

УДК 575.164:612.12

АДАПТАЦИОННЫЕ РЕЗЕРВЫ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ И ГЕНОТИПА НА ПРИМЕРЕ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ)

¹Усманова С.Р., ²Шамратова В.Г.

¹ООО «ММЦ «Профилактическая медицина», Уфа, e-mail: sve-usmanova@mail.ru;

²ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет», Уфа

Рассмотрено совместное влияние средовых и генотипических факторов на состояние газотранспортной системы крови здоровых юношей. Анализ взаимосвязей наследственной предрасположенности на примере гена АПФ с физическими нагрузками в контексте средовых факторов выявил неоспоримый вклад последних на степень «включенности» генетического фактора. Малоактивный образ жизни минимизирует генетическую детерминанту. Напротив, рост уровня физической активности вызывает неоднозначные реакции кислород-транспортной системы крови у юношей с разными вариантами гена АПФ. Наиболее значимые взаимосвязи изученных параметров установлены у лиц с вариантом II полиморфизма гена АПФ, который характеризует аэробные возможности организма. Генетически детерминированный характер влияния данного генотипа на кислородный гомеостаз активизируется при возрастании уровня физических нагрузок, приводя к чрезмерному напряжению газотранспортной функции крови при сочетании воздействия с курением. Степень напряжения газотранспортной функции в результате курения также опосредована генетически. У юношей с генотипом II при совместном взаимодействии физической активности и курения зафиксированы максимальные уровни фетального гемоглобина. Интенсификация молекулярно-генетического механизма синтеза дополнительных белков FetHb может выступать предиктивным признаком напряжения адаптационного статуса юношей с II полиморфизмом гена АПФ. У лиц с аллелью D включение синтеза дополнительных количеств FetHb не требуется, несмотря на сопоставимые по интенсивности физические нагрузки у изученных спортсменов с разными полиморфизмами гена АПФ. Таким образом, физическая активность и средовые факторы активизируют разные физиологические механизмы по обеспечению адекватного транспорта кислорода в организме юношей в зависимости от их принадлежности к вариантам полиморфизма гена АПФ.

Ключевые слова: генетические и средовые факторы, кислородтранспортная система крови, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), дисперсионный анализ, физическая активность, курение, фетальный гемоглобин

ADAPTATION RESERVES OF OXYGEN-TRANSPORT BLOOD SYSTEM DEPENDING ON ENVIRONMENTAL FACTORS AND GENOTYPE ON THE EXAMPLE OF THE GENE OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE)

¹Usmanova S.R., ²Shamratova V.G.

¹IMC «Preventive medicine», Ufa, e-mail: sve-usmanova@mail.ru;

²GOU VPO «Bashkir state University», Ufa

Considered the joint effect of environmental and genotypic factors on the condition of the gas transportation system of blood on example of youth. Association analysis of hereditary predisposition on the example of the ACE gene with physical activity in the context of the environmental factors showed the undeniable contribution of the latter to the degree of involvement of genetic factors. A sedentary lifestyle minimizes genetic determinant. On the contrary, the increase in the level of physical activity is a mixed reaction of oxygen-transport system of blood in boys with different gene variants of ACE. The most significant correlation of the studied parameters established in patients with II polymorphism of the gene ACE, which describes the aerobic capabilities of the organism. Genetically deterministic nature of the influence of the genotype on the oxygen homeostasis aktiviziruyutsya with increasing level of physical activity, leading to excessive strain on the gas transport function of blood in combined effect with Smoking. The degree of tension of the gas transportation function as a result of Smoking is also mediated genetically. In boys with genotype II at the joint interaction of physical activity and tobacco recorded the highest levels of fetal hemoglobin. The intensification of the molecular genetic mechanism of synthesis of additional proteins FetHb can be a predictive sign of stress adaptation status of boys with the II polymorphism of the gene ACE. Patients with allele D to enable the synthesis of additional quantities FetHb is not required, despite comparable intensity of physical load at the studied athletes of different ACE gene polymorphisms. Thus, physical activity and environmental factors cause different physiological mechanisms to ensure adequate oxygen transport in the body of boys, depending on their belonging to the variants of the gene polymorphism of ACE.

