
УДК 796.01:612

ББК 75.09

П 50

Муженя Д.В.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Тугуз А.Р.

Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники факультета естествознания, зав. иммуногенетической лабораторией НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Дорошенко А.С.

Кандидат педагогических наук, доцент, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин института физической культуры и дзюдо Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-39-76, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Кузьмин А.А.

Кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры физиологии факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-39-76, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Гречишкина С.С.

Кандидат биологических наук, физиолог НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-39-76, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Полиморфизмы гена ACE, ассоциированные с развитием аэробных возможностей у высококвалифицированных спортсменов Республики Адыгея
(Рецензирована)

Аннотация

У высококвалифицированных спортсменов Республики Адыгея (футболистов, баскетболистов и легкоатлетов) частоты DD генотипов (%) и D аллелей гена ACE достоверно превышают показатели для контрольной группы (84,8%, $\chi^2=12,19$, $p=0,005$ и 0,894, $\chi^2=11,75$, $p=0,0006$) и отличаются от данных мировых исследований. В зависимости от спортивной специализации спортсменов достоверных различий по распределению генотипов и аллелей полиморфного локуса ACE не выявлено.

Ключевые слова: ангиотензин-превращающий фермент (ACE), максимальное потребление кислорода (МПК), маркеры скоростно-силовых качеств, I/D полиморфизмы гена ACE, высококвалифицированные спортсмены (футбол, баскетбол, легкая атлетика).

Muzhenya D.V.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Tuguz A.R.

Doctor of Biology, Professor of Botany Department of Natural Science Faculty, Head of Immunogenetic Laboratory of Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Doroshenko A.S.

Candidate of Pedagogy, Associate Professor, Head of Medicobiological Discipline Department of Institute of Physical Training and Judo, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-39-76, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Kuzmin A.A.

Candidate of Biology, Senior Lecturer of Physiology Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-39-76, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Grechishkina S.S.

Candidate of Biology, Physiologist of Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-39-76, e-mail: lab_genetic@mail.ru

ACE gene polymorphisms associated with development of aerobic opportunities at highly skilled athletes of Adyghea Republic

Abstract

Frequencies of the DD genotypes (%) and D alleles of ACE gene at highly skilled athletes of the Adyghea Republic (football players, basketball players and athletes) authentically exceed indicators for the control group (84,8%, $\chi^2=12,19$, $p=0,005$ and 0,894, $\chi^2=11,75$, $p=0,0006$) and differ from data of the world researches. Depending on sports specialization of athletes reliable distinctions in distribution of genotypes and alleles of ACE polymorphic locus have not been revealed.

Keywords: angiotensin-converting enzyme (ACE), the maximum oxygen consumption (MOC), markers of high-speed and power qualities, ACE gene polymorphisms in I/D, highly skilled athletes (football, basketball, track and field athletics).

Введение

Выявление спектра генетических маркеров, ассоциированных с развитием и проявлением физических качеств, связанных с биохимическими, антропометрическими и физиологическими показателями, значимыми в условиях спортивной деятельности, стало возможным после расшифровки структуры генома человека [1-6].

Наиболее изученным генетическим маркером физической работоспособности является I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), участвующего в регуляции сосудистого тонуса посредством синтеза мощного вазоконстриктора ангиотензина-2 (AGT), стимулирующего экспрессию рецепторов 1 типа ангиотензина-2 (AGT2R1) на гладкой мускулатуре кровеносных (ГМК) сосудов [7, 8].

Ген ACE картирован в длинном плече 17 хромосомы (17q23), содержит 22 т.п.н., включает 26 экзонов и 25 интронов (рис. 1) [9].

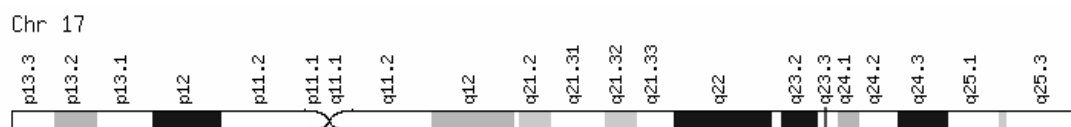


Рис. 1. Цитогенетическое строение 17-й хромосомы

Из 100 полиморфизмов гена ACE наиболее значимым маркером физической активности является I/D инсерционно-делеционный полиморфизм, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) Alu повтора размером 287 п.н. в 16 интроне [10].

