

1. Кудря, О. Н. Адаптация сердечно-сосудистой системы спортсменов к нагрузкам разной направленности / О. Н. Кудря, Л. Е. Белова, Л. В. Капилевич // Вестник Томского государственного университета. – 2012. – № 3. – С. 162–166.
2. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов. – М.: Медицина, 2000. – 295 с.
3. Хаспекова, Н. Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: автореф. дис. ... д-р. мед. наук: 03.00.13 / Н. Б. Хаспекова; Ин-т высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. – М., 1996. – 49 с.
4. Шлык, Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов / Н. И. Шлык. – Ижевск: Изд-во Удмуртского ун-та, 2009. – 255 с.
5. Aubert, A. E. Heart rate variability in athletes / A. E. Aubert, B. Seps, F. Beckers // Sports Medicine, 2003. – Vol. 33. – P. 889–919.
6. Жемайтите, Д. И. Вегетативная регуляция синусового ритма сердца у здоровых и больных / Д. И. Жемайтите, Л. С. Толькнис // Анализ сердечного ритма. – Вильнюс, 1982. – 130 с.
7. Баевский, Р. М. Донозологическая диагностика в оценке состояния здоровья / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева // Валеология: диагностика, средства и практика обеспечения здоровья: сб. науч. тр. РАН. – СПб., 1993. – Вып. 1. – С. 33–47.

ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КОНЬКОБЕЖЦЕВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА *CYP17A1*

Ильютник А.В.,

Гилеп И.Л., канд. хим. наук, доцент,

Белорусский государственный университет физической культуры,
Республика Беларусь

Стероидные гормоны (андрогены, эстрогены, глюкокортикоиды, минералкортикоиды) являются регуляторами фундаментальных процессов жизнедеятельности организма и играют важную роль в адаптации организма спортсменов к напряженным тренировочным и соревновательным нагрузкам и в развитии физических качеств. Синтез стероидных гормонов начинается с единого предшественника – холестерина, при участии ряда митохондриальных и микросомальных (локализованных в эндоплазматическом ретикулуме) ферментов, относящихся к цитохрому P450 – семейству гемопротеинов [1; 3].

Фермент цитохром P450c17 участвует в реакциях биосинтеза стероидных гормонов в мембранах эндоплазматического ретикулума ряда стероидогенных органов и тканей. Цитохром P450c17 катализирует реакцию образования 17 α -гидроксипроизводных прегненолона и прогестерона, являющихся предшественниками биосинтеза глюкокортикоидных гормонов. Этот же фермент катализирует реакцию превращения 17 α -гидроксипрегненолона в дегидроэпиандростерон, который является промежуточным звеном в биосинтезе половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) [3]. Таким образом, цитохром P450c17 является ключевым ферментом в биосинтезе стероидных гормонов, определяющим направленность реакций по пути биосинтеза глюкокортикоидов либо половых гормонов, его продукт катализирует реакции превращения холестерина в кортизол, тестостерон и эстрадиол. Без этого белка все ветви биосинтеза блокируются, и холестерин превращается только в 2 других гормона: прогестерон и кортикостерон [2; 6].

Цитохром P450c17 является продуктом гена *CYP17A1*, который расположен в 10-й хромосоме (10q 24 регион), имеет протяженность порядка 8 тысяч пар нуклеотидов и состоит из 8 экзонов и 7 интронов [2–5]. Полиморфизм гена *CYP17A1* заключается в наличии Т или С нуклеотида в положении –34 промоторной области гена *CYP17A1* [2–5]. Соответственно, выделяют 3 полиморфных варианта гена *CYP17A1*: гомозиготные ТТ и СС, а также гетерозиготный – ТС. Предполагается, что данный полиморфизм ассоциирован с изменением уровня половых гормонов, циркулирующих в крови. Мутация гена препятствует нормальному преобразованию промежуточных продуктов в

следующие по цепочке гормоны, вызывая в то же время избыток веществ-предшественников. Однако имеющиеся в литературе данные не позволяют идентифицировать роль структурного полиморфизма *CYP17A1* в развитии физической работоспособности организма.

Цель исследования заключалась в выявлении ассоциаций (С/Т-34) полиморфизма гена *CYP17A1* с гормональными и биохимическими показателями крови и уровнем физической работоспособности конькобежцев при выполнении тестирующей нагрузки.

Организация и методы исследования. В исследовании были использованы образцы геномной ДНК 63 спортсменов национальной команды Республики Беларусь и спортивного резерва, специализирующихся в конькобежном спорте. В тестировании принимали участие спортсмены (мужчины), из них МСМК – 2 человека, МС – 21, КМС – 16, I – III разряд – 24. Определение полиморфизма гена *CYP17A1* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории молекулярной диагностики ИБОХ НАН Беларуси. Контрольную группу составили 140 человек, не занимающихся спортом. Протестированы 15 конькобежцев (КМС и МС). В качестве тестирующей нагрузки использовали тест PWC_{170} . Спортсмены являлись носителями ТТ генотипа (5 человек) и ТС генотипа (10 человек) гена *CYP17A1*. Забор капиллярной крови для определения показателя проводили до и после нагрузки. Так как продукт гена *CYP17A1* катализирует начальные стадии синтеза стероидных гормонов, то были определены концентрации наиболее важных стероидных гормонов: тестостерона и кортизола.

Для выявления статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов в исследуемых группах использовали многомерный критерий углового преобразования Фишера (ϕ). Статистическую значимость различий показателей в сравниваемых группах определяли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для установления взаимосвязи между полученными показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при величине $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На основании результатов ПЦР проведен сравнительный анализ встречаемости генотипов гена *CYP17A1* среди конькобежцев и людей, не занимающихся спортом. Значимых различий распределения генотипов в контрольной группе и в общей выборке конькобежцев не обнаружено. Как у спортсменов, так и в контрольной группе с наибольшей частотой отмечены представители гетерозиготного варианта гена *CYP17A1*. Сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена *CYP17A1* с учетом роста спортивного мастерства конькобежцев выявил тенденцию к увеличению количества спортсменов с ТТ полиморфным вариантом гена *CYP17A1*, и уменьшению количества носителей генотипа СС. Частота генотипов ТТ, ТС и СС составила у спортсменов-разрядников 25,0 %, 50,0 % и 25,0 % соответственно, у КМС – 25,0 %, 62,5 % и 12,5 %, в группе МСМК и МС – 43,5 %, 52,2 % и 4,3 %, в контрольной группе – 34,3 %, 52,8 % и 12,9 %. Так, частота встречаемости СС полиморфного варианта гена *CYP17A1* среди спортсменов-разрядников (25,0 %) значимо выше, чем среди конькобежцев, имеющих разряды МС и МСМК (4,0 %, $\phi_{\text{эсп}} = 2,15$, $P < 0,05$).

По результатам тестирования спортсменов (PWC_{170}) у конькобежцев с генотипом ТТ мощность работы составляла 1320 (1027; 1426) кгм/мин, а у спортсменов с ТС генотипом мощность работы значимо выше – 1512 (1411; 1625) кгм/мин (таблица, $P < 0,05$).

Отмечены значимые различия концентраций гормона кортизола между группами конькобежцев с различными генотипами гена *CYP17A1* как до физической нагрузки, так и после нее (таблица). Так, концентрация кортизола до нагрузки в группе спортсменов с ТТ генотипом составляла 328,0 (301; 369) нмоль/л, в группе обладателей гетерозиготного полиморфизма значительно выше – 428,9 (349; 567) нмоль/л (таблица, $P < 0,05$). После выполнения теста PWC_{170} концентрация кортизола в группе с ТТ генотипом снижалась до 310,1 (273; 316) нмоль/л. Показатели концентрации кортизола у конькобежцев с ТС полиморфным вариантом гена *CYP17A1* после нагрузки значимо выше – 441,1 (327; 535) нмоль/л ($P < 0,05$). Полученные результаты подтверждают литературные данные о том, что (С/Т-34) полиморфизм гена *CYP17A1* связан со скоростью синтеза кортизола. Так, наличие с аллеля данного гена способствует более высокой концентрации кортизола в крови спортсменов.

Таблица – Среднегрупповые значения показателей в крови конькобежцев с различными полиморфными вариантами гена *CYP17A1* при выполнении теста PWC_{170} , Me (25 %; 75 %)

Показатели	Аллельные варианты гена <i>CYP17A1</i>			
	Генотип ТТ		Генотип ТС	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
Работоспособность, кг*м/мин	1320* (1027; 1426)		1512* (1411; 1625)	
МПК _{отн} × мл/мин/кг	44,6 (40,5; 47,5)		49,3 (46,4; 53,2)	
Кортизол, нмоль/л	328,0* ³ (301; 369)	310,1* ⁴ (273; 316)	428,9* ¹ (349; 567)	441,1* ² (327; 535)
Тестостерон, нмоль/л	16,2 (14,1; 18,6)	17,0 (11,7; 18,9)	15,3 (10,4; 20,0)	19,3 (14,5; 22,7)
Аспаратаминотрансфераза, Е/л	31,4* ² (29,0; 34,7)	44,0* ¹ (32,6; 45,0)	29,8* ⁴ (23,6; 37,7)	36,9* ³ (30,2; 50,8)
Аланинаминотрансфераза, Е/л	24,4* ³ (21,0; 33,1)	30,8* ⁴ (28,0; 34,6)	20,1* ¹ (14,1; 23,1)	24,4* ² (17,5; 27,9)
Креатинкиназа, Е/л	256,8* ³ (165; 490)	272,5* ⁴ (215; 290)	110,4* ¹ (89; 157)	162,4* ² (94; 246)
Мочевина, ммоль/л	6,28 (5,91; 7,08)	7,77* ⁴ (6,22; 7,98)	5,53 (4,48; 6,44)	5,08* ² (4,78; 5,48)
Глюкоза, ммоль/л	3,64 (3,32; 3,99)	4,35 (3,49; 4,41)	3,76 (2,73; 4,44)	3,51 (2,71; 4,83)
Триглицериды, ммоль/л	0,83 (0,60; 1,10)	0,67 (0,65; 0,95)	0,59 (0,50; 1,15)	0,65 (0,42; 0,89)
Холестерин, ммоль/л	3,75* ³ (3,35; 3,84)	3,74* ⁴ (3,16; 4,77)	2,66* ¹ (2,48; 3,18)	3,04* ² (2,66; 3,20)
Примечание – * значимые различия между группами по U-критерию Манна-Уитни, P<0,05				

Подобно другим сильным стрессовым воздействиям, физическая нагрузка является мощным активатором гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [1], стимулирует стероидогенез в коре надпочечников, что приводит к увеличению концентрации кортизола в плазме крови. Согласно теории общего адаптационного синдрома Г. Селье, стимуляция повышенной продукции гормонов коры надпочечников является одним из механизмов выработки резистентности организма к воздействию стрессора, в случае спортсменов – к напряженным тренировочным и соревновательным нагрузкам. Согласно результатам исследований [1], базальный уровень кортизола у лиц с высоким уровнем физической подготовленности повышен по сравнению с нетренированными людьми. Основная функция кортизола заключается в поддержании стабильного уровня глюкозы в крови. Кортизол выполняет мобилизационную функцию, направленную на использование липидных и белковых ресурсов для энергетического обеспечения работающих мышц при выполнении физических нагрузок. Усиленная выработка кортизола свидетельствует о способности организма выполнять физические нагрузки в оптимальном режиме, и обуславливает развитие специальных физических качеств. Снижение уровня кортизола как в состоянии покоя, так и после выполнения физических нагрузок, является признаком синдрома перетренированности [1].

По результатам тестирования отмечена корреляционная зависимость работоспособности (PWC_{170}) и максимального потребления кислорода (МПК) конькобежцев от уровня кортизола в крови ($r=0,6$, $P<0,05$).

Таким образом, более высокий (в пределах нормы) уровень кортизола в крови конькобежцев с ТС генотипом гена *CYP17A1* соответствует типу выполняемых тренировочных нагрузок и свидетельствует о более выраженной ответной реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на физические нагрузки как показателе эффективной адаптации к ним. Это подтверждается значительно более высокими значениями работоспособности по тесту PWC_{170} у конькобежцев с генотипом ТС по сравнению со спортсменами с генотипом ТТ.

