

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.23:796:575.164

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-96-107

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *BDKRB2* и *ACE* С АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬЮ ЭРИТРОЦИТОВ У ЮНОШЕЙ С РАЗНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

А.З. Даутова¹, Е.А. Хажиева², В.Г. Шамратова³, Л.З. Садыкова³

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет физической культуры», г. Уфа, Россия;

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

Цель работы – изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs4646994 (I/D) гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и rs5810761 (+9/-9) гена рецептора брадикинина 2 типа (BDKRB2) с адренореактивностью эритроцитов (АРЭ) у спортсменов и юношей, ведущих физически малоактивный образ жизни.

Материалы и методы. В исследовании принял участие 61 юноша с разным уровнем двигательной активности (ДА) в возрасте 21–23 лет. Оценку АРЭ проводили по изменению скорости оседания эритроцитов (СОЭ) под действием адреналина in vitro в конечных концентрациях 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹, 10⁻¹¹, 10⁻¹³ г/мл венозной крови. По характеру наблюдаемого эффекта в соответствии с направленностью сдвигов СОЭ в присутствии адреналина мы выделили 3 типа АРЭ: антиагрегационный (АнАг), ареактивный (Ар) и агрегационный (Аг).

Результаты. По результатам сравнительного и корреляционного анализа установлено, что юноши-спортсмены с генотипом +9/-9 (BDKRB2) характеризуются более высокой агрегативной устойчивостью эритроцитов к воздействию как физиологических (10⁻⁹ г/мл и ниже), так и повышенных (стрессовых) доз (выше 10⁻⁸ г/мл крови) адреналина, а также преобладанием АнАг- и Ар-типов АРЭ. У представителей разных генотипов полиморфизма I/D гена ACE реакция эритроцитов на адреналин не имела статистически значимых различий в группе спортсменов, тогда как в группе малоактивных студентов у лиц с генотипом D/D максимальное отклонение СОЭ при ФКА было меньше, чем при генотипе I/D.

*Выводы. Спортсменов, имеющих в своём генотипе аллель *-9 (+9/-9 генотип), можно считать более стрессоустойчивыми, что обеспечивается оптимальными адаптивно-компенсаторными механизмами организма, существенная роль в обеспечении которых, по-видимому, принадлежит устойчивости клеток к действию адреналина. Что касается полиморфизма гена ACE, то его влияние на суспензионные характеристики эритроцитов выражено слабее не только у физически малоактивных юношей, но и у спортсменов.*

Ключевые слова: адренореактивность эритроцитов (АРЭ), стрессоустойчивость, ген рецептора брадикинина β2 (BDKRB2), ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE), двигательная активность.

Введение. В настоящее время приобретает большую актуальность изучение генетических маркеров, определяющих динамику и закономерности функционирования организма и его отдельных систем в различных условиях жизнедеятельности [1–3]. К числу генов, влияющих на деятельность кардиореспираторной системы организма, специфиче-

скую работоспособность, а также определяющих успешность в спортивной практике, можно отнести ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент (ACE), и ген рецептора брадикинина β2 (BDKRB2) [4]. В проведенных нами ранее исследованиях было установлено, что фенотипическое проявление действия этих генов зависит от уровня повсе-

дневной двигательной активности. Так, у спортсменов при разных вариантах полиморфного варианта *rs4646994 (I/D)* гена *ACE* и *rs5810761 (+9/-9)* гена *BDKRB2* выявлены отличия параметров газотранспортной системы крови, количественных и качественных характеристик эритроцитов от соответствующих значений у физически малоактивных юношей [5].

Вместе с тем необходимо учитывать, что спортивная деятельность сопряжена не только с большим физическим, но и с высоким психоэмоциональным напряжением организма. В связи с этим представляет интерес поиск показателей, позволяющих судить о реакции организма при систематическом совместном действии таких нагрузок. К их числу относится адренореактивность эритроцитов (АРЭ), которая, как известно, отражает основные принципы адренореактивности разных клеток и дает адекватное представление о системных реакциях организма на изменение его функциональной активности [6–9]. Поэтому изучение особенностей связей АРЭ с полиморфизмами генов *ACE* и *BDKRB2* у спортсменов может иметь не только теоретическое, но и прикладное значение.

Цель исследования. Изучить ассоциацию полиморфных вариантов *rs4646994 (I/D)* гена *ACE* и *rs5810761 (+9/-9)* гена *BDKRB2* с АРЭ у спортсменов и юношей, ведущих физически малоактивный образ жизни.

Материалы и методы. В исследовании принял участие 61 юноша с разным уровнем двигательной активности (ДА) в возрасте 21–23 лет. Первую группу составил 41 практически здоровый юноша, не занимающийся спортом, с традиционным регламентированным двигательным режимом, предусмотренным в высшем учебном заведении (2 ч физической культуры в неделю). Во вторую группу вошли 20 юношей-спортсменов (ациклические виды спорта: кикбоксинг, тяжелая атлетика, бокс), не имеющих спортивных разрядов, со спортивным стажем 3–4 года. Исследование проводилось в подготовительном периоде годичного цикла тренировки.

Обследование проходило с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и директивах Европейского сообщ-

ества (8/609 ЕС). Все испытуемые дали письменное согласие на участие в эксперименте. Протокол эксперимента одобрен локальным этическим комитетом ИБГ УНЦ РАН (заключение от 18.10.2017).

Для исследования венозная кровь отбиралась в пробирку с ЭДТА2, которая подходит для определения адренореактивности эритроцитов и использования метода генотипирования.