По данным многоцентровых исследований показаны различия в распределении I/D полиморфизмов у спортсменов в зависимости от видов спорта, требующих проявления определенных качеств: скорости, силы, выносливости. Частота встречаемости I/I полиморфизма гена ACE значительно выше среди велосипедистов, легкоатлетов (бег на длинные и средние дистанции) и спортсменов, занимающихся греблей, где требуется выносливость. D/D генотип выявляется у спортсменов, которым в процессе их профессиональной деятельности требуются скоростные качества (бег на короткие и средние дистанции, футбол, баскетбол) [11-23].

Мета-анализ подтвердил, что D/D генотип гена ACE в большей степени способствует развитию скоростно-силовых физических качеств, а генотип I/I – выполнению длительной физической работы [24].

Противоречивые данные об ассоциации полиморфных вариантов гена ангиотензин-превращающего фермента с развитием скоростно-силовых качеств получены отечественными исследователями. Так по данным Назарова И.В. (2001), Рогозкина С.В. (2005) D аллель и DD генотипа гена ACE у высококвалифицированных спортсменов

ассоциирована с развитием скоростно-силовых качеств. Линде Е.В. (2006), Леконцев Е.В. (2007), Ахметов И.И. (2009) установили ассоциацию не делеции (D), а инсерции (I) и I/D генотипов гена ACE со скоростно-силовыми качествами [2, 5, 13, 22, 23].

Однако ряд авторов не выявили ассоциацию инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE с развитием скоростных и силовых качеств человека [25, 26].

Из вышеизложенного следует, что данные по ассоциированности I/D полиморфизма гена ACE с развитием физических качеств весьма противоречивы, неоднозначны и требуют дальнейшего исследования.

Цель исследования: анализ частотного распределения I/D полиморфизмов гена ACE и их ассоциация с развитием аэробных возможностей у высококвалифицированных футболистов, баскетболистов и легкоатлетов Республики Адыгея (РА).

Контингент обследованных лиц

В проспективное исследование включено 33 спортсмена в возрасте 18-25 лет (средний возраст $22,7 \pm 3,85$) и 32 здоровых юношей, не занимающихся спортом. Группа спортсменов представлена футболистами клуба «Дружба», баскетболистами команды «Динамо» г. Майкопа ($n=22$) и членами сборной РА по легкой атлетике, бег на средние дистанции ($n=11$), с различной физической нагрузкой на сердечно-сосудистую систему (ССС) в условиях тренировочной и соревновательной деятельности. Контингент спортсменов подобран в соответствии с классификацией, предложенной В.С. Фарфелем (1975) [27]. Квалификация спортсменов: кандидаты в мастера спорта (КМС – 16 человек), мастера спорта (МС – 6), первый взрослый разряд – 18. На момент проведения эксперимента стаж занятия составил не менее 8 лет. Контроль представлен случайной выборкой здоровых лиц мужского пола ($n=32$), не занимающихся спортом.

Материалы и методы

Для определения PWC_{170} (Physical Working Capacity – значение мощности физической нагрузки, которую может выполнить спортсмен на ЧСС 170 уд./мин) использован аппаратно-программный комплекс «Поли-Спектр-Эрго» фирмы «НейроСофт» (г. Иваново). Нагрузка мощностью PWC_{170} моделировалась на велоэргометре под контролем ЭКГ (электрокардиограф «Поли-Спектр-12»). Расчет максимального потребления кислорода (МПК) проводился в автоматическом режиме программой «Поли-Спектр» по формуле В.Л. Карпмана для PWC_{170} :

$$\text{МПК} = \frac{1,7 \times PWC_{170} + 1240}{H},$$

где H – масса тела (кг).

Качество геномной ДНК, выделенной из периферической крови, протестировано на спектрофотометре «NanoDrop 2000c» (Thermo Scientific, USA).

Распределение I/D полиморфизмов гена ACE исследовано SNP (single nucleotide polymorphism) методом с использованием двухпраймерной системы и электрофоретической детекцией НПФ «Литех» (табл. 1).

Таблица 1

Праймеры для амплификации

Ген	Аллели	Символ аллеля	Праймер
ACE	Alu Deletion	D	5'-atacagtcactttt "no 285 bp Alu" atgtggttt-3'
	Alu Insertion	I	5'-atacagtcactttt "285 bp Alu" atgtggttt-3'

Результаты исследований обработаны при УФ-облучении (длина волны 310 нм) в трансиллюминаторе «Gel Doc» (Био-Рад) с помощью программы «Quantity One» (Био-Рад).