Keywords: genetic and environmental factors, oxygen-transport system of the blood, angiotensin-converting enzyme (ACE), analysis of variance, physical activity, Smoking, fetal hemoglobin

Эффективность функционирования газотранспортной системы крови и ее резервы во многом определяются интенсивностью физических нагрузок. Тренированные люди

имеют более развитую систему микроциркуляции и утилизации кислорода. В то же время известно, что адаптация к физическим нагрузкам, а также энергообеспечение мы-

печной деятельности генетически детерминированы [2]. На сегодняшний день одним из наиболее информативных генетических маркеров спортивной результативности и успешности в разных видах спорта считается I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [1]. К числу количественных признаков, развитие, формирование и проявление которых контролируется геном АПФ, относятся аэробные и анаэробные возможности человека [2].

Установлено, что от генетического фактора зависит до 66% разнообразия статуса спортсмена [1]. Помимо этого, на жизнедеятельность спортсменов влияют психологическое состояние, сбалансированность тренировок и т.д., оказывающие друг на друга моделирующий эффект. У людей, профессионально не занимающихся спортом, вклад средовых факторов может быть более существенным. В этой связи представляет интерес изучение особенностей взаимодействия полиморфизмов гена АПФ и средовых факторов у людей, различающихся по интенсивности повседневной физической нагрузки и другим факторам, сопутствующим их повседневной жизнедеятельности. Учитывая, что фенотипическое проявление аэробных и анаэробных возможностей организма в значительной мере определяется эффективностью функционирования системы доставки кислорода тканям, **цель данной работы** состояла в определении влияния генотипической детерминанты у лиц разного социального статуса на кислородный гомеостаз.

Материалы и методы исследования

Обследовано 120 юношей 20-22 лет, клинически здоровых по результатам ежегодного диспансерного осмотра. При формировании групп учитывался генотип обследованных (II, ID, DD) полиморфизмы гена АПФ, уровень двигательной активности (ДА), психоэмоциональное состояние (согласно результатам опросника Спилберга-Ханина), а также факт и интенсивность курения. Кроме того, учитывались бытовые условия жизни.

Первую группу составили студенты очной формы обучения (n = 40), имеющие ограниченную (низкую) ДА (НДА), проживающие в домашних условиях. Согласно результатам психологического тестирования все обследуемые данной группы имели низкий и умеренный уровень реактивной тревожности.

Вторую группу представили военнослужащие (ВС) сухопутных родов войск (n = 40), пребывающие в активном физическом состоянии согласно программе [7] в среднем не менее 5 часов в сутки. Уровень их ДА охарактеризован как умеренный (УДА). Основными средовыми факторами отобранной группы ВС выступили: территориальная удаленность от привычной среды проживания; казарменное содержание, регламентирующее режим, питание; наличие психоэмоционального стресса; наличие вредных привычек (частота встречаемости курящих лиц, потребляющих более 10 сигарет в день, достигает здесь 85%) [5].

Третья группа составлена из студентов факультета физической культуры («спортсмены») (n = 40), имеющие на момент обследования первый взрослый спортивный разряд по легкой атлетике. Соответственно, их ДА можно оценить как высокую (ВДА). Жизнедеятельность спортсменов с точки зрения средовых факторов можно охарактеризовать как упорядоченную (стабильный режим и питание) на фоне систематических физических нагрузок при отсутствии фактора курения (согласно анкетным данным) и эмоционального стресса в момент исследования (межсезонный период).

Как в группе ВС, так и у спортсменов, преобладали нагрузки аэробного характера.