Оценку адренореактивности эритроцитов проводили по изменению скорости оседания эритроцитов (СОЭ) под действием адреналина *in vitro* в конечных концентрациях 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-11} , 10^{-13} г/мл венозной крови [10]. В соответствии с направленностью сдвигов СОЭ в присутствии адреналина мы выделили 3 типа АРЭ, обозначенные как: 1) антиагрегационный (АнАг) – средние отклонения СОЭ от исходного уровня имели положительный знак, т.е. после внесения адреналина значения СОЭ были ниже, чем в исходной пробе (позитивный эффект); 2) агрегационный (Аг) – средние отклонения СОЭ от уровня исходной пробы при различной концентрации адреналина имели отрицательный знак, т.е. после внесения адреналина значения СОЭ были выше, чем в контроле (негативный эффект); 3) ареактивный (Ар) – отсутствие заметного отклонения СОЭ при внесении адреналина в различной концентрации. Известно, что действие адреналина на клетки определяется его концентрацией [7, 11]. Физиологическая концентрация адреналина в крови составляет 10^{-9} г/мл и ниже, при стрессовых ситуациях содержание адреналина превышает 10^{-8} г/мл. Учитывая этот факт, мы оценивали эффекты адреналина отдельно для его физиологических (10^{-9} , 10^{-11} , 10^{-13} г/мл) (ФКА) и стрессовых (10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} г/мл) концентраций (СКА). Помимо регистрации направленности сдвигов, в эксперименте определялись и количественные показатели АРЭ: средние значения при воздействии на кровь физиологических (АРЭ ср. ФКА) и стрессовых доз адреналина (АРЭ ср. СКА), а также максимальное (АРЭ макс.) отклонение СОЭ от исходного уровня при воздействии на кровь испытанных доз адреналина.

Для генетического анализа использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов крови мето-

дом фенольно-хлороформной экстракции [12]. Метод определения полиморфизмов генов *ACE* и *BDKRB2* заключался в амплификации специфических фрагментов ДНК (полимеразная цепная реакция (ПЦР)) с помощью специфических олигонуклеотидов

(ген *ACE*:

прямой праймер –

5'-CTGGAGACCACTCCCATCSTTTCT-3',

обратный праймер –

5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3';

ген *BDKRB2*:

прямой праймер –

5'-TCTGGCTTCTGGGCTCCGAG-3',

обратный праймер –

5'-AGCGGCATGGGCACTTCAGT-3' («Синтол», Россия)). ПЦР проводилась на термоциклере «Терцик» (ООО «ДНК технология», г. Москва). Результаты амплификации оценивались путем проведения вертикального электрофореза в 7 % полиакриламидном геле (ПААГ).

Статистический анализ данных производился с помощью пакета программ Microsoft Office Excel и Statistics Version 10.0. Значимость различий в частоте аллелей и генотипов между сравниваемыми выборками определялась с помощью критерия χ^2 (с поправкой Йетса на непрерывность). В случае статистически значимых различий сила ассоциаций оценивалась в значениях показателя отношения

шансов (Odds Ratio, OR). Для оценки достоверности показателей использовались непараметрические критерии: при сравнении двух независимых выборок применялся U-критерий Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы значений (Me) и интерквартильного размаха с описанием значений 25-го и 75-го перцентилей: Me (25 %; 75 %). При проведении корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта I/D гена *ACE* между группами спортсменов и нетренированных юношей не выявило статистически значимых различий. Как в группе юношей, не занимающихся спортом, так и в группе с высоким уровнем физической активности наблюдалось преобладание генотипа I/D (0,43 и 0,45 соответственно), тогда как генотипы I/I и D/D встречались реже в обеих группах (табл. 1). Согласно данным литературы, у спортсменов, специализирующихся в видах спорта на выносливость (велосипедисты, легкоатлеты, гребцы и т.д.), преобладает генотип I/I, тогда как у атлетов, которым требуются силовые и скоростные качества (бег на короткие дистанции, тяжелая атлетика), – генотип D/D [13, 14].

Таблица 1

Table 1

Распределение аллелей и генотипов в группе нетренированных юношей и спортсменов

Distribution of alleles and genotypes in groups of untrained young men and in athletes

	Нетренированные юноши Untrained young men					Спортсмены Athletes				
	I/I (n=8)	I/D (n=18)	D/D (n=15)	D (n=48)	I (n=34)	I/I (n=5)	I/D (n=9)	D/D (n=6)	D (n=21)	I (n=19)
<i>ACE</i> <i>rs4646994</i>										
%	19,5	43,9	36,5	58,5	41,4	25,0	45,0	30,0	52,5	47,5
<i>BDKRB2</i> <i>rs5810761</i>	-9/-9 (n=5)	+9/-9 (n=21)	+9/+9 (n=15)	-9 (n=31)	+9 (n=51)	-9/-9 (n=1)	+9/-9 (n=15)	+9/+9 (n=4)	-9 (n=17)	+9 (n=23)
%	12,1	51,2*	36,5	37,8	62,2	5,0	75,0*	20,0	42,5	57,5

Примечание. * – достоверные различия между нетренированными юношами и спортсменами при генотипе +9/-9, $p=0,03$.

Note. * – the differences between untrained young men and athletes with +9/-9 genotype are significant, $p=0.03$.