Об эффективной адаптации спортсменов с ТС генотипом к физическим нагрузкам и развитию скоростно-силовых качеств и выносливости можно судить по следующим биохимическим показателям крови. Активность фермента аланинаминотрансферазы у спортсменов с генотипом ТТ значительно выше по сравнению с представителями гетерозиготного варианта исследуемого гена как в состоянии покоя, так и после выполнения тестирующей нагрузки ($P < 0,05$, таблица), что указывает на некоторое напряжение метаболических процессов в клетках печени. Физическая нагрузка вызвала значимое увеличение активности фермента аспартатаминотрансферазы у спортсменов обеих групп. При этом у спортсменов с генотипом ТТ активность данного фермента возросла на 40,1 % и только на 23,8 % – у спортсменов с генотипом ТС (таблица). Активность фермента креатинфосфокиназы, который отражает состояние нервно-мышечного аппарата как в состоянии покоя, так и после нагрузки, значительно выше у носителей генотипа ТТ по сравнению с конькобежцами с гетерозиготным вариантом гена *CYP17A1* ($P < 0,05$, таблица). Необходимо отметить, что у конькобежцев 1-й группы (генотип ТТ) активность креатинфосфокиназы составляла 256,8 (165; 490) Е/л в покое и 272,5 (215; 272,5) Е/л после нагрузки, что превышает верхнюю границу нормы данного показателя (40–200 Е/л) и свидетельствует о некотором напряжении нервно-мышечного аппарата спортсменов. Концентрация мочевины в крови (показатель метаболизма белков) после выполнения нагрузки у носителей генотипа ТТ значимо выше по сравнению с носителями гетерозиготного полиморфного варианта гена *CYP17A1* (таблица, $P < 0,05$).

Необходимо отметить, что концентрация холестерина в группе конькобежцев с ТТ полиморфным вариантом гена *CYP17A1* значительно выше, чем его концентрация в группе спортсменов, имеющих гетерозиготный вариант и С аллель как в состоянии покоя, так и после выполнения тестирующей нагрузки ($P < 0,05$, таблица). Известно, что предшественником в синтезе кортизола является холестерин. Запасы холестерина в надпочечниках человека составляют 3–10 % от их массы. Для синтеза кортикостероидов холестерин поступает в надпочечники из плазмы крови или синтезируется в печени из ацетил-КоА [1]. Таким образом, предполагается, что наличие С аллеля ассоциируется с более низкими показателями холестерина в крови спортсменов вследствие вовлечения его в процессы синтеза кортикостероидов, что также благоприятно для развития физических качеств.

Выводы. Спортивные тренировки, задачей которых является повышение физической работоспособности и развитие физических качеств, сопровождаются адаптационными процессами в нейроэндокринной системе, в том числе повышается активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, как следствие, уровень кортизола в плазме крови.

Для конькобежцев, носителей С аллеля гена *CYP17A1*, характерен более высокий (в пределах нормы) уровень кортизола в крови и низкая концентрация холестерина, как предшественника кортизола, по сравнению со спортсменами, не имеющими данного аллеля (генотип ТТ).

Установлено, что более высокий (в пределах нормы) уровень кортизола в крови конькобежцев-носителей аллеля С гена *CYP17A1* способствует развитию скоростно-силовых качеств и выносливости, а также адаптации организма к напряженным физическим нагрузкам за счет мобилизации энергетических субстратов и усиления клеточного метаболизма.

1. Эндокринная система, спорт и двигательная активность: перевод с англ. / под ред. У. Дж. Кремер, А. Д. Рогол. – Киев: Олимп. литература, 2008. – С. 216–220.

2. Сушко, Т. А. Рекомбинантные стероидгидроксилазы человека CYP17, CYP21, CYP19: субстратная специфичность и белок-белковые взаимодействия: дис. ... канд. хим. наук: 03.01.04 / Т. А. Сушко. – Минск, 2012. – 170 с.

3. Hanukoglu, I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis / I. Hanukoglu [et al.] // J. Steroid Biochem. Molec. Biol. – 1992. – Vol. 43, № 8. – P. 779–804.

4. NF-1C, Sp1, and Sp3 are essential for transcription of the human gene for P450c17 (steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase) in human adrenal NCI-H295A cells / C. J. Lin [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2001. – Vol. 15. – № 8. – P. 1277–1293.

5. Гилеп, А. А. Структура и функция стероид 17 α -гидроксилазы / А. А. Гилеп, С. А. Усанов // Биорегуляторы: исследования и применение; под ред. Ф. А. Лахвича. – Минск, 2009. – Вып. 2. – С. 192–211.

6. Взаимосвязь структурного полиморфизма гена *CYP17A1* (С/Т–34) с биохимическими и биоэнергетическими характеристиками человека / И. Л. Гилеп [и др.]; Вестник Фонда фундаментальных исследований. – 2009. – № 4. – С. 118–125.