

СЕРИЯ: МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА, СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА,
ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА, КУРОРТОЛОГИЯ И ФИЗИОТЕРАПИЯ

Культура физическая и здоровье. 2022. № 2 (82). С. 249-256.

Physical Culture and Health. 2022, 82 (2), 249-256.

Научная статья

УДК 575.174.015.3

DOI: 10.47438/1999-3455_2022_2_249

О РОЛИ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АСЕ)
В ПРОЯВЛЕНИИ АЭРОБНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ У СПОРТСМЕНОВ МУЖСКОГО
ПОЛА РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)



Лена Валерьевна Григорьева¹, Айталина Семеновна Гольдерова²,
Лидия Егоровна Аргунова³, Алла Борисовна Гурьева⁴

«Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»^{1,2,4}
Якутск, Россия

«Центр Спортивной медицины и реабилитации Республиканского центра спортивной подготовки сборных команд»³
Якутск, Россия

¹Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник МЦКП «Молекулярная палеонтология» НИИ
прикладной экологии Севера,
Тел: +7-914-232-33-45, e-mail: lenagrigor@bk.ru
ORCID 0000-0002-9804-6570

²Доктор медицинских наук, профессор кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение, общей гигиена
и биоэтика» Медицинский институт
Тел: +7-914-821-59-98, hoto68@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6739-9453

³Главный врач
Тел: +7-924-170-17-68, pinigina1986@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4042-1013

⁴Доктор медицинских наук, профессор кафедры «Нормальная и патологическая анатомия, оперативная
хирургия с топографической анатомией и судебная медицина» Медицинский институт
Тел: +7-924-663-83-86 guryevaab@mail.ru
ORCID: 0000-0003-2398-0542

Аннотация. Цель исследования – провести молекулярно-генетический анализ по полиморфному маркеру I/D гена АСЕ у мужчин, занимающихся профессиональным спортом. В исследование включены 305 мужчин-якутов. Основную группу составили 153 мужчин-спортсменов от 30 до 62 лет. Контрольную группу составила популяционная выборка 152 якутов. Распределение частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма в интроне 16 гена АСЕ в популяции якутов: I/I 33.5%, I/D 40.8%, D/D 25.7%, I 53.9% и D 46,1%. Эмпирическое распределение частот генотипов I/D полиморфизма в интроне 16 гена АСЕ в популяции якутов соответствует теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга. У мужчин-спортсменов достоверно чаще встречается аллель I (P=0.034, OR=1.44, CIOR=1.04-1.99) гена АСЕ. Данный аллель является благоприятным для занятий спортом, где требуются высокие аэробные возможности организма. Популяция якутов отличается по частотам генотипов и аллелей по полиморфизму I/D полиморфизму в интроне 16 гена АСЕ от других популяций мира, имеет один из самых низких показателей наблюдаемой гетерозиготности, что связано с генетическими особенностями этноса, проживающего на изолированной территории с характерными для этого эффектами.

Ключевые слова: гены АСЕ, полиморфизм, неравновесие по сцеплению, спортивная генетика, Республика Саха (Якутия), профессиональный спорт.

Для цитирования: О роли гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) в проявлении аэробных способностей у спортсменов мужского пола Республики Саха (Якутия) / Л.В. Григорьева, А.С. Гольдерова, Л.Е. Аргунова [и др.] // Культура физическая и здоровье. 2022. № 2. С. 249-256. DOI: 10.47438/1999-3455_2022_2_249.

Введение

В последние годы активно изучаются генетические маркеры, ассоциированные с проявлением и развитием

физических качеств, играющих ключевую роль в успешной спортивной деятельности [Genetic Variants..., 2017; Influence of cardiovascular..., 1998].

Многочисленными исследованиями установлена связь полиморфизма I/D гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) с аэробно-

© Григорьева Л.В., Гольдерова А.С., Аргунова Л.Е., Гурьева А.Б., 2022

анаэробными возможностями организма [Ахметов И.И., 2010; Даутова А.З., и др., 2018; 29. The Angiotensin..., 2001]. Показано, что аллель I гена АСЕ при интенсивной физической нагрузке ассоциируется с высокими значениями максимального потребления кислорода [Ворошин И.Н. и др., 2008], с пониженным объемом вентилируемого воздуха [Использование молекулярно..., 2008], а также с наиболее оптимальным гемодинамическим состоянием [Ильютин А. и др., 2017].

АСЕ – дипептидиловая карбоксилаза, которая отщепляет от С-концевого участка молекулы ангиотензина-I две аминокислоты, превращая его в активный октапептидангиотензин-II. В отличие от REN, для которого единственным субстратом является AGT, АСЕ катализирует расщепление энкефалинов, субстанции P и брадикинина до неактивных пептидов. Брадикинин же является одним из стимуляторов выделения эндотелием оксида азота (NO) – основного фактора эндотелиальной релаксации. Кроме того, АСЕ катализирует гидролиз β-цепи инсулина. Таким образом, АСЕ является ключевым звеном в поддержании равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации [АСЕ polymorphisms ..., 2006].