При анализе частоты встречаемости генотипов гена *BDKRB2* установлено преобладание гетерозиготного генотипа +9/-9 в группе спортсменов по сравнению с группой нетренированных юношей ($\chi^2=3,14$, $p=0,03$, $OR=0,3$ [0,1–1,14]). Генотип -9/-9 как в группе спортсменов, так и у юношей с малоактивным образом жизни встречался реже (0,05 и 0,12 соответственно) (табл. 1). В связи с этим в дальнейшем приводятся данные только для двух генотипов гена *BDKRB2*. Полученные результаты согласуются с литературными данными, согласно которым частота встречаемости генотипа -9/-9 в группе мужчин была ниже (7,4 %), чем у женщин (26,1 %) [15]. Генотип -9/-9 ассоциирован с высокой активностью пептида брадикинина, что ведет к снижению

сосудистого тонуса, вазодилатации сосудов, улучшению кровоснабжения мышечной ткани, а также активации диапедеза лейкоцитов и возникновению болевого эффекта [16, 17].

Оценка адренореактивности эритроцитов по направленности сдвигов СОЭ под действием *in vitro* адреналина в зависимости от носительства различных генотипов полиморфизма гена *BDKRB2* позволила установить, что спортсменам с генотипом +9/-9 свойственен главным образом ареактивный тип АРЭ (70–80 % испытуемых). В этой же группе встречался антиагрегационный тип при воздействии как ФКА, так и СКА, а реакция, проявляющаяся в возрастании агрегации эритроцитов, отмечалась лишь в присутствии высоких доз адреналина (рис. 1).

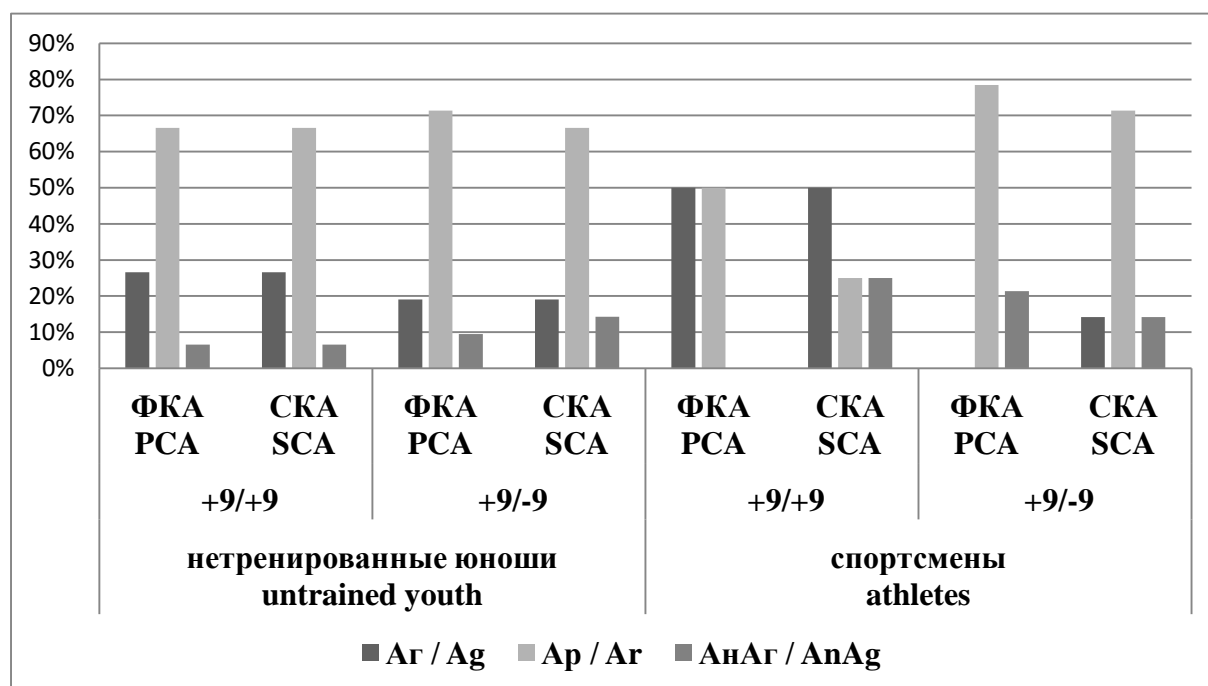


Рис. 1. Частота встречаемости типов АРЭ в зависимости от полиморфизма +9/-9 гена *BDKRB2*

Fig. 1. Frequency of ARE types in individuals depending on *BDKRB2* gene +9/-9 polymorphism

Иная картина наблюдалась у представителей генотипа +9/+9: при физиологических дозах с равной частотой встречались агрегационный и ареактивный типы, а при воздействии стрессовых доз адреналина агрегационный тип АРЭ являлся преобладающим. Распределение разных типов АРЭ у нетренированных юношей в зависимости от генотипов гена

BDKRB2 характеризовалось преобладанием Ар-типа в обоих генотипах, а агрегационное поведение чаще встречалось при генотипе +9/+9. Однако это генотипическое различие было выражено значительно слабее, чем у спортсменов. Таким образом, можно говорить о том, что лица с генотипом +9/-9 обладают более высокой стрессоустойчивостью и боль-

шим резервом компенсаторно-приспособительных механизмов, чем носители варианта +9/+9. При этом у спортсменов эта тенденция проявляется отчетливей, чем у неактивных юношей, т.е. физические нагрузки способствуют оптимизации реологических свойств эритроцитов при генотипе +9/-9 и их ослаблению – при +9/+9.

