромбоэмболических осложнений: F2 (FII), F5 (FVI), SERPINE PA11, MTHFR.

Ген	Генотип
F5*	G/G
F2*	G/G
SERPINE PA11	4G/4G
MTHFR	C/C

* функционально неблагоприятные аллели.

Комплексный анализ полиморфизмов генов системы свертывания крови и фибринолиза, а также генов системы фолатного цикла и адгезии тромбоцитов указывает на возможное существование риска при спортивной деятельности в связи с повышенным тромбообразованием. Негативное влияние имеет мутация гена SERPINE PAI1, которая может стать причиной внезапной смерти или острого инфаркта миокарда вследствие риска тромбоэмболии при травмах и оперативных вмешательствах.

Спортсменам с вышеописанными генотипами занятия профессиональным спортом противопоказаны, занятия общей физической подготовкой возможны только под контролем врача-кардиолога, при возникновении травм необходимо принимать во внимание риски, связанные с тромбозом.

Заключение. Показатели выносливости у 61,7 % обследованных подростков были высокими, практически треть обследованных спортсменов по скоростным и силовым качествам демонстрировали значения ниже средних показателей, что может быть обусловлено низким процентом носителей доминантой гомозиготы гена AGT 704 T > C. В выборке спортсменов группы олимпийского резерва преобладают носители полиморфных вариантов генов ACE (Alu I/D), AGT 704 T > C, PPARG C1A1444G > A, SERPINE PAI1, MTHFR, за исключением функционально опасных

аллелей генов системы свертывания крови F2, F5. Юным спортсменам даны конкретные рекомендации по направленности и интенсивности тренировочных занятий в зависимости от индивидуальных генетических профилей либо рекомендованы занятия физической культурой под врачебным контролем.

Литература

1. Ахметов, И.И. Молекулярная генетика спорта: моногр. / И.И. Ахметов. – М.: Совет. спорт, 2009. – 268 с.

2. Пат. 2339701. Способ определения предрасположенности человека к различным видам физической работоспособности и генетическая панель для осуществления этого способа / О.С. Глотов, А.С. Глотов, М.В. Асеев. – 2008.

3. Ahmetov, I.I. Sport genomics: current state of knowledge and future directions / I.I. Ahmetov // Cellular and molecular exercise physiology. – 2012. – No. 1. – P. 1–24.

4. Electrocardiographic values associated with serpin (pai-1) gene mutation sensitivity in young athletes for forecasting cardiovascular disorders / D.Z. Shibkova, V.B. Yarysheva, P.A. Baiguzhin, Yu.N. Romanov // Human. Sport. Medicine. – 2018. – Vol. 18, no. 5. – P. 7–12.

5. Puthuchery, Z. Genetic influences in sport and physical performance / Z. Puthuchery // Sports medicine. – 2011. – Vol. 41, no. 10. – P. 845–859.

Ярышева Виктория Борисовна, врач-кардиолог, ООО «Венозная эстетическая хирургия». 454000, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 165. E-mail: yarysheva@list.ru, ORCID: 0000-0002-6713-6637.

Шибкова Дарья Захаровна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник центра спортивной науки, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: shibkova2006@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8583-6821.

Байгузин Павел Азифович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник центра спортивной науки, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: baiguzhinpa@susu.ru, ORCID: 0000-0002-5092-0943.

Эрлих Вадим Викторович, доктор биологических наук, профессор, директор Института спорта, туризма и сервиса, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: erlih-vadim@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4416-1925.

Поступила в редакцию 17 ноября 2020 г.