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) вычислены с использованием непараметрического метода Фишера, χ^2 (кси-квадрата) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йэйтса на непрерывность и расчетом отношения шансов (odds-ratior или OR), 95% доверительного интервала (95% CI), корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического метода Спирмена в программе SPSS Statistics 17.0.

Результаты исследований

Для выявления ассоциации I/D полиморфных вариантов и генотипов гена ACE со скоростно-силовыми качествами высококвалифицированных спортсменов проведен сравнительный анализ их распределения в обследованных контингентах (табл. 2).

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей гена ACE у спортсменов и в контрольной группе

Ген	Аллель	Спортсмены (n=33)	Контроль (n=32)	p	χ^2	
ACE	I	0,106	0,360	0,0006*	11,75	
	D	0,894	0,640			
	Генотипы				0,005**	12,19
	II	0,061	0,056			
	ID	0,091	0,406			
	DD	0,848	0,438			

Примечание: * – достоверность различий в частотах аллелей;

** – достоверность различий в частотах генотипов.

По частотам I/D аллелей и II, ID, DD генотипов выявлены достоверные межгрупповые различия с преобладанием DD генотипов и D аллели у профессиональных спортсменов (табл. 3). Экспериментальные данные по распределению I/D полиморфизмов гена ACE в контрольной группе согласуются с результатами мировых исследований для жителей определенных климато-географических территорий «The Allele Frequency Database» [16].

Однако у высококвалифицированных спортсменов РА в отличие от спортсменов других стран выявлены достоверно более высокие частоты D аллели ACE (0,894), значительно превышающие мировые показатели (0,690-0,720) [14, 24].

В зависимости от профессиональной специализации спортсменов достоверных различий по распределению генотипов и аллелей полиморфного локуса ACE нами не выявлено (данные не представлены).

Для подтверждения ассоциации полиморфизмов гена ACE с развитием скоростно-силовых качеств нами проведен корреляционный анализ показателей PWC₁₇₀ и МПК с II, ID, DD генотипами высококвалифицированных спортсменов в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

У лиц с DD генотипом МПК достоверно превышает показатели для II и ID генотипов и составляют соответственно (43,3±1,7 : 39,18±1,01 : 41±0,91 мл/мин/кг). Между DD генотипом ACE и показателем МПК в контрольной группе нами установлена положительная корреляционная связь выше средней ($r=0,83$ при $p < 0,01$).

Таблица 3

Корреляционный анализ генотипов ACE с результатами нагрузочного тестирования

	Контингенты обследованных	$M \pm m$	p'	Генотипы			p'	r
				II	ID	DD		
PWC ₁₇₀ , Вт	Контроль (n=10)	175,4±8,65	-	0,300	0,100	0,600	-	0,343
	Спортсмены (n=23)	242,55±32,27	0,001	0,040	0,040	0,920	0,03	0,29
	Легкоатлеты (n=6)	244,43±8,84	0,005	0	0	1,00	0,2	0,00
	Баскетболисты (n=7)	261,71±20,55	0,001	0	0	1,00	0,07	0,00
	Футболисты (n=10)	220,9±32,3	0,001	0,100	0,100	0,800	0,53	0,16
МПК, мл/мин/кг	Контроль (n=10)	42,7±2,34	-	0,300	0,100	0,600	-	0,83*
	Спортсмены (n=23)	52,9±4,47	0,0005	0,040	0,040	0,920	0,03	0,31
	Легкоатлеты (n=6)	49,35±2,9	0,001	0	0	1,00	0,2	0,00
	Баскетболисты (n=7)	53,63±3,56	0,0005	0	0	1,00	0,07	0,14
	Футболисты (n=10)	51,6±5,76	0,0005	0,100	0,100	0,800	0,53	0,22

Примечание: p' – статистическое сравнение результатов между контролем и спортсменами;

* – значимые корреляционные зависимости ($p \leq 0,01$).