Оценка частоты встречаемости разных типов АРЭ у юношей в зависимости от генотипов гена *ACE* показала, что нетренированные юноши только с генотипом D/D как при ФКА, так и при СКА имели АnАг-тип АРЭ. При генотипе I/I существенно преобладало ареактивное поведение. В группе спортсменов генотипические особенности реакции мем-

бран эритроцитов на действие адреналина проявляются отчетливей: при генотипе I/I встречается только Аp-тип, при генотипе I/D – все три типа АРЭ, при генотипе D/D при воздействии физиологических доз адреналина Аg-тип не обнаруживается. Из приведенных диаграмм видно, что лицам с генотипом I/I присуще главным образом отсутствие реакции на адреналин, Аg-тип преобладает и у нетренированных юношей, и у спортсменов. При генотипе D/D в обеих группах часто встречается АnАг-эффект. Что касается гетерозиготного генотипа, то здесь у спортсменов реологические характеристики эритроцитов отличаются большей стабильностью, чем у физически малоактивных юношей (рис. 2).

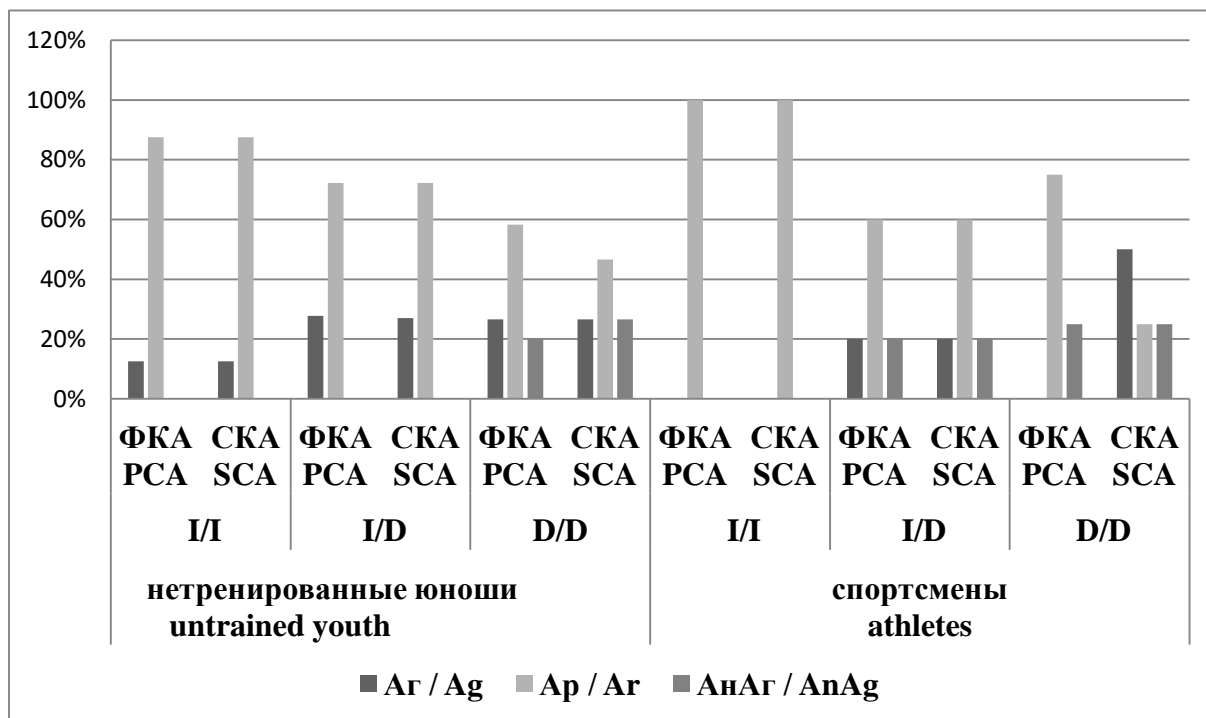


Рис. 2. Частота встречаемости типов АРЭ в зависимости от полиморфизма I/D гена *ACE*

Fig. 2. Frequency of ARE types in individuals depending on *ACE* gene I/D polymorphism

Сравнительный анализ среднегрупповых значений АРЭ в зависимости от полиморфизма гена *BDKRB2* представлен в табл. 2. Из таблицы видно, что у нетренированных юношей средняя и максимальная величины АРЭ в зависимости от полиморфизма гена *BDKRB2* статистически значимо не меняются, тогда как у спортсменов наблюдаются ярко выра-

женные генотипические различия. При этом отклонения СОЭ от исходного уровня у лиц с гомозиготным генотипом направлены в сторону возрастания агрегации клеток. Следовательно, у юношей с генотипом +9/+9 эритроциты обладают меньшей стойкостью к воздействию как физиологических, так и стрессовых доз адреналина, чем у обладателей генотипа

+9/-9 ($p < 0,05$). Кроме того, выявлены межгрупповые различия АРЭ в зависимости от уровня ДА. Так, если при генотипе +9/-9 увеличение уровня физической активности способствует

возрастанию устойчивости к действию адреналина, то у лиц с генотипом +9/+9 наблюдается обратная реакция: в группе спортсменов значения АРЭ понижаются (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Адренореактивность эритроцитов в группе спортсменов и у нетренированных юношей в зависимости от полиморфизмов генов *BDKRB2* и *ACE*, Me (25 %; 75 %)

Erythrocytes adrenoactivity in athletes and untrained young men depending on *BDKRB2* and *ACE* genes polymorphisms, Me (25 %; 75 %)

