

## ЗАЛЕЖНІСТЬ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ, ЯКІ ЗАЙМАЮТЬСЯ ОЗДОРОВЧИМ ФІТНЕСОМ, ВІД ВАРІАНТІВ ГЕНІВ АНГІОТЕНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ (АСЕ) І ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO СИНТАЗИ (ENOS)

Ольга БОРОВИК

*Національний університет фізичного виховання і спорту України*

**Анотація.** У роботі встановлено взаємозв'язок між поліморфними варіантами генів, які кодують білки, що впливають на роботу серцево-судинної системи та показниками неінвазивних тестів у осіб, які займаються оздоровчим фітнесом. Визначається можливість використання методів молекулярно-генетичного аналізу для правильної побудови тренувального процесу в оздоровчому фітнесі.

**Ключові слова:** оздоровчий фітнес, ген ангіотензинперетворюючого ферменту, ген ендотеліальної NO-синтази, стан серцево-судинної системи, поліморфізми генів.

**Постановка проблеми.** Основним напрямком Державної програми розвитку фізичної культури і спорту на 2008-2012 рр. є підтримка здоров'я нації. Одним з шляхів реалізації цього напрямку є розвиток клубних оздоровчих видів спорту, серед яких оздоровчий фітнес – є найбільш популярним в Україні. Спеціалістами з фітнесу розроблено багато різноманітних програм для оздоровлення населення. Але більшість з них не враховують спадкові особливості осіб, що займаються, і тому не досягають поставлених завдань.

Створення системи первинного контролю та методики тренувального процесу з врахуванням спадкових особливостей дозволить уникнути помилок в тренувальному процесі, запобігти розвитку серцево-судинних захворювань, та сприяти оздоровчому ефекту тренувань.

**Аналіз останніх досліджень.** За даними одних авторів поліморфізм дев'яти [12], за даним інших 33 [7], 74 [3] генів може впливати на стан серцево-судинної системи.

Але, в чому співпадає думка всіх дослідників, це те, що основними генами, мутації в яких викликають виникнення захворювань серцево-судинної системи є гени АСЕ і eNOS.

Ген АСЕ картований у хромосомі 17q23. На теперішній момент відомо більш як 100 поліморфізмів цього гена, але основним, що визначає схильність до різних видів фізичної активності є I/D поліморфізм. В якості маркера поліморфізма АСЕ використовується відсутність або присутність (делеція / вставка) 287 п. о. фрагмента у 16 інтроні гена.

На сьогоднішній момент отримані дані, про асоціацію поліморфізму гену АПФ з гіпертонією, гіпертрофією лівого шлуночка серця, захворюваннями нирок [6, 9, 10].

Окрім сотень досліджень, що вказують на асоціацію між цим поліморфізмом і ризиком розвитку або артеріальної гіпертензії, або інших серцево-судинних захворювань, з цього питання отримано достатньо переконливі дані функціонально-генетичних досліджень [3]. У більшості дослідників цієї проблеми не викликає сумніву факт підвищення активності АПФ за делеційного поліморфізму відповідного гена. Велика увага приділяється вивченню впливу м'язової діяльності на фізіологічні показники організму у зв'язку з наявністю різних генотипів АСЕ. Так, встановлена висока кореляція між збільшенням маси лівого шлуночка серця після ізометричних тренувань і тренувань на витривалість з підвищенням рівня АПФ у крові і генотипом D/D [9, 11].

Першим поліморфним маркером, для якого показана асоціація з відмінностями у метаболізмі скелетних м'язів при силовому тренуванні був ген АСЕ. Так, після 9 тижневого тренування встановлена асоціація сили *m. quadriceps* з алелем D гена АСЕ [6].

У наступні роки ці дані були підтверджені при зміні ізометричної і ізокінетичної сили цього скелетного м'язу у носіїв D/D гена АСЕ [16].