Для генетического анализа использовали ДНК, выделенную из лимфоцитов крови методом фенольно-хлороформной экстракции [9]. Амплификация проводилась с помощью ПЦР на термоциклере «Терцик» производства компании «ДНК технология». В капиллярной крови с помощью автоматического анализатора «RAPIDLAB865» фирмы «BAYER» (Германия) определяли: парциальное давление кислорода (pO₂), кислородную сатурацию (satO₂), содержание оксигенированного (HbO₂), фетального – (FetHb), карбокси – (HbCO) гемоглобина.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения «Statistica 5.5 for Windows» методом двухфакторного дисперсионного анализа: фактор 1 представлен генотипическим признаком с градациями II, ID, DD полиморфизмов гена АПФ; фактор 2 – уровнем ДА с градациями НДА, УДА, ВДА, которые соответствует социальным группам: студенты, ВС, спортсмены.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценить физиологические механизмы реализации действия генов, обуславливающих аэробные и анаэробные возможности организма на уровне функционирования кислородтранспортной системы (КТС) крови, позволяет анализ газового состава крови и гемоглобинового профиля. Ключевыми параметрами, определяющими состояние кислородного гомеостаза, являются pO₂, сатурация кислорода в крови, отражающие диффузионную способность легких и крови экстрагировать кислород, с одной стороны, и косвенно характеризующие степень утилизации кислорода клетками – с другой.

В результате проведенного дисперсионного анализа выявлено достоверное сочетанное влияние на уровень pO₂ (рис. 1) генотипа и степени ДА (p = 0,002), а также ДА (p = 0,001).

Примечательно, что различия, минимально проявляющиеся у лиц с разным генотипом при НДА, возрастают с увеличением интенсивности и продолжительности физической нагрузки, достигая максимальных величин у спортсменов. Следовательно, фенотипические проявления дифференцированы не только по генетической составляющей, но и по степени включен-

ности физической активности в повседневную жизнедеятельность юношей. При этом, достоверные отличия pO_2 между группами с разными уровнями ДА обнаружены при наличии аллели D в генотипе (рис. 2).

В наибольшей степени варьирование признака проявляется в группе с гетерозиготным генотипом: минимальный уровень pO_2 зафиксирован в группе студентов ($72,2 \pm 1,9$), что ниже референтных значений этого параметра; у ВС соответствующего генотипа pO_2 достигает физиологической нормы, а спортсмены имеют повышенный уровень pO_2 ($96,2 \pm 2,4$).

В то же время у лиц разных социальных категорий с генотипом II, характеризующимся наибольшим аэробным потенциалом, существенных различий pO_2 в крови в зави-

симости от уровня ежедневных физических нагрузок не выявлено. При этом у спортсменов и ВС с генотипом II зафиксирован более низкий уровень pO_2 по сравнению с лицами с тем же уровнем ДА, но имеющими аллель D (ID, DD). Более того pO_2 значимо не отличается от величины показателя у юношей, не занимающихся спортом (студентов). Обнаруженный факт может быть связан с усиленной утилизацией кислорода мышцами вследствие способности организма к быстрому включению компенсаторных реакций в условиях возникающей гипоксии. Hagberg [8] установил ассоциацию аллели II с высокими значениями максимального потребления кислорода, что, по нашему мнению, обуславливает значимое падение уровней pO_2 , а также $satO_2$ и HbO_2 у спортсменов и ВС.

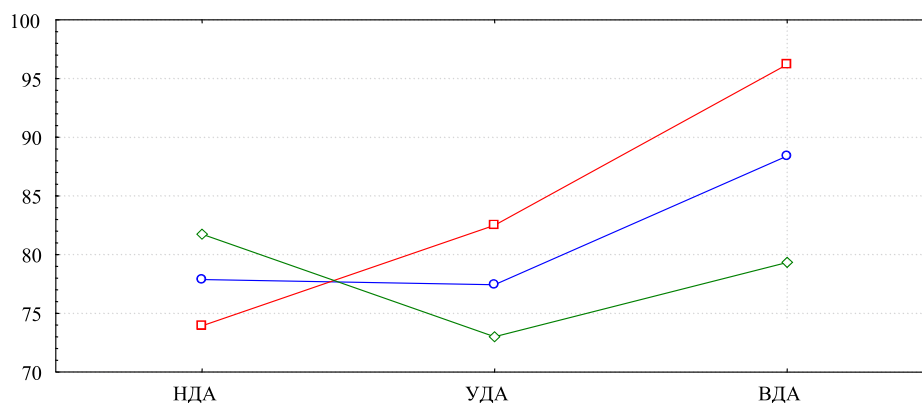


Рис. 1. Влияние генотипа и физической активности на pO_2 в группах юношей

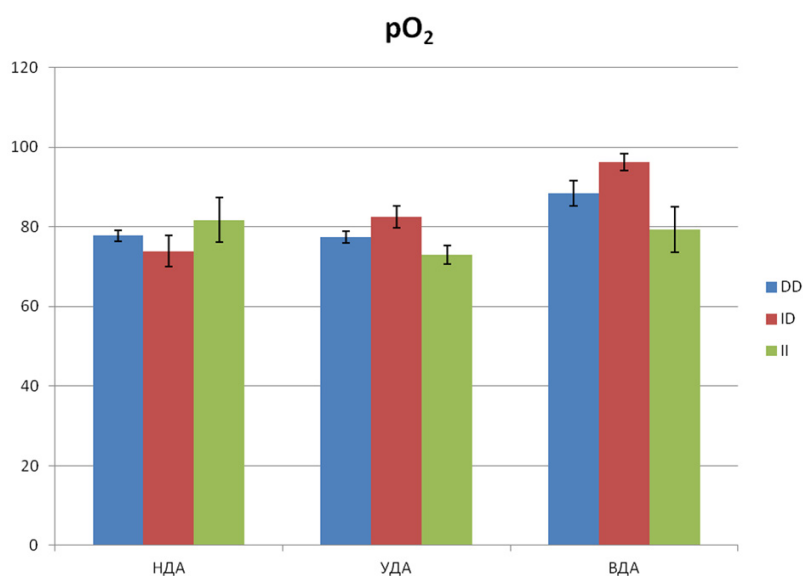


Рис. 2. Уровень pO_2 в группах с разными вариантами полиморфизма гена АПФ в зависимости от двигательной активности

Увеличение скорости потребления клетками O_2 в аэробных условиях сопровождается ростом образования CO_2 клетками, что может быть оценено по варьированию в крови уровня pCO_2 (рис. 3). Как и следовало ожидать, при генотипе II у лиц с высокой ДА (ВС, спортсмены) pCO_2 в крови не превышают этот показатель у юношей, ведущих малоактивный образ жизни (студенты). Что касается аллели D в генотипе молодых людей (ID, DD) разных социальных групп, то здесь возрастание уровня двигательной активности не вызывает увеличения образования CO_2 .

Можно допустить, что при активации физических нагрузок у ВС и спортсменов с генотипом II имеет место интенсификация внутриклеточного окисления субстратов за счет аэробных механизмов, сопровождающееся значительным увеличением уровня pCO_2 , что, в свою очередь, стимулирует уве-

личение вентиляции легких. Данная стратегия, опосредованная геном АПФ, свидетельствует об увеличении экономичности дыхания и рациональном пути адаптации сердечнососудистой и дыхательной систем к физическим нагрузкам у лиц с полиморфным вариантом II [1].

Минимальный уровень pCO_2 у спортсменов – гомозигот по аллели D, в свою очередь, подтверждает факт преобладания анаэробных механизмов окисления субстрата у обладателей данного полиморфизма гена АПФ [3]. Очевидно, у юношей с генотипом DD повышение интенсивности физических нагрузок сопровождается активизацией гликолитического пути метаболизма, ведущее к увеличению образования и аккумуляции молочной кислоты, что, согласно результатам исследования Dhamrait S.S. [4], вызывает увеличение легочной вентиляции.

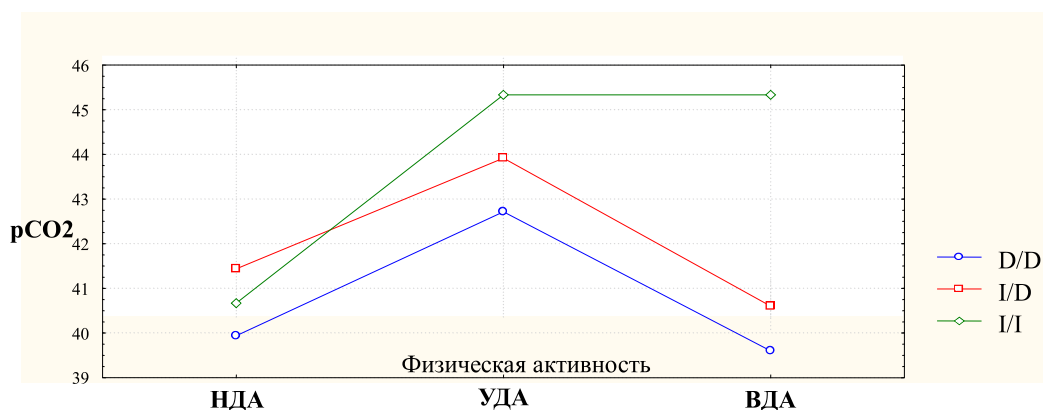


Рис. 3. Влияние генотипа и физической активности на pCO_2 в группах юношей (фактор ДА: $p = 0,01$) (по данным дисперсионного анализа)

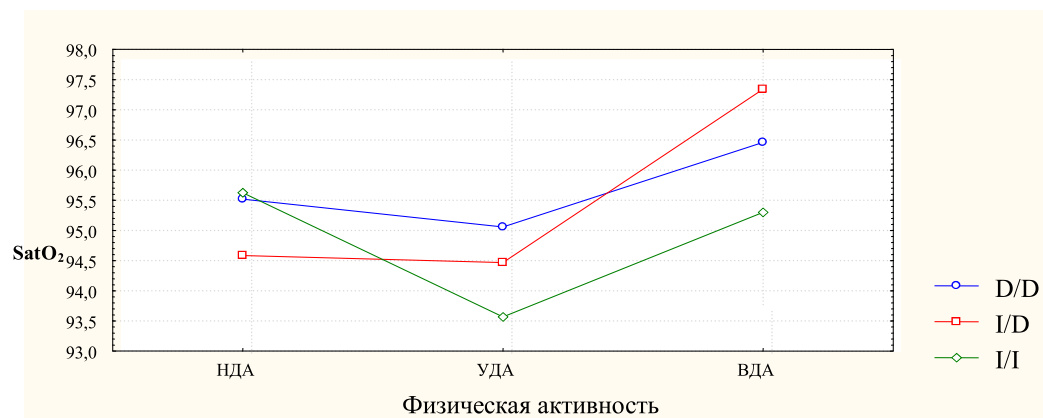


Рис. 4. Влияние генотипа и физической активности на $SatO_2$ в группах юношей (фактор ДА $p = 0,008$) (по данным дисперсионного анализа)

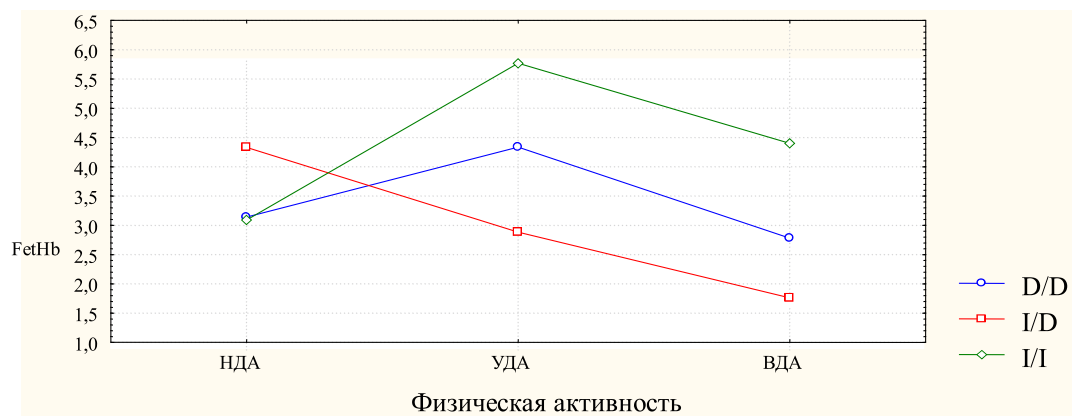


Рис. 5. Влияние генотипа и физической активности на FetHb (фактор ACE: $p = 0,04$; совместное влияние $p = 0,001$)

При анализе уровня сатурации крови кислородом (рис. 4) у лиц с генотипом ID или DD наибольший уровень данного параметра установлен у спортсменов. В то же время satO_2 в группе студентов и ВС значительно не различается. У лиц с генотипом II минимальное значение выявлено в группе ВС, а у студентов и спортсменов satO_2 статистически не различается. При сравнении групп юношей, испытывающих умеренные и высокие физические нагрузки (ВС и спортсмены), видно, что носители аллели I характеризуются более низкими уровнями как pO_2 , так и satO_2 , чем обладатели аллели D. Данный факт вполне закономерен, так как рассмотренные параметры кислородного гомеостаза являются критериями соответствия потребления тканями кислорода и их потребностями в нем. Вместе с тем, в группе ВС, гомозиготных по аллели I, значение satO_2 оказалось ниже не только по отношению к аналогичному параметру в группах ВС с другими вариантами полиморфизма гена АПФ, но и в сравнении с группой студентов с низкой ДА.

Объяснение выявленной особенности кроется, очевидно, во влиянии такого среднего фактора, как интенсивность курения. В данной группе установлена высокая степень потребления табака в повседневной жизни, влекущая существенное повышение уровня HbCO в крови [5]. При этом максимально «страдает» кислородный гомеостаз у лиц с генетически детерминированной предрасположенностью к аэробной выносливости (генотип II), то есть, с более высоким уровнем клеточного запроса в кислороде. Ранее нами установлено [6], что сочетанное влияние курения и физической активности приводит к развитию напряже-

ния компенсаторных функций организма за счет интенсификации работы системы кровообращения для поддержания эффективного обеспечения тканей кислородом.

Можно допустить, что к числу физиологических механизмов, причастных к поддержанию адекватного транспорта кислорода, относится варьирование в крови содержания фетального Hb, обладающего повышенным сродством к кислороду. Сравнение уровня FetHb у юношей с разным генотипом выявило значимое влияние степени ДА на активацию реэкспрессии гена FetHb. У лиц с полиморфным вариантом ID максимальное значение плодного гемоглобина определяется у студентов и минимальное – у спортсменов, среднее значение по выборке – у ВС (рис. 5).

У лиц с генотипом DD наиболее высокие уровни FetHb обнаруживаются у ВС ($4,3 \pm 0,89$). У гомозигот по аллели I наблюдается аналогичная картина распределения концентраций FetHb: максимальный уровень – у ВС ($5,77 \pm 1,03$), самый низкий – у студентов ($2,87 \pm 1,07$).

В свою очередь, сравнение доли FetHb в однородных по ДА группах обследованных не выявило достоверной разницы в содержании FetHb между обладателями разных полиморфных вариантов гена АПФ при НДА. При УДА и ВДА уровень FetHb оказался выше у носителей генотипа II, причем, у ВС по сравнению, как с ID, так и с DD. Таким образом, повышение интенсивности физических нагрузок сопровождается ростом синтеза фракции FetHb прежде всего у носителей генотипа II.

Установленная картина закономерна с точки зрения характера фенотипических проявлений генотипов. Так, у лиц с II поли-

морфизмом АПФ- гена, ассоциирующемся, главным образом, с «аэробным характером» работы клеток, при возрастании ДА запрос и потребление кислорода клетками выше по сравнению с носителями DD полиморфизма гена. В силу этого рО₂, характеризующее скорость экстракции О₂ из кровотока, у лиц с данным генотипом значительно ниже в социальных группах, отличающихся относительно высокой физической активностью.

Уровень рО₂ в крови, как известно, является триггером синтеза белка гипоксии гипоксия-индуцибельный фактор (HIF) [10]. По всей видимости, усиленная утилизация О₂ для осуществления аэробных процессов в мышцах при интенсивных физических нагрузках запускает у спортсменов с генотипом II каскад реакций по ресинтезу увеличенных количеств FetHb. При более низкой потребности клеток в кислороде у лиц с аллелью D включение дополнительных резервов молекулярно-генетического уровня не требуется, несмотря на физические нагрузки, сопоставимые по интенсивности у всех спортсменов с разными полиморфизмами гена АПФ.

Таким образом, полученные экспериментальные данные наглядно демонстрируют неоспоримое влияние на состояние кислородного гомеостаза средовых факторов на фоне очевидной генотипической детерминанты. У студентов с зафиксированным низким уровнем физической активности в повседневной жизни отсутствуют видимая ассоциация кислородного гомеостаза с полиморфизмом гена АПФ.

В данном аспекте интересна группа ВС, испытывающих влияние на кислородный гомеостаз разноплановых средовых факторов. Служба в рядах Вооруженных Сил, сопряженная интенсификацией систематических физических нагрузок, психоэмоционального напряжения, а также процесса курения (курящих до 85%) [5], нарушает нормальное соотношение фракций гемоглобина, главным образом, за счет доли HbCO и снижает эффективную кислородную емкость крови. Взаимодействие разнонаправленных факторов среды ВС, приводящее к повышенным потребностям тканей в кислороде, реализуются, в том числе, через «количественную» стратегию, путем синтеза дополнительных белков (FetHb). Очевидно, повышение уровня фетального гемоглобина в крови является эффективным механизмом адаптации организма к дефициту кислорода в условиях снижения оксигенации крови.

Заключение

В проведенном исследовании установлено, что реакция КТС крови на интен-

сивные физические нагрузки при разных вариантах гена АПФ реализуется через разные механизмы. У лиц, профессионально занимающихся спортом (интенсивные и систематические физические нагрузки), при наличии аллели D возрастают как поступление кислорода в кровь (рО₂), так и ее насыщение (satO₂). При генотипе II, который характеризуется наибольшими кислородными запросами, для адекватного обеспечения клеток кислородом при интенсификации физических нагрузок включается молекулярно-генетический механизм синтеза дополнительных белков (FetHb), увеличивающих аффинность крови к кислороду. Малоактивный образ жизни минимизирует генетически детерминированный характер влияния полиморфизмов гена АПФ на кислородный гомеостаз.

Важнейшим средовым фактором помимо физической нагрузки является курение. У ВС с генотипом II совместное воздействие физической активности и курения вызывает значительное возрастание FetHb, свидетельствующее о чрезмерном напряжении газотранспортной функции. Данный факт является предиктивным признаком напряжения адаптационного статуса юношей.

Список литературы

1. Ахметов И.И., Ильин В.И., Дроздовская С. Молекулярно-генетические маркеры в спортивном отборе // Наука в олимпийском спорте. – 2013. – № 4. – С. 26–31.
2. Ворошин И.Н., Ахметов И.И., Астратенкова И.В. Ассоциация полиморфизмов генов с уровнем развития специальной выносливости у бегунов на 400 метров // Научно-теоретический журнал «Ученые записки». – 2007. – № 3(25). – С. 9–15.
3. Кочергина А.А., Яковлев А.А. Подготовка лыжников-гонщиков с учетом генетического обследования по генам ACE и PPARA // Научно-теоретический журнал «Ученые записки». – 2014. – № 7 (113). – С. 104–109.
4. Rogozkin V.A., Nazarov I.B. Генетические маркеры физической работоспособности человека // Теория и практика физической культуры. – 2000. – № 12. – С. 34–36.
5. Усманова С.Р. Состояние кислородтранспортной системы организма военнослужащих на разных этапах срочной службы: дис...канд. биол. наук. – Уфа, 2011. – С. 61–79.
6. Шамратова В.Г., Усманова С.Р. Биохимические и физиологические механизмы влияния курения на кислородный статус организма юношей с различным уровнем физической активности // Вестник БГУ. – 2013. – № 10. – С. 1045–1050.
7. Шипова В.М., Коровяк Т.Ф. Медицинское обеспечение юношей призывного и допризывного возраста // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2001. – № 1. – С. 17–25.
8. Hagberg J.M., Ferrell R.E., McCole S.D., Wilund K.R. VO₂ max is associated with ACE genotype in postmenopausal women // J Appl Physiol. – 1998. – V. 85 (5). – P. 1842.
9. Nazarov I.B., Woods D.R., Montgomery H.E., Shneider O.V., Kazakov V.I., Tomilin N.V., Rogozkin V.A. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes // Eur J Hum Genet. – 2001. – V.9. – P. 797–801.
10. Wenger R.H. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression// FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1151–1162.