		Генотипы Genotypes	АРЭ ср. ФКА, мм/ч ARE mean PAC, mm/h	АРЭ ср. СКА, мм/ч ARE mean SAC, mm/h	АРЭ макс. ФКА, мм/ч ARE max. PAC, mm/h	АРЭ макс. СКА, мм/ч ARE max. SAC, mm/h
Нетренированные юноши Untrained young men	Ген <i>BDKRB2</i> <i>BDKRB2</i> gene	+9/-9 (n=21)	0 (-1; 0) ²	0 (-1,2; 0,0)	0 (-2; 0)	0 (-1; 0)
		+9/+9 (n=15)	-1 (-2; 0)	-1 (-2; 0) ¹	0 (-2; 0)	-2 (-2; 0)
	Ген <i>ACE</i> <i>ACE</i> gene	I/I (n=8)	0 (-1; 0)	0 (-1; 0)	0 (-1; 0) [^]	0 (-1; 0) [^]
		I/D (n=18)	-1 (-2; 0)	-1 (-2; 0)	-2 (-2; -1) ^{*^}	-2 (-2; -1) [^]
		D/D (n=15)	0 (-2; 2)	0 (-1,5; 2,0)	0 (-3; 2) [*]	0 (-3; 2)
Спортсмены Athletes	Ген <i>BDKRB2</i> <i>BDKRB2</i> gene	+9/-9 (n=15)	0,25 (0; 1) ^{▲2}	0 (-0,5; 0,5) [▲]	0,5 (-1; 2)	0 (0; 2) [▲]
		+9/+9 (n=4)	-1,3 (-2,1; -0,6) [▲]	-2 (-2,50; -1,25) ^{▲1}	-2 (-2,5; -1,5)	-2 (-3,5; -0,5) [▲]
	Ген <i>ACE</i> <i>ACE</i> gene	I/I (n=5)	0 (-0,15; 0)	0 (-0,5; 0,0)	-1 (-2,0; 1,5)	-1 (-2,5; 0,5)
		I/D (n=9)	0,25 (-1; 1)	0,25 (-1,5; 0,5)	0,5 (-2; 2)	0 (-1; 2)
		D/D (n=6)	0,5 (-0,3; 2,5)	-1,25 (-2,0; 1,5)	-1,5 (-2,5; 2,0)	0 (-1,5; 2,5)

Примечания: 1. ▲ – значимые различия у лиц в группе спортсменов между генотипами +9/-9 и +9/+9; * – значимые различия в группе нетренированных юношей между генотипами I/D и D/D; ^ – значимые различия в группе нетренированных юношей между генотипами I/D и I/I. 2. ¹ – значимые различия между нетренированными юношами и спортсменами при сравнении генотипа +9/+9; ² – значимые различия между нетренированными юношами и спортсменами при сравнении генотипа +9/-9, $p < 0,05$.

Note: 1. ▲ – differences are significant in athletes between +9/-9 and +9/+9 genotypes; * – differences are significant in untrained young men between I/D and D/D genotypes; ^ – differences are significant in untrained young men between I/D and I/I genotypes. 2. ¹ – differences are significant between untrained young men and athletes, if +9/+9 genotype is compared; ² – differences are significant between untrained young men and athletes, if +9/-9 genotype is compared, $p < 0,05$.

У представителей разных генотипов гена *ACE* реакция эритроцитов на адреналин не имела статистически значимых различий в

группе спортсменов, тогда как в группе малоактивных студентов у лиц с генотипом D/D максимальное отклонение СОЭ при ФКА

(АРЭ макс. ФКА) было меньше, чем при генотипе I/D ($p < 0,05$) (табл. 2).

При корреляционном анализе у спортсменов обнаружены связи между параметрами, характеризующими адренореактивность эритроцитов, и полиморфным вариантом гена *BDKRB2*. Так, наблюдаются прямые линейные корреляции полиморфного варианта +9/-9 гена *BDKRB2* со средними значениями АРЭ и максимальными отклонениями СОЭ при воздействии СКА, т.е. по мере появления в генотипе аллеля *-9 у его представителей наблюдались более высокие значения АРЭ (позитивный эффект). У юношей с генотипом +9/-9 АРЭ ср.

ФКА составило $0,75 \pm 0,33$ мм/ч, тогда как при генотипе +9/+9 – $-1,37 \pm 0,48$ мм/ч ($r = 0,70$, $p = 0,0009$); АРЭ ср. СКА +9/-9 – $0,17 \pm 0,35$ мм/ч, +9/+9 – $-1,87 \pm 0,37$ ($r = 0,62$, $p = 0,005$); АРЭ макс. СКА +9/-9 – $0,43 \pm 0,6$ мм/ч; +9/+9 – $-2,0 \pm 0,9$ мм/ч ($r = 0,48$, $p = 0,04$). Корреляционный анализ подтвердил также наличие взаимосвязи типов АРЭ с генотипами полиморфного варианта гена *BDKRB2*. Так, у представителей генотипа +9/-9 наблюдается преобладание Ар-и АнаГ-типов АРЭ в группе спортсменов при воздействии как физиологических ($r = 0,55$, $p = 0,016$), так и стрессовых ($r = 0,53$, $p = 0,022$) доз адреналина (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r) между показателями АРЭ и полиморфизмами генов ACE и BDKRB2

Spearman's rank correlation coefficients (r) between ARE indices and ACE and BDKRB2 gene polymorphisms

Показатели Parameters	Нетренированные юноши Physically inactive young men		Спортсмены Athletes	
	<i>BDKRB2</i>	<i>ACE</i>	<i>BDKRB2</i>	<i>ACE</i>
АРЭ ср. ФКА, мм/ч ARE mean PAC, mm/h	-0,16	-0,02	+0,70*	-0,02
АРЭ ср. СКА, мм/ч ARE mean SAC, mm/h	-0,19	-0,05	+0,62*	+0,08
АРЭ макс. ФКА, мм/ч ARE max. PAC, mm/h	-0,00	-0,04	+0,40	+0,03
АРЭ макс. СКА, мм/ч ARE max. SAC, mm/h	-0,14	+0,04	+0,48*	-0,14
Типы АРЭ при ФКА ARE types under PAC	-0,16	-0,10	+0,55*	-0,16
Типы АРЭ при СКА ARE types under SAC	-0,17	-0,16	+0,53*	+0,17

Примечание. * – значимые корреляционные зависимости ($p < 0,05$).