POLYMORPHISM OF GENES OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND HEMOSTASIS IN ADOLESCENTS IN DIFFERENT SPORTS

V.B. Yarysheva¹, yarysheva@list.ru, ORCID: 0000-0002-6713-6637,
D.Z. Shibkova², shibkova2006@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8583-6821,
P.A. Baiguzhin², baiguzhinpa@susu.ru, ORCID: 0000-0002-5092-0943,
V.V. Erlikh², erlih-vadim@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4416-1925

¹LLC "Vein Aesthetic Clinic", Chelyabinsk, Russian Federation,

²South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. The article aims to identify the distribution of frequency of the genotypes of the renin-angiotensin system and hemostasis in adolescent athletes in different sports. **Materials and methods.** 110 boys and 94 girls with an average age of 15 ± 1.6 years participated in the study based on informed consent. Venous blood sampling was performed in EDTA vacuettes without stabilizer. The profile of genes was determined by polymerase chain reaction (PCR) on the DTprime apparatus at the Center for Laboratory Diagnostics. Genes encoding angiotensin converting enzyme (ACE), angiotensinogen protein (AGT), methylenetetrahydrofolate reductase protein (MTHFR), and angiotensinogen II receptor protein (AGT2R1) were considered as candidates for the renin-angiotensin system and hemostasis. The distribution of genotypes was assessed without taking into account the gender of the subjects. The SPSS system version 23.0 (descriptive statistics, Fisher's F test) was used for statistical processing of the results. **Results.** Analysis of the distribution of ACE genotypes (Alu I/D), AGT 704 T > C, PPARC C1A1444G > A, SERPINE PAI1, MTHFR showed that polymorphic variants predominate in athletes (49–59% of cases). Genes PPARA2528G > C, PPARDT (-87) C are represented mainly by dominant variants with polymorphic variants in the range from 32 to 25%. The analysis of the factor 5 Leiden (F5) and prothrombin (F2) genes, whose polymorphism is associated with high mortality from thromboembolism, did not reveal polymorphic variants. **Conclusion.** For adolescent athletes with genotypes AGT 704 T > C T/C, ACE (Alu I/D) I/D, CALCRT (1340C) T/T high intensity exercise training for the ligamentous apparatus and intensive stretching are not recommended; in the presence of F5 G/G, F2 G/G, SERPINE PAI14G/4G, MTHFR C/C professional sports are contraindicated, physical training is possible only under medical supervision.

Keywords: gene polymorphism, renin-angiotensin system, hemostasis, adolescents, sports specialization.

References

1. Akhmetov I.I. *Molekulyarnaya genetika sporta: monografiya* [Molecular Genetics of Sport]. Moscow, Soviet Sport Publ., 2009. 268 p.
2. Glotov O.S., Glotov A.S., Aseyev M.V. *Sposob opredeleniya predraspolozhennosti cheloveka k razlichnym vidam fizicheskoy rabotosposobnosti i geneticheskaya panel' dlya osushchestvleniya etogo sposoba* [A Method for Determining a Person's Predisposition to Various Types of Physical Performance and a Genetic Panel for Implementing this Method]. Patent RF, no. 2339701, 2008.
3. Ahmetov I.I. Sport Genomics: Current State of Knowledge and Future Directions. *Cellular and Molecular Exercise Physiology*, 2012, no. 1, pp. 1–24. DOI: 10.7457/cmep.v1i1.e1
4. Shibkova D.Z., Yarysheva V.B., Baiguzhin P.A., Romanov Yu.N. Electrocardiographic Values Associated with Serpain (pai-1) Gene Mutation Sensitivity in Young Athletes for Forecasting Cardiovascular Disorders. *Human. Sport. Medicine*, 2018, vol. 18, no. S, pp. 7–12. DOI: 10.14529/hsm18s01
5. Puthuchery Z. Genetic Influences in Sport and Physical Performance. *Sports Medicine*, 2011, vol. 41, no. 10, pp. 845–859. DOI: 10.2165/11593200-000000000-00000

Received 17 November 2020

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гемостаза у подростков с различной спортивной специализацией / В.Б. Ярышева, Д.З. Шибкова, П.А. Байгузин, В.В. Эрлих // Человек. Спорт. Медицина. – 2021. – Т. 21, № S1. – С. 19–23. DOI: 10.14529/hsm21s103

FOR CITATION

Yarysheva V.B., Shibkova D.Z., Baiguzhin P.A., Erlikh V.V. Polymorphism of Genes of the Renin-Angiotensin System and Hemostasis in Adolescents in Different Sports. *Human. Sport. Medicine*, 2021, vol. 21, no. S1, pp. 19–23. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm21s103