При вивченні асоціації ACE з типом м'язових волокон встановлено, що особи з генотипом I/I мали значно більший процент повільноскоротливих волокон I типу і менше швидкоскоротливих волокон I/D типу, ніж у осіб з генотипом D/D, у яких процентне співвідношення волокон було однаковим [18].

Встановлена асоціація поліморфізму ACE зі стійкістю скелетних м'язів до втоми. Якщо, до 10-тижневого тренування тривалість виконання фізичної вправи не залежала від генотипу, то після неї вірогідно збільшилась у осіб, які мають генотип I/I та I/D, і практично не змінилась у осіб з D/D генотипом [10].

У ряді випадків переконливо показано зв'язок поліморфізму гена ACE з фізичною працездатністю [4, 17].

Встановлено, що носії генотипу I/I мають передумови для виконання тривалої фізичної роботи, їх м'язова витривалість істотно вище, ніж у інших людей і адаптація до фізичних тренувань не супроводжується значними структурними змінами у метаболізмі серця. У них практично відсутня гіпертрофія серцевого м'язу [13, 14, 15].

Носії іншого гомозиготного генотипу D/D, навпаки, мають меншу схильність до фізичних навантажень на витривалість, і їх адаптація у процесі систематичних тренувань супроводжується чітко вираженою гіпертрофією лівого шлуночка серця. Особи цієї групи у більшій мірі схильні до фізичних навантажень переважно швидко-силового характеру. Представники гетерозиготного генотипу I/D займають проміжне положення, але у них чітко виявляється схильність до помірної гіпертрофії серцевого м'язу.

Одним із найважливіших факторів ендогенної кардіопротекції є ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) – фермент, що каталізує утворення оксиду азоту (NO) з аргініну. Вивченню NO в останні роки присвячено тисячі досліджень, результатом яких стало встановлення ролі цієї молекули в нормальному функціонуванні практично усіх систем та органів, а також у патогенезі ряду захворювань. Алельний поліморфізм гена eNOS, за даними багатьох досліджень, має велике значення у формуванні спадкової схильності до атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії тощо [2].

Ген NOS3 розміщений на хромосомі 7q35-36 і складається з 26 екзонів. Серед 15-ти алельних варіантів цього гену виділено три варіанти поліморфізму, що найчастіше зустрічаються у хворих на серцево-судинні захворювання, а отже, є найбільш вагомими факторами ризику цих захворювань. Це трансверсія T<sup>786</sup>→C у промоторі гену eNOS, трансверсія G<sup>894</sup>→T в 7-му екзоні, що призводить до заміни глютаміну на аспарагін у 298 положенні білка eNOS та тандемні повтори варіабельної кількості у 4-му інтроні (4a/4b) Залежність спортивної працездатності в різних видах спорту від алельних варіантів цього гену вивчалась тільки по відношенню до поліморфізму в 4 інтроні.

Серед спортсменів трьох груп видів спорту з переважанням різних фізичних якостей і різних механізмів енергетичного забезпечення фізичних навантажень виявлено найбільшу кількість носіїв генотипу b/b. Очевидно цей генотип сприяє мінімальній продукції оксиду азоту у стані спокою і забезпечує його максимальний синтез при виконанні фізичних навантажень різної інтенсивності і тривалості.

Спортсмени, які належать до генотипу a/a гена NOS3 повинні бути віднесені до групи ризику і їх підготовку необхідно проводити з врахуванням виявленої спадкової схильності до серцево-судинної патології [1].

Вважається, що поліморфізм 7-го екзона має більше значення як фактор-ризiku ішемічної хвороби серця у європеїдів [5].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконується згідно теми 2.4.1 «Системний аналіз морфофункціональних перебудов організму людини у процесі адаптації до фізичних навантажень» зведеного плану науково-дослідної роботи у сфері фізичної культури і спорту на 2006 – 2010 рр.

**Мета нашого дослідження:** порівняти стан серцево-судинної системи у осіб, які займаються оздоровчим фітнесом з різними варіантами генів, що впливають на роботу серцево-судинної системи.

**Методи та організація дослідження.** В обстеженні прийняло участь 15 осіб, які займаються оздоровчим фітнесом. Обстеження проводили на базі Велнес-клубу «Леонардо». Для оцінки стійкості організму до гіпоксії всі обстежувані виконували функціональну пробу, розроблену Голубом В. І. Вона полягала у послідовному визначенні ЧСС і тривалості затримки дихання після глибокого видиху у стані спокою, після 20 присідань за 30 сек. та через 3 хв. після закінчення. Розраховували коефіцієнт стійкості (КЕ), що свідчив про ефективність витрачання фізіологічних резервів.

Стан серцево-судинної системи характеризували за ЕКГ. Ступінь ризику розвитку серцево-судинних захворювань визначали за методикою Запесочного О. З. (1980).

Поліморфізми генів визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР).

Для ампліфікації фрагмента гена ACE використовували олігонуклеотиди наступного складу: прямий 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' і зворотній 5'-GATGTGGCC-TACACATTCGTCAGAT-3'. Продукти реакції поділяли методом електрофорезу у 1,5 % агарозному гелі і ідентифікували в ультрафіолетовому світлі після зафарбовування бромистим етидієм.

Для ампліфікації фрагмента гена NOS3 (олігонуклеотиди: прямий 5'-AGGCCSTATGGTAGTGCCTT-3' і зворотній 5'-TCTCTTAGTGTGTGGTTCAC-3') Продукти реакції поділяли методом електрофорезу у 2,5 % агарозному гелі і ідентифікували в ультрафіолетовому світлі після зафарбовування бромистим етидієм.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Залежність коефіцієнту стійкості до гіпоксії від поліморфізму генів ACE, eNOS**

Генотип	I/I	I/D	D/D
N (%) осіб	3 (20)	8 (53)	4 (27)
M±m	34,26±6,26	57,48±12,05	82,58±11,01*
Генотип	G/G	G/T	T/T
N (%) осіб	8(53)	5(33)	2(13)
M±m	54,15±30,47	65,87±15,4	63,42±12,19

\* — вірогідно по відношенню до результатів групи I/I

Як видно із таблиці 1, найкращі показники стійкості до гіпоксії у осіб з генотипом I/I, найгірші – з генотипом D/D. Отримані нами результати підтверджують літературні дані; які свідчать що генотип I/I найбільш поширений серед спортсменів видів спорту з проями витривалості. Генотип D/D найбільш поширений серед спортсменів швидкісно-силових видів спорту.

Залежність коефіцієнту стійкості до гіпоксії від поліморфізму гену eNOS нами не встановлена.

У осіб з генотипом I/I по ACE ризик серцево-судинних захворювань, визначений за методикою Запесочного відсутній (табл. 2), генотип ID характеризується мінімальним ризиком захворювань серцево-судинної системи. Нарешті, особи з генотипом DD мають явний ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Дані, отримані шляхом анкетування співпали з результатами ЕКГ у 87,5 % випадків.

За геном eNOS вірогідність розвитку серцево-судинних захворювань, отримана нами, не цілком співпала з літературними даними. За даними науковців [3] T/T варіант поліморфізму (G<sup>894</sup>→T) 7-го екзона гена eNOS визначається у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію в 3 рази частіше, ніж у практично здорових людей [2]. За нашими даними ризик розвитку серцево-судинних захворювань у осіб з T/T також найбільший, але у гетерозигот з гено-

типом G/T ризик розвитку серцево-судинних захворювань був найменший. Хоча за даними широкомасштабного дослідження, проведеного у Великій Британії [8] частота виявлення патологічного гена в гетерозиготному стані у хворих на інфаркт міокарда та практично здорових людей була приблизно рівною.

Таблиця 2

**Показники ймовірності ризику серцево-судинних захворювань у осіб з різними поліморфними варіантами генів ACE, eNOS**

Генотип	I/I	I/D	D/D
N (%) осіб	37,5	37,5	25
M±m	12,7±4,2	17,3±5,9	26±2*
Ступінь ризику	відсутня	мінімальна	явна
Генотип	G/G	G/T	T/T
N (%) осіб	50	37,5	12,5
M±m	18,6±7,3	16,3±8,2	22±2,3
Ступінь ризику	мінімальна	мінімальна	явна

\* — вірогідно по відношенню до результатів групи I/I

Ступінь ризику у даних осіб більш ніж у 2 рази вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) перевищує ступінь ризику осіб з генотипом I/I (рис. 1).

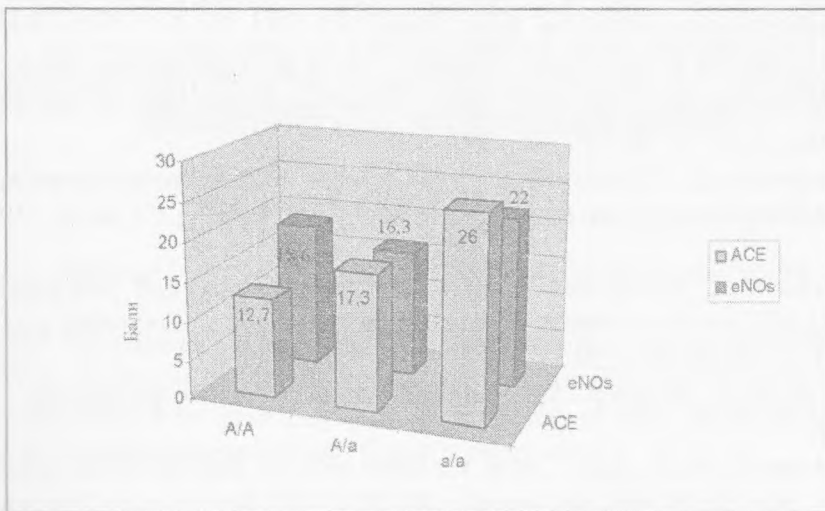


Рис. 1 Ймовірність ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи у осіб з різними поліморфними варіантами генів

### Висновки

1. Аналіз генотипів осіб, які займаються фітнесом за геном ACE, є інформативним, оскільки результати генотипування співпадають з результатами ЕКГ та інших неінвазивних методів дослідження.
2. Ризик розвитку серцево-судинних захворювань був найбільшим у осіб з генотипом D/D і найменший у осіб з генотипом I/I за геном ACE.
3. Найбільша стійкість до гіпоксії притаманна особам з генотипом I/I, найнижча — генотипом D/D.
4. Аналіз форм гену ACE і eNOs не відображає реального стану серцево-судинної системи в людей схильність до захворювань, у осіб, які займаються фітнесом, але слід їх враховувати при дозуванні фізичних навантажень з метою уникнення розвитку патології серцево-судинної системи.

## Список літератури

1. Астратенкова И. В. Полиморфизм гена эндотелиальной по-синтазы и физическая активность / И. В. Астратенкова // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: Сб. научных трудов. – СПб., 2006. – С. 62 – 83.
2. Косенко В. Є. Аallelний поліморфізм гену ендотеліальної NO-синтази та його функціональні прояви / В. Є. Досенко., В. Ю. Загорій, Н. В. Хайтович // Фізіологічний журнал – 2005. – Т. 51, №2. – С. 39 – 45.
3. Косенко В. Є. Роль аallelного поліморфізму генів ендотеліальної по-синтази та протеасоми в патогенезі серцево-судинних захворювань: молекулярно-генетичні аспекти – дис. доктора мед. наук: 14.03.04 / Досенко Віктор Євгенович – К., 2006 – 310 с.
4. Alvarez R., Gonzalez P., Batalla A. et al. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease // Nitric Oxide. – 2001. – Vol. 5, N4P.343-348.
5. Casas J. P., Bautista L. E., Humphries S. E., Hingorani A. D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects // Circulation. – 2004.-109. – P. 13590-1365.
6. Folland J. P., Hawker K., Leach B., et al. ACE genotype affects the strength training response // 4<sup>th</sup> Annual congress of the ECSS. – Rome, 1999. – P. 105.
7. Iemitsu M, Maeda S, Miyauchi T, et al. Gene expression profiling of exercise-induced cardiac hypertrophy in rats. Acta Physiol Scand., 2005, V. 185, N4, P. 259-270.
8. Hingorani A. D., Liang C. F., Fatibene J. et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298-->Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK // Circulation. – 1999. – Vol. 100, N14. – P. 1515 – 1520.
9. Montgomery H E, Clarkson P., Dollery C. M. et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. Circulation, 1997, V. 96, – P. 741 – 747.
10. Montgomery H., Clarkson P., Bornard M. et al. Angiothensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training // Lancet. – 1999. – V. 53. – P. 541 – 545.
11. Myerson S. G., Montgomery H. E., Whittingham M. et al. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE insertion/deletion polymorphism: a randomized controlled trial with losartan. Circulation, 2001, V. 103, P. 226-230.
12. Mooren F. C., Volker K. Molecular and cellular exercise physiology. Human Kinetics, 2005, 451 p.
13. Rankinen T., An P., Rice T. et al. Genomic scan for exercise blood pressure in the health, risk factors, exercise training and genetics (HERITAGE) family study. Hypertension, 2001 V. 38, P. 30-37.
14. Sonna L. A., Sharp M. A., Knapik J. J. et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and physical performance during US army basic training. J. Appl. Physiol., 2001, V. 91, P. 1355-1363.
15. Taylor R. R., Mamotte C. D., Fallonnet K. et al. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. J. Appl. Physiol., 1999, V. 87, P. 1035-1037.
16. Williams A G, Day S H, Folland J P et al. Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength. Med Sci Sports Exerc., 2005, V. 37, N6, P. 944-948.
17. Woods D., Hickman M., Jamshidi Y. et al. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. Hum. Gen., 2001, V. 108, P. 230-232.
18. Zhang B., Tanaka H., Shono N. et al. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. Clin. Genet., 2003, V. 63, P. 139-144.

**ЗАВИСИМОСТЬ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ,  
ЗАНИМАЮЩИХСЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫМ ФИТНЕСОМ,  
ОТ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АСЕ)  
И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ(ENOS)**

**Ольга БОРОВИК**

*Национальный университет физического воспитания и спорта Украины*

**Аннотация.** В работе установлена взаимосвязь между полиморфными вариантами генов, кодирующих белки, которые влияют на работу сердечно-сосудистой системы и показателями неинвазивных тестов у лиц, занимающихся оздоровительным фитнесом. Определяется возможность использования методов молекулярно-генетического анализа для правильного построения тренировочного процесса в оздоровительном фитнесе.

**Ключевые слова:** оздоровительный фитнес, ген ангиотензинпревращающего фермента, ген эндотелиальной NO-синтазы, состояние сердечно-сосудистой системы, полиморфизмы генов.

**THE DEPENDENCE OF THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM  
OF THE INDIVIDUALS ENGAGED IN HEALTH FITNESS  
FROM GENE VARIANTS ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE)  
AND ENDOTELIAL NO-SYNTHASE (ENOS)**

**Olga BOROVIK**

*National University of Physical Education and Sports of Ukraine*

**Abstract.** The relationship between polymorphic variants of genes encoding proteins that influence the work of the cardiovascular system and performance non-invasive tests for persons involved in health fitness is set up in the paper. The possibility of using molecular genetic analysis to properly build the training process in health fitness is determined.

**Key words:** health fitness, gene angiotensin converting enzyme gene endothelial NO-synthase, the state of the cardiovascular system, gene polymorphisms.