Note. * – significant correlation dependencies ($p < 0.05$).

По гену *ACE* статистически значимых корреляций как в группе спортсменов, так и контрольной группе не обнаружено.

Таким образом, результаты корреляционного анализа подтвердили наличие ассоциации полиморфного варианта +9/-9 гена *BDKRB2* с АРЭ в группе спортсменов. Судя по частоте распределения разных типов АРЭ, величине средних и максимальных отклонений СОЭ, а

также корреляций, при повышенных физических нагрузках носители генотипа +9/-9 имеют наиболее адекватную активность симпатико-адреналовой системы, что обеспечивает лучшую адаптацию организма к высоким физическим и психоэмоциональным нагрузкам. Полученные данные согласуются с исследованиями, свидетельствующими о протективной роли генотипа +9/-9 гена *BDKRB2* [18–20].

Заключение. В результате настоящего исследования установлены генотипические особенности адренореактивности эритроцитов, выражающиеся в наличии у носителей изученных полиморфизмов генов *BDKRB2* и *ACE* различий как по направленности, так и по величине сдвигов СОЭ под влиянием *in vitro* адреналина. При этом выяснилось, что зависимость эффектов адреналина от наследственного фактора у спортсменов, организм которых постоянно испытывает напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов, проявляется в большей степени, чем у физически малоактивных студентов. Исследование продемонстрировало у тренированных юношей, имеющих в своём генотипе аллель *-9 (+9/-9-генотип), значительно менее выраженные сдвиги СОЭ, чем у лиц с генотипом +9/+9. Исходя из этого можно допустить, что одна из причин выявленных генетических особенностей кроется в различиях чувствительности к адреналину мембранных рецепто-

ров у лиц, несущих аллели *-9 и *+9, т.е. наблюдается явление десенситизации адренорецепторов эритроцитов у юношей с генотипом +9/-9 гена *BDKRB2*. Вместе с тем сравнение эффектов адреналина у юношей, различающихся по уровню двигательной активности, указывает на весомый вклад высоких физических и психоэмоциональных нагрузок в фенотипическое проявление признака.

Поскольку адренореактивность эритроцитов отражает общие принципы поведения мембран кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток [6, 8], можно говорить о более высокой стрессоустойчивости спортсменов-обладателей гетерозиготного генотипа по сравнению с носителями генотипа +9/+9. Что касается полиморфного варианта *rs4646994* гена *ACE*, то его влияние на суспензионные характеристики эритроцитов выражены слабее не только у физически малоактивных юношей, но и у спортсменов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ahmetov I.I., Egorova E.S., Gabdrakhmanova L.J., Fedotovskaya O.N. Genes and Athletic Performance: An Update. *Genetics and Sports*. 2016; 61: 41–54.
2. 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; 27 (8): 788–800.
3. Puthuchery Z., Skipworth J.R., Rawal J. Genetic influences in sport and physical performance. *Sports medicine*. 2011; 10 (41): 845–859.
4. Papadimitriou L.D., Lucia A., Pitsiladis Y.P., Pushkarev V.P. *ACTN3* R577X and *ACE* I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. *BMC Genomics*. 2016; 17: 285–293.
5. Даутова А.З., Шамратова В.Г., Воробьева Е.В. Ассоциация полиморфизмов генов *ACE*, *СМА1* и *BDKRB2* с состоянием кислородтранспортной системы организма у юношей с разным уровнем двигательной активности. *Журн. мед.-биол. исследований*. 2019; 3 (7): 251–260.
6. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина; 2003. 160.
7. Циркин В.И., Громова М.А., Колгина Д.А., Михайлова В.И., Пленусова Я.К. Оценка адренореактивности эритроцитов, основанная на способности адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов. *Фундаментальные исследования*. 2008; 7: 59–60.
8. Ефремова Р.И., Воронина Г.А. Адренореактивность как критерий оценки функционального состояния организма. *Вестник НГУ. Сер. Биология, клиническая медицина*. 2010; 1 (8): 138–141.
9. Хазипова И.Р., Шамратова В.Г. Связи адренореактивности эритроцитов с состоянием кислородтранспортной системы организма и физической выносливостью студентов. *Вестник Челябинского государственного педагогического университета*. 2012; 12: 235–242.
10. Хазипова И.Р., Шамратова В.Г. Способ оценки адренореактивности эритроцитов: патент РФ № 2011122065/15; 2012.