У человека можно отметить две изоформы фермента – соматическая и растворимая. Первая расположена на мембранах эндотелия кровеносных сосудов, где локальный метаболизм пептидов (ангиотензина-I и брадикинина) способствует поддержанию тонуса сосудов; в кардиомиоцитах, где АСЕ оказывает влияние на сократительную функцию миокарда, рост клеток и развитие гипертрофии миокарда; на эпителии реснитчатой каймы почек, плаценты, кишечника и др., вовлечённых в адсорбционные и транспортные процессы; в телах и аксонах нервных клеток. Вторая определяется в плазме крови, где её активность относительно невелика, поддерживается выделением из тканей (в первую очередь из лёгких) и способствует генерализованному образованию ангиотензина-II, активность фермента обнаруживается в мононуклеарных клетках, Т-лимфоцитах и фибробластах. Более высокая активность АСЕ обнаружена в семенной жидкости и репродуктивных органах [АСЕ polymorphisms ..., 2006].

В норме уровень АСЕ плазмы значительно варьирует между отдельными людьми, но остаётся относительно постоянным в течение длительного периода у каждого человека. Популяционное исследование уровня АСЕ плазмы в семьях также выявило относительно небольшую вариабельность этого признака у близких родственников [Familialresemblance..., 1988]. Данное наблюдение показывает значимость генетического компонента в детерминации уровня АСЕ плазмы [RothermundL.etal., 1998]. В опытах на трансгенных животных обнаружена прямая зависимость уровня АСЕ в крови от количества копий гена АСЕ. Заслуживает внимания тот факт, что увеличение количества копий гена не сопровождалось увеличением АД [Angiotensin-converting..., 1993]. Результаты данной работы показывают, что изменение уровня экспрессии гена АСЕ оказывает влияние на показатели АД лишь в сочетании с другими эндогенными или экзогенными факторами.

Ген АСЕ локализован на хромосоме 17q23, содержит 26 экзонов и 25 интронов [Angiotensinconverting..., 1989]. В интроне 16 гена АСЕ наиболее изучен полиморфизм типа инсерция/делеция (insertion/deletion, I/D). Вставка размером 289 пн. состоит из *Alu*-повторов. Показано, что полиморфизм типа I/D коррелирует с уровнем АСЕ в кровяном русле и наполовину определяет содержание данного фермента в плазме [Aninsertion..., 1990].

Анализ ассоциаций I/D полиморфизма гена АСЕ с ЭГ показал связь D аллеля с заболеванием в ряде по-

пуляций мира. Так, например, при обследовании достаточно большой популяции (3145 человек) в рамках Фрамингемского исследования было выявлено, что наличие D аллеля гена АСЕ ассоциируется с более высоким уровнем АД у мужчин, особенно выражена связь D аллеля с уровнем диастолического давления. Для женщин таких закономерностей не обнаружено [Evidence for association..., 1998]. Имеются данные о том, что у гипертоников с D аллелем гена АСЕ и без других факторов риска ИБС более высокий уровень АД по данным мониторинга АД и большее пульсовое давление, чем у пациентов с протективным I аллелем. Однако у больных, имеющих и другие факторы риска, такой закономерности не прослеживалось [Influence of cardiovascular..., 1998].

Имеется много работ, в которых устанавливается связь аллеля D гена АСЕ с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Так, в ряде работ показано, что пациенты-гипертоники, гомозиготные по D аллелю, имеют большую массу миокарда левого желудочка, чем пациенты с I/I генотипом [Analysis of the postulated..., 2001; DD genotype..., 1994]. Следует отметить, однако, что в эти исследования включались только пациенты с эссенциальной гипертензией, не получавшие ранее гипотензивной терапии. Интересной представляется и работа японских исследователей, в которой обследована большая (1919 человек) популяция – 762 больных гипертензией и 1157 здоровых лиц. В этом исследовании не выявлено связи гена АСЕ с уровнем АД, но показана ассоциация D аллеля гена АСЕ с большей массой миокарда левого желудочка у женщин-гипертоников [Association of adeletion..., 1997].

Цель исследования – провести молекулярно-генетический анализ по полиморфному маркеру I/D гена АСЕ у мужчин якутов, занимающихся профессиональным спортом.

Методы и материалы исследования

В наше исследование включены 305 мужчин якутской национальности. Основную группу составили 153 мужчин-спортсменов в возрасте от 30 до 62 лет (средний возраст на момент обследования составил $50,8 \pm 0,62$ года). Группа была сформирована на базе Центра спортивной медицины и реабилитации ГБУ «Республиканского центра спортивной подготовки сборных команд».

В качестве контроля использовалась популяционная выборка якутов (152 человека, средний возраст на момент обследