

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *BDKRB2*, *ACE*, *NOS3*
С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ КОНЬКОБЕЖЕК**

Ильютик А.В.,

Гилеп И.Л., канд. хим. наук, доцент,

Иванова Н.В., канд. биол. наук,

Рубчenea И.Н., канд. биол. наук, доцент,

Белорусский государственный университет физической культуры,
Республика Беларусь

Введение. Спортивный результат при выполнении физических нагрузок во многом определяется эффективностью функционирования сердечно-сосудистой системы, так как повышенный энергообмен и кислородный запрос при нагрузках может быть удовлетворен за счет усиления кровотока и доставки кислорода к сокращающимся скелетным мышцам. Деятельность функциональной системы, регулирующей кровоток, уровень артериального давления и тонус сосудов, координируется различными нейрогуморальными механизмами, включая гуморальную регуляцию при действии биологически активных веществ. К таким веществам, в частности, относятся ангиотензин-конвертирующий фермент (АКФ, код 3.4.15.1), брадикинин, монооксид азота (NO), продукция которых регулируется соответствующими генами (*ACE*, *BDKRB2*, *NOS3*).

Ген *ACE* (17q23) кодирует ангиотензин-конвертирующий фермент (АКФ), который является важнейшим гуморальным регулятором артериального давления. Этот фермент катализирует синтез ангиотензина II – наиболее активного сосудосуживающего вещества, и деградацию брадикинина [1–3]. Инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ACE* заключается в наличии (*I* аллель) или отсутствии (*D* аллель) фрагмента длиной из 287 пар нуклеотидов в 16-м нитроне. У носителей *D* аллеля отмечена высокая активность АКФ.

Ген *BDKRB2* (локализация 14q23) кодирует β_2 -рецептор брадикинина. Брадикинин снижает сосудистый тонус, что приводит к вазодилатации и улучшению кровоснабжения мышечной ткани, расслабляет мышцы сосудов, повышает проницаемость капилляров, обладает инсулиноподобным действием, стимулируя захват глюкозы периферическими тканями, в том числе увеличивает потребление глюкозы скелетными мышцами [3–7]. В первом экзоне гена *BDKRB2* обнаружен инсерционно-делеционный полиморфизм (вставка или выпадение 9 нуклеотидов: +9/-9-полиморфизм) [3]. С отсутствием вставки (-9 аллель) связывают высокую экспрессию гена и более выраженный сосудорасширяющий эффект [3–4].

Ген эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*) (локализация: 7q36) кодирует гемсодержащий фермент NO-синтазу (код 1.14.13), которая катализирует синтез молекул монооксида азота (NO) в эндотелии сосудов. Монооксид азота (NO) – биологический медиатор, участвующий в процессах вазодилатации, регуляции тонуса гладких мышц (их расслаблении), регуляции кровотока и системного артериального давления, регуляции потребления глюкозы во время физических нагрузок, обеспечения сократительной функции миокарда. Одним из функциональных полиморфизмов гена *NOS3* является полиморфизм переменного числа tandemных повторов в 4-м нитроне: *b/a*-полиморфизм (аллель *b* – 5 повторяющихся фрагментов 27 пар нуклеотидов, аллель *a* – 4 повторяющихся фрагмента 27 пар нуклеотидов). Пониженная активность NO-синтазы (при наличии аллеля *a*) ведет к недостаточному кровоснабжению скелетной мускулатуры при физических нагрузках [3, 8–11].

Таким образом, можно предположить, что у спортсменов с разными полиморфными вариантами генов *BDKRB2*, *ACE*, *NOS3* будут наблюдаться различия в функционировании сердечно-сосудистой системы (ССС) при физических нагрузках, обусловленные неодинаковым содержанием в сосудах веществ, оказывающих прессорное либо депрессорное действие.

Цель исследования – анализ взаимосвязи полиморфизма генов *BDKRB2*, *ACE*, *NOS3* с показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы высококвалифицированных конькобежков в состоянии покоя.

Материалы и методы исследования. Определение полиморфных вариантов генов *BDKRB2*, *ACE*, *NOS3* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории молекулярной диагностики Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось по показателям центральной гемодинамики (ЦГД). В тестировании принимали участие 16 высококвалифицированных спортсменов, специализирующихся в конькобежном спорте. Каждая спортсменка проходила тестирование несколько раз на разных этапах годичной подготовки. Показатели системного кровообращения регистрировались методом дифференциальной тетраполярной реографии при помощи компьютерного многофункционального реографа «Импекард-М» (Республика Беларусь). Изучались показатели ЦГД: частота сердечных сокращений – ЧСС (уд/мин); систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление – соответственно САД, ДАД, АДср. (мм рт. ст.); ударный объем крови – УО (мл); минутный объем кровообращения – МОК (мл/мин); сердечный индекс – СИ (л/мин×м²), ударный индекс – УИ, мл/м²; общее периферическое сопротивление сосудов – ОПСС (дин¹×с×м⁵); а также производные от ЧСС и АД; общий гемодинамический показатель – ОГП (усл. ед.).

Статистический анализ данных производили с помощью программ Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics 20. Полученные данные (основной массив) не подчинялись закону нормального распределения и поэтому анализировались методами непараметрической статистики. Для определения взаимосвязи между генотипами и количественными показателями использовали U-критерий Манна – Уитни (при сравнении двух независимых выборок) и H-критерий Крускала – Уоллиса (при сравнении трех групп признаков). Количественные данные представлены в виде медианы значений (Me) и интерквартильного размаха с описанием значений 25 и 75 перцентилей: Me (25 %; 75 %). Критическим значением уровня значимости считали 0,05.

Результаты и их обсуждение. На основании анализа результатов ПЦР были определены полиморфные варианты генов *BDKRB2*, *ACE*, *NOS3* у конькобежцев [12]. Было показано [12], что в выборке конькобежцев отсутствуют носители *aa* генотипа гена *NOS3* и с низкой частотой встречаются носители генотипа *ab* среди высококвалифицированных спортсменов. Это подтверждает то, что данные комбинации могут быть ассоциированы с низкой физической работоспособностью и риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы при напряженных тренировочных и соревновательных нагрузках.

Среднегрупповые величины показателей ЦГД высококвалифицированных конькобежек, носительниц разных полиморфных вариантов исследуемых генов, в состоянии покоя представлены в таблицах 1–3.

Таблица 1 – Показатели ЦГД высококвалифицированных конькобежек в зависимости от полиморфизма гена *BDKRB2*

Показатели	Полиморфные варианты гена <i>BDKRB2</i>		
	+9/+9 (n=16)	+9/-9 (n=16)	-9/-9 (n=31)
САД, мм рт. ст.	115* ² (105; 120)	100* ^{1,3} (100; 110)	115* ² (110; 120)
ДАД, мм рт. ст.	70 (60; 73)	70* ³ (60; 73)	75* ² (70; 80)
ЧСС, уд/мин	67* ^{2,3} (63; 72)	56* ^{1,3} (55; 62)	73* ^{1,2} (67; 78)
АДср, мм рт.ст.	86,7 (75; 90)	80* ³ (73; 84)	88,3* ² (83; 93)
УО, мл	116* ^{2,3} (106; 130)	94,5* ¹ (75; 120)	96* ¹ (83; 113)
МОК, л/мин	8,6* ^{2,3} (6,0; 8,8)	5,4* ^{1,3} (4,2; 6,8)	7,0* ^{1,2} (6,2; 8,1)
СИ, л/мин×м ²	14,3* ^{2,3} (11,1; 16,2)	8,5* ^{1,3} (6,7; 10,2)	11,7* ^{1,2} (10,4; 13,7)
УИ, мл/м ²	63,7* ³ (64; 72)	58,6 (48; 76)	57,0* ¹ (49; 66)
ОПСС, дин×с×см ⁵	806* ^{2,3} (756; 1045)	1233* ¹ (878; 1552)	1004* ¹ (877; 1165)
ОГП, у.е.	152* ^{2,3} (142; 160)	138* ^{1,3} (131; 146)	160* ^{1,2} (149; 171)
<p>Примечания</p> <p>1 Жирным шрифтом выделены значимые различия между тремя сравниваемыми группами (генотипы +9/+9, +9/-9 и -9/-9) по H-критерию Крускала – Уоллиса, P<0,05.</p> <p>2 *¹ – значимые различия по сравнению с генотипом +9/+9.</p> <p>3 *² – значимые различия по сравнению с генотипом +9/-9.</p> <p>4 *³ – значимые различия по сравнению с генотипом -9/-9 (по U-критерию Манна – Уитни, P<0,05)</p>			

У конькобежцев в состоянии покоя показатели ЦГД соответствовали физиологической норме вне зависимости от полиморфных вариантов исследуемых генов. При этом у спортсменок с генотипами +9/-9 гена *BDKRB2* и *ID* гена *ACE* с высокой частотой отмечена брадикардия (75,0 % для +9/-9 и 62,5 % для *ID* соответственно). Это свидетельствует об экономизации кровообращения в состоянии покоя у носительниц -9 аллеля гена *BDKRB2* и *I* аллеля гена *ACE*. Однако у всех спортсменок наблюдался гиперкинетический тип кровообращения, обусловленный высокими среднегрупповыми значениями показателя СИ (таблицы 1–3). Вероятно, это является следствием адаптации к напряженным тренировочным и соревновательным нагрузкам.

Согласно полученным результатам, в состоянии покоя у конькобежцев-женщин с генотипом +9/-9 гена *BDKRB2* величины САД, ДАД, ЧСС, АДср., УО, МОК, СИ и ОГП были значимо ниже, чем у спортсменок с гомозиготными +9/+9 и -9/-9 генотипами ($P < 0,05$, таблица 1). Такие приспособительные реакции указывают на высокий уровень функционирования и адаптации сердечно-сосудистой системы носительниц гетерозиготного полиморфного варианта гена *BDKRB2* к физическим нагрузкам, направленным на развитие выносливости [13–15].

Величина АДср., которая, являясь наиболее стабильным показателем деятельности сердечно-сосудистой системы, сохраняется с большим постоянством и выражает энергию непрерывного движения крови [15]. У спортсменок с генотипом +9/-9 величина АДср. была ниже по сравнению с представителями генотипов +9/+9 (различия не значимы) и -9/-9 (различия значимы), что также указывает на ассоциацию генотипа +9/-9 с экономизацией деятельности сердечно-сосудистой системы конькобежцев.

В состоянии покоя у конькобежцев-женщин генотип +9/+9 ассоциировался со значимо более высокими показателями САД, УО, МОК, СИ и УИ при сравнении спортсменок трех групп ($P < 0,05$, таблица 1). При этом величина ОПСС у носительниц генотипа +9/+9 была значимо ниже по сравнению со спортсменками с генотипами +9/-9 и -9/-9, что могло бы являться важным фактором в регуляции функционирования ССС ($P < 0,05$, таблица 1). Таким образом, носительство генотипа +9/+9 гена *BDKRB2* в нашем исследовании ассоциировалось с напряжением механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы конькобежцев.

Таблица 2 – Показатели ЦГД высококвалифицированных конькобежцев в зависимости от полиморфизма гена *ACE*

Показатели	Полиморфные варианты гена <i>ACE</i>		
	<i>DD</i> (n=32)	<i>ID</i> (n=8)	<i>II</i> (n=23)
САД, мм рт. ст.	110*² (105; 120)	100*^{1,3} (100; 108)	120*² (105; 120)
ДАД, мм рт. ст.	70* ² (66; 80)	67,5* ¹ (60; 70)	70 (70; 80)
ЧСС, уд/мин	66*³ (57; 73)	57*³ (56; 69)	70,5*^{1,2} (67; 77)
АДср, мм рт.ст.	84*² (80; 92)	78*^{1,3} (73; 83)	87*² (80; 93)
УО, мл	103 (78; 115)	106,5 (94; 121)	96 (86; 122)
МОК, л/мин	6,5 (5,1; 8,2)	6,7 (6,0; 7,1)	7,3 (6,2; 8,6)
СИ, л/мин×м ²	11,1 (8,1; 13,9)	10,8 (10,4; 13,3)	11,9 (10,4; 14,6)
УИ, мл/м ²	59,8 (48; 67)	61,1 (54; 78)	59,4 (53; 67)
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	1042 (807; 1330)	949 (870; 1068)	963 (802; 1154)
ОГП, у.е.	154*² (141; 164)	138*^{1,3} (132; 152)	159*² (146; 174)
Примечания 1 Жирным шрифтом выделены значимые различия между тремя сравниваемыми группами (генотипы <i>DD</i> , <i>ID</i> и <i>II</i>) по H-критерию Крускала – Уоллеса, $P < 0,05$. 2 * ¹ – значимые различия по сравнению с генотипом <i>DD</i> . 3 * ² – значимые различия по сравнению с генотипом <i>ID</i> . 4 * ³ – значимые различия по сравнению с генотипом <i>II</i> (по U-критерию Манна – Уитни, $P < 0,05$)			

При анализе данных ЦГД конькобежцев-женщин в зависимости от полиморфизма гена *ACE* установлено, что наиболее оптимальным состоянием, связанным с адаптацией к нагрузкам на выносливость, характеризовались представительницы *ID* генотипа. Так, у спортсменок с генотипом *ID* отмечены более низкие величины САД, ДАД, ЧСС, АДср. и ОГП по сравнению со спортсменками с *DD* и *II* генотипами ($P < 0,05$, таблица 2).

Как было сказано выше, в выборке конькобежцев не встречаются носители *aa* генотипа гена *NOS3*, поэтому в таблице 3 представлено только две группы спортсменок (носительницы генотипов *ab* и *bb*).

Таблица 3 – Показатели ЦГД высококвалифицированных конькобежек в зависимости от а/в-полиморфизма гена *NOS3*

Показатели	Полиморфные варианты гена <i>NOS3</i>	
	<i>ab</i> (n=20)	<i>bb</i> (n=43)
САД, мм рт. ст.	112,5 (105; 120)	110 (110; 120)
ДАД, мм рт. ст.	70 (65; 70)	70 (65; 80)
ЧСС, уд/мин	66,5 (60; 71)	68 (59;75)
АДср, мм рт. ст.	86,7 (79; 89)	83,3 (80; 93)
УО, мл	116*² (106; 125)	94,5*¹ (78; 108)
МОК, л/мин	7,4*² (6,2; 8,7)	6,5*¹ (5,2; 8,1)
СИ, л/мин×м ²	13,4*² (11; 16)	10,8*¹ (8,0; 13,6)
УИ, мл/м ²	66,1*² (60; 71)	56,8 (48; 64)
ОПСС, дин×с×см ⁵	863*² (775; 1044)	1090*¹ (876; 1314)
ОГП, у.е.	147,5 (142; 160)	156,3 (139; 165)
Примечания 1 * ¹ – значимые различия по сравнению с генотипом <i>bb</i> (по U-критерию Манна – Уитни, P<0,05). 2 * ² – значимые различия по сравнению с генотипом <i>ab</i> (по U-критерию Манна – Уитни, P<0,05)		

У женщин с гомозиготным вариантом гена *NOS3* показатели УО и, соответственно, МОК и СИ были значимо ниже, чем у представительниц генотипа *ab* при одинаковых значениях АД и более высоком ОПСС (P<0,05, таблица 3). Таким образом, можно предположить, что наличие *b* аллеля гена *NOS3* способствует более экономичному функционированию сердечно-сосудистой системы конькобежцев-женщин в состоянии покоя и является благоприятным для развития выносливости.

Выводы. Гемодинамическое обеспечение организма конькобежек – носительниц генотипа +9/-9 гена *BDKRB2*, генотипа *ID* гена *ACE* и генотипа *bb* гена *NOS3* в состоянии покоя происходило в условиях высокой экономизации деятельности сердечно-сосудистой системы, что свидетельствовало об адаптации к физическим нагрузкам, направленным на развитие выносливости.

Носительство -9 аллеля гена *BDKRB2*, *I* аллеля гена *ACE* и *b* аллеля гена *NOS3* ассоциировано с более выраженной адаптацией к нагрузкам на выносливость по сравнению с +9, *D* и *a* аллелями соответствующих генов.

Носительство генотипа +9/+9 гена *BDKRB2* в нашем исследовании ассоциировалось с напряжением механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы конькобежек.

Использование данных молекулярно-генетического анализа для специализации и индивидуализации тренировочного процесса конькобежцев позволяет повысить эффективность подготовки спортсменов, выявить основные закономерности роста спортивного мастерства конькобежцев, связанные с индивидуальными генетическими особенностями организма, а также скорректировать эффекты неблагоприятных генных вариантов с помощью индивидуального медико-биологического обеспечения.