11. *Коротаева К.Н., Вязников В.А., Циркин В.И., Костяев А.А.* Влияние сыворотки крови человека на сократимость и β -адренореактивность изолированного миокарда человека. Физиология человека. 2011; 3 (37): 83–91.
12. *Mathew C.C., Walker J.M., ed.* Methods in Molecular Biology. 1984; 2: 31–34.
13. *Рогозкин В.А.* Гены-маркеры предрасположенности к скоростно-силовым видам спорта. Теория и практика физической культуры. 2005; 1: 2–4.
14. *Thompson W.R.* Association of genetic factors with selected measures of physical performance. Phys. Ther. 2006; 86: 585–591.
15. *Масленникова Ю.Л., Михайлов П.В.* Сравнительный анализ полиморфизма гена рецептора брадикинина (BDKRB2) у женщин и мужчин с разным уровнем неспецифической работоспособности. Ярославский педагогический вестник. 2011; 4: 113.
16. *Kayashima Y., Smithies O., Kakoki M.* Kinins – the kallikrein-kinin system and oxidative stress. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2012; 21: 92–97.
17. *Gu W.* Association of the bradykinin receptors genes variants with hypertension: a case-control study and meta-analysis. Clinical and Experimental Hypertension. 2016; 38: 100–106.
18. *Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P.T.* Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. J. Appl. Physiol. 2004; 96 (3): 938–942.
19. *Zmijewski P., Grenda A., Leonska-Duniec A., Ahmetov I. I., Orysiak J., Cieszczyk P.* Effect of BDKRB2 Gene -9/+9 Polymorphism on Training Improvements in Competitive Swimmers. Journal of strength and conditioning research. 2016; 30 (3): 665–671.
20. *Saunders C.J., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., Anastassiades L.C., Noakes T.D., Collins M.* The bradykinin beta 2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons. Hum. Mol. Genet. 2006; 15 (6): 979–987.

Поступила в редакцию 17.05.2019; принята 11.11.2019.

Авторский коллектив

Даутова Альбина Зуфаровна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры физиологии и спортивной медицины, Башкирский институт физической культуры (филиал) ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет физической культуры». 450077, Россия, г. Уфа, ул. Коммунистическая, 67; e-mail: dautova.az@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3069-2178>.

Хажиева Евгения Александровна – аспирант кафедры физиологии и общей биологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет». 450076, Россия, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32; e-mail: maxi-d@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3964-8934>.

Шамратова Валентина Гусмановна – доктор биологических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: shamratovav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7633-4264>.

Садыкова Лилия Зуфаровна – студентка 6 курса, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: iiliya-sz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8790-6857>.

Образец цитирования

Даутова А.З., Хажиева Е.А., Шамратова В.Г., Садыкова Л.З. Ассоциация полиморфизмов генов BDKRB2 и ACE с адренореактивностью эритроцитов у юношей с разной двигательной активностью. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 96–107. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-96-107.

ASSOCIATION OF *BDKRB2* AND *ACE* GENE POLYMORPHISM WITH ERYTHROCYTE ADRENOREACTIVITY IN YOUNG MEN WITH DIFFERENT MOTOR ACTIVITY

A.Z. Dautova¹, E.A. Khazhieva², V.G. Shamratova³, L.Z. Sadykova³

¹ Ural State University of Physical Culture, Ufa, Russia;

² Bashkir State University, Ufa, Russia;

³ Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

The aim of the paper was to study the association of polymorphic variants of rs4646994 (I/D) of the angiotensin converting enzyme gene (ACE) and rs5810761 (+9/-9) of the bradykinin B2 receptor gene (BDKRB2) with erythrocyte adrenoreactivity (ARE) in athletes and untrained young men.

Materials and Methods. The study involved 61 young men (aged 21–23) with different levels of motor activity (MA). ARE was evaluated according to the erythrocyte sedimentation rate (ESR) change under adrenaline in vitro at final concentrations 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁹, 10⁻¹¹, 10⁻¹³ g/ml of venous blood. According to the effect observed and ESR shifts under adrenaline, we distinguished 3 ARE types: antiaggregative (AnAg), areactive (Ar) and aggregative (Ar).

Results. The results of comparative and correlation analyses demonstrated that young athletes with +9/-9 (BDKRB2) genotype were characterized by a higher aggregative resistance of erythrocytes to the effects of both physiological (<10⁻⁹ g/ml) (physiological adrenaline concentration, PAC) and stressful doses (>10⁻⁹ g/ml) of adrenaline (stress adrenaline concentration, SAC), as well as by predominance of AnAg and Ar ARE types. In athletes, among the representatives of different genotypes of ACE gene I/D polymorphism, the erythrocyte response to adrenaline did not have any statistically significant differences. In physically inactive students, namely individuals with the D/D genotype, maximal ESR deviation under PAC was less than in those with I/D genotype.

*Conclusion. Athletes with *-9 allele (+9/-9 genotype) in their genotype can be considered more stress-resistant, which is provided by optimal adaptive and compensatory body mechanisms. Apparently, resistance of cells to the adrenaline contributes much to the work of these mechanisms. As for the ACE gene polymorphism, its effect on the suspension characteristics of erythrocytes is less pronounced not only in physically inactive young men, but in athletes as well.*

Keywords: erythrocyte adrenoreactivity (ARE), stress tolerance, β 2 bradykinin receptor gene (*BDKRB2*), angiotensin converting enzyme (*ACE*) gene, motor activity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ahmetov I.I., Egorova E.S., Gabdrakhmanova L.J., Fedotovskaya O.N. Genes and Athletic Performance: An Update. *Genetics and Sports*. 2016; 61: 41–54.
2. 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; 27 (8): 788–800.
3. Puthuchery Z., Skipworth J.R., Rawal J. Genetic influences in sport and physical performance. *Sports medicine*. 2011; 10 (41): 845–859.
4. Papadimitriou L.D., Lucia A., Pitsiladis Y.P., Pushkarev V.P. *ACTN3* R577X and *ACE* I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. *BMC Genomics*. 2016; 17: 285–293.
5. Dautova A.Z., Shamratova V.G., Vorob'eva E.V. Assotsiatsiya polimorfizmov genov ASE, SMA1 i BDKRB2 s sostoyaniem kislородtransportnoy sistemy organizma u yunoshey s raznym urovnem dvigatel'noy aktivnosti [Association of ACE, CMA1 and BDKRB2 gene polymorphisms with oxygen transport system in young men with different levels of motor activity]. *Zhurn. med.-biol. issledovaniy*. 2019; 3 (7): 251–260 (in Russian).
6. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. *Adrenoreaktivnost' i serdechno-sosudistaya sistema* [Adrenoreactivity and cardiovascular system]. Moscow: Meditsina; 2003. 160 (in Russian).

7. Tsirkin V.I., Gromova M.A., Kolgina D.A., Mikhaylova V.I., Plenusova Ya.K. Otsenka adrenoreaktivnosti eritrotsitov, osnovannaya na sposobnosti adrenalina povyshat' skorost' agglyutinatsii eritrotsitov [Assessment of red blood cell adrenoreactivity based on adrenaline ability to increase hemagglutination]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2008; 7: 59–60 (in Russian).
8. Efremova R.I., Voronina G.A. Adrenoreaktivnost' kak kriteriy otsenki funktsional'nogo sostoyaniya organizma [Adrenoreactivity as a criterion for assessing functional state of the body]. *Vestnik NGU. Ser. Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2010; 1 (8): 138–141 (in Russian).
9. Khazipova I.R., Shamratova V.G. Svyazi adrenoreaktivnosti eritrotsitov s sostoyaniem kislorodtransportnoy sistemy organizma i fizicheskoy vynoslivost'yu studentov [Relationship of red blood cell adrenoreactivity with oxygen transport system and students' physical endurance]. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2012; 12: 235–242 (in Russian).
10. Khazipova I.R., Shamratova V.G. *Sposob otsenki adrenoreaktivnosti eritrotsitov* [Method for erythrocyte adrenoreactivity assessment]: patent RF № 2011122065/15; 2012 (in Russian).
11. Korotaeva K.N., Vyaznikov V.A., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. Vliyanie syvorotki krovi cheloveka na sokratimost' i β -adrenoreaktivnost' izolirovannogo miokarda cheloveka. [Effect of human serum on contractility and β -adrenoreactivity of isolated human myocardium]. *Fiziologiya cheloveka*. 2011; 3 (37): 83–91 (in Russian).
12. Mathew C.C., Walker J.M., ed. *Methods in Molecular Biology*. 1984; 2: 31–34.
13. Rogozkin V.A. Geny-markery predispozitsionnosti k skorostno-silovym vidam sporta [Genetic markers predisposing to high-speed power sports]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2005; 1: 2–4 (in Russian).
14. Thompson W.R. Association of genetic factors with selected measures of physical performance. *Phys. Ther.* 2006; 86: 585–591.
15. Maslennikova Yu.L., Mikhaylov P.V. Sravnitel'nyy analiz polimorfizma gena retseptora bradikininina (BDKRB2) u zhenshchin i muzhchin s raznym urovnem nespetsificheskoy rabotosposobnosti [Comparative analysis of bradykinin receptor gene (BDKRB2) polymorphism in females and males with different levels of non-specific working capacity]. *Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik*. 2011; 4: 113 (in Russian).
16. Kayashima Y., Smithies O., Kakoki M. Kinins – the kallikrein-kinin system and oxidative stress. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012; 21: 92–97.
17. Gu W. Association of the bradykinin receptors genes variants with hypertension: a case–control study and meta-analysis. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2016; 38: 100–106.
18. Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P.T. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96 (3): 938–942.
19. Zmijewski P., Grenda A., Leonska-Duniec A., Ahmetov I. I., Orysiak J., Cieszczyk P. Effect of BDKRB2 Gene -9/+9 Polymorphism on Training Improvements in Competitive Swimmers. *Journal of strength and conditioning research*. 2016; 30 (3): 665–671.
20. Saunders C.J., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., Anastassiades L.C., Noakes T.D., Collins M. The bradykinin beta 2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15 (6): 979–987.

Received 17 May 2019; accepted 11 November 2019.

Information about the authors

Dautova Al'bina Zufarovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Lecturer, Chair of Physiology and Sports Medicine, Bashkir Institute of Physical Culture, Ural State University of Physical Culture. 450077, Russia, Ufa, Kommunisticheskaya Street, 67; e-mail: dautova.az@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3069-2178>.

Khazhieva Evgeniya Aleksandrovna, Postgraduate Student, Chair of Physiology and General Biology, Bashkir State University. 450076, Russia, Ufa, Zaki Validi Street, 32; e-mail: maxi-d@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3964-8934>.

Shamratova Valentina Gusmanovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 450008, Russia, Ufa, Lenin Street, 3; e-mail: shamratovav@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7633-4264>.

Sadykova Liliya Zufarovna, 6th-year student, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 450008, Russia, Ufa, Lenin Street, 3; e-mail: iiliya-sz@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8790-6857>.

For citation

Dautova A.Z., Khazhieva E.A., Shamratova V.G., Sadykova L.Z. Assotsiatsiya polimorfizmov genov BDKRB2 i ASE s adrenoreaktivnost'yu eritrotsitov u yunoshey s raznoy dvigatel'noy aktivnost'yu [Association of BDKRB2 and ACE gene polymorphism with erythrocyte adrenoreactivity in young men with different motor activity]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 96–107. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-96-107 (in Russian).