Несмотря на статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$) по частотам аллелей и генотипов гена ACE (соответственно 0,920 и 0,600), определить коэффициент корреляции между показателями нагрузочного тестирования (PWC₁₇₀; МПК) и полиморфными вариантами у высококвалифицированных спортсменов оказалось затруднительным, так как DD генотип является математической константой. Мы предполагаем, что носители других генотипов в процессе профессионального становления вероятнее всего были «отсеяны», не выдержав физических нагрузок. Нами так же отмечено, что у футболистов с II, ID генотипами показатели МПК значительно ниже (42 и 47 мл/мин/кг) в сравнении с гомозиготной (DD) делецией (54,0±4,2 мл/мин/кг). Это обусловлено тем, что наличие D/D генотипа способствует, по мнению ряда авторов, двукратному повышению содержания продукта гена ACE и концентрации ангиотензина II в плазме крови. В свою очередь это приводит к повышению тонуса периферических сосудов, гипертрофии левого желудочка и более эффективной работе кардиореспираторной системы в условиях интенсивных физических нагрузок. Таким образом, в отличие от II и ID генотипов DD генотип оказывает положительное влияние на аэробные возможности организма, способствуя тем самым развитию скоростно-силовых качеств у высококвалифицированных спортсменов РА [2, 5, 6, 11, 14, 24].

Выводы

1. DD генотип гена ACE ассоциирован с развитием аэробных возможностей и, как следствие, с повышением функциональных возможностей организма, в частности, скоростно-силовых качеств.

2. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента может быть использован как маркер при отборе детей в спортивные школы в зависимости от будущей специализации спортсменов.

Примечания:

1. Генетические маркеры физической работоспособности человека / В.А. Рогозкин [и др.] // Теория и практика физической культуры. 2000. № 12. С. 34-36.
2. Гены-маркеры предрасположенности к скоростно-силовым видам спорта / В.А. Рогозкин [и др.] // Теория и практика физической культуры. 2005. № 1. С. 2-4.
3. Reaching new heights: insights into the genetics of human stature / M.N. Weedon [et al.] // Trends Genet. 2008. No. 24. P. 595-603.
4. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2006-2007 Update / M.S. Bray [et al.] // Med. Sci. Sports. Exerc. 2009. No. 41. P. 35-73.
5. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes / I.B. Nazarov [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. 2001. No. 9. P. 797-801.
6. Human gene for physical performance / H.E. Montgomery [et al.] // Nature. 1998. No. 393. P. 221-222.
7. Angiotensin II: vasoconstrictor or growth factor? / A.M. Heagerty [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. No. 18. P. 14-19.
8. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy? / P. Schelling [et al.] // J. Hypertens. 1991. No. 9. P. 3-15.
9. Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17 / M.G. Mattei [et al.] // Cytogenet. Cell. Genet. 1989. No. 5. P. 10-41.
10. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human ACE gene (DCP1) / B. Rigat [et al.] // Nucl. Acids Res. 1990. No. 20. P. 14-33.
11. Association of genetic factors with selected measures of physical performance / W.R. Thompson [et al.] // Phys. Ther. 2006. No. 86. P. 585-591.
12. Elite endurance athletes and the ACE I allele-the role of genes in athletic performance / G. Gayagay [et al.] // Hum. Genet. 1998. No. 103. P. 48-50.
13. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта: монография. М.: Сов. спорт, 2009. 268 с.
14. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes / O. Amir [et al.] // Experimental Physiology. 2007. No. 92. P. 881-886.
15. The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming / G. Tsianos [et al.] // Eur. J. Appl. Physiol. 2004.

References:

1. Genetic markers of physical efficiency of a person / V.A. Rogozkin [etc.] // Theory and practice of physical culture. 2000. No. 12. P. 34-36.
2. Marker genes of predisposition to high-speed and power types of sports / VA. Rogozkin [etc.] // Theory and practice of physical culture. 2005. No. 1. P. 2-4.
3. Reaching new heights: insights into the genetics of human stature / M.N. Weedon [et al.] // Trends Genet. 2008. No. 24. P. 595-603.
4. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2006-2007 Update / M.S. Bray [et al.] // Med. Sci. Sports. Exerc. 2009. No. 41. P. 35-73.
5. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes / I.B. Nazarov [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. 2001. No. 9. P. 797-801.
6. Human gene for physical performance / H.E. Montgomery [et al.] // Nature. 1998. No. 393. P. 221-222.
7. Angiotensin II: vasoconstrictor or growth factor? / A.M. Heagerty [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. No. 18. P. 14-19.
8. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy? / P. Schelling [et al.] // J. Hypertens. 1991. No. 9. P. 3-15.
9. Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17 / M.G. Mattei [et al.] // Cytogenet. Cell. Genet. 1989. No. 5. P. 10-41.
10. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human ACE gene (DCP1) / B. Rigat [et al.] // Nucl. Acids Res. 1990. No. 20. P. 14-33.
11. Association of genetic factors with selected measures of physical performance / W.R. Thompson [et al.] // Phys. Ther. 2006. No. 86. P. 585-591.
12. Elite endurance athletes and the ACE I allele-the role of genes in athletic performance / G. Gayagay [et al.] // Hum. Genet. 1998. No. 103. P. 48-50.
13. Akhmetov I.I. Molecular genetics of sports: a monograph. M.: Sov. sport, 2009. 268 pp.
14. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes / O. Amir [et al.] // Experimental Physiology. 2007. No. 92. P. 881-886.
15. The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming / G. Tsianos [et al.] // Eur. J. Appl. Physiol. 2004.

-
- No. 92. P. 360-362.
16. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/>
17. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training / H. Montgomery [et al.] // *Lancet*. 1999. No. 353. P. 541-545.
18. Human performance: a role for the ACE genotype? / A. Jones [et al.] // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2002. No. 30. P. 184-180.
19. Is angiotensin I-converting enzyme I/D polymorphism associated with endurance performance and/or high altitude adaptation? / H. Ohno [et al.] // *Adv. Exerc. Sports Physiol.* 2005. No. 11. P. 41-54.
20. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Polymorphism on Aortic Elastic Parameters in Athletes / H. Tanriverdi [et al.] // *Cardiology*. 2005. No. 104. P. 113-119.
21. The Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in elite Polish judo players / P. Cieszczyk [et al.] // *Biol. Sport*. 2010. No. 27. P. 119-122.
22. Леконцев Е.В. Генетическая обусловленность некоторых показателей физических способностей человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2007. 22 с.
23. «Спортивное сердце» и генетический полиморфизм / Е.В. Линде [и др.] // *Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации*. 2006. No. 4 (19). С. 18-25.
24. Elite swimmers and the D allele of the ACE iTD polymorphism / D. Woods [et al.] // *1 Sum. Genet.* 2000. No. 108. P. 230-232.
25. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study / T. Rankinen [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. No. 279. P. 368-374.
26. Molecular and Cellular Exercise Physiology / F.C. Mooren [et al.] // *In Human kinetics*. 2005. No. 6. P. 45-54.
27. Фарфель В.С. Управление движениями в спорте. М.: ФиС, 1975. 208 с.
- No. 92. P. 360-362.
16. [Electronic resource]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/>
17. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training / H. Montgomery [et al.] // *Lancet*. 1999. No. 353. P. 541-545.
18. Human performance: a role for the ACE genotype? / A. Jones [et al.] // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2002. No. 30. P. 184-180.
19. Is angiotensin I-converting enzyme I/D polymorphism associated with endurance performance and/or high altitude adaptation? / H. Ohno [et al.] // *Adv. Exerc. Sports Physiol.* 2005. No. 11. P. 41-54.
20. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Polymorphism on Aortic Elastic Parameters in Athletes / H. Tanriverdi [et al.] // *Cardiology*. 2005. No. 104. P. 113-119.
21. The Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in elite Polish judo players / P. Cieszczyk [et al.] // *Biol. Sport*. 2010. No. 27. P. 119-122.
22. Lekontsev E.V. Genetic conditionality of some factors of physical abilities of a person: Diss. abstract for the Cand. of Biology degree. M., 2007. 22 pp.
23. «A sports heart» and genetic polymorphism / E.V. Linde [etc.] // *Physical culture in the prevention, treatment and rehabilitation*. 2006. No. 4 (19). P. 18-25.
24. Elite swimmers and the D allele of the ACE iTD polymorphism / D. Woods [et al.] // *1 Sum. Genet.* 2000. No. 108. P. 230-232.
25. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study / T. Rankinen [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. No. 279. P. 368-374.
26. Molecular and Cellular Exercise Physiology / F.C. Mooren [et al.] // *In Human kinetics*. 2005. No. 6. P. 45-54.
27. Farfel B.C. Movement control in sports. M.: FiS, 1975. 208 pp.