1. Angiotensin-converting enzyme gene insertion deletion polymorphism and response to physical training / H. Montgomery [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 53, № 9152. – P. 541–545.
2. Human angiotensin 1-converting enzyme gene and endurance performance / S. Myerson [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – Vol. 87, № 4. – P. 1313–1316.
3. Ахметов, И.И. Молекулярная генетика спорта / И.И. Ахметов. – М.: Советский спорт, 2009. – 268 с.
4. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance / A.G. Williams [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 938–942.
5. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response / D. Brull [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1155–1156.
6. Is there an interaction between *BDKRB2* -9/+9 and *GNB3* C825T polymorphisms and elite athletic performance? / N. Eynon [et al.] // *Scand J Med Sci Sports*. – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 242–246.

7. Polymorphisms in the gene for the human B2-bradykinin receptor: new tools in assessing a genetic risk for bradykinin-associated diseases / A. Braun [et al.] // *Immunopharmacology*. – 1996. – Vol. 33. – P. 32–35.
8. Астратенкова, И.В. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и физическая активность / И.В. Астратенкова // *Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: сб. науч. тр. / СПбНИИФК; ред. В. А. Рогозкин. – СПб., 2006. – С. 45–58.*
9. Isolation and chromosomal localization of the human endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene / L.J. Robinson [et al.] // *Genomics*. – 1994. – Vol. 19. – P. 350–357.
10. Lowenstein, C.J. Nitric oxide: a physiologic messenger / C.J. Lowenstein, J.L. Dinerman // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120. – P. 227–237.
11. McConell, G.K. Does nitric oxide regulate skeletal muscle uptake during exercise? / G.K. McConell, B.A. Kingwell // *Exerc. Sport Sci. Rev.* – 2006. – Vol. 34. – P. 36–41.
12. Гилеп, И.Л. Использование данных молекулярной диагностики для специализации и индивидуализации тренировочного процесса конькобежцев: метод. рекомендации / И.Л. Гилеп, А.В. Ильютик, И.Н. Рубчя. – Минск: БГУФК, 2014. – 68 с.
13. Гонестова, В.К. Характеристика функционального резерва кровообращения при становлении «спортивной формы» у представителей циклических видов спорта / В.К. Гонестова // *Научные труды НИИ физической культуры и спорта Республики Беларусь: сб. рец. науч. трудов / Науч.-исслед. ин-т физ. культуры и спорта Республики Беларусь; редкол.: Н.Г. Кручинский (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2010. – Вып. 9. – С. 56–60.*
14. Состояние центральной гемодинамики и variability сердечного ритма у спортсменов с разной направленностью тренировочного процесса / А.Ю. Мальцев [и др.] // *Физиология человека*. – 2010. – Т. 36, № 1. – С. 112–118.
15. Граевская, Н.Д. Спортивная медицина: учеб. пособие / Н.Д. Граевская, Т.И. Долматова. – М.: Советский спорт, 2004. – 304 с.

ВОСПИТАНИЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СПОСОБНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ

Калюжин В.Г., канд. мед. наук,
Яцко О.В.,

Белорусский государственный университет физической культуры,
Республика Беларусь

Физическая подготовленность лиц с нарушением слуха характеризуется сниженной двигательной активностью, сниженным уровнем развития основных физических качеств и координационных способностей, что обусловлено не столько основным дефектом, сколько вторичными соматическими нарушениями, формирующимися в течение всей жизни с момента появления глухоты [1].

Потеря слуха сопровождается поражением вестибулярного аппарата, что негативно отражается на двигательной сфере ребенка. Характерными нарушениями являются нарушение статического и динамического равновесия, точности движений, пространственной ориентировки, способности усваивать заданный ритм движений [3].

По данным исследователей, у глухих и слабослышащих детей обнаруживается дисгармоничное физическое развитие, нарушение опорно-двигательного аппарата (дефекты осанки, плоскостопие), задержка моторного развития и различные сопутствующие болезни.

Все дети с нарушением слуха имеют большие или меньшие остатки слуха, которые в процессе специальной работы по развитию слухового восприятия могут стать основой для познания звуков окружающего мира и ориентирования в нем [1].

Целью исследования явилось изучение влияния разработанной коррекционно-развивающей программы, направленной на развитие координационных способностей у детей 5–6 лет с нейросенсорной тугоухостью 3–4-й степени.

Задачами исследования явилось определение уровня развития координационных способностей у детей 5–6 лет с нейросенсорной тугоухостью 3–4-й степени и у здоровых детей.

В эксперименте приняло участие 14 детей 5–6 лет с диагнозом «двусторонняя нейросенсорная тугоухость 3–4-й степени» (ПСТ). Группы были равны по возрасту и уровню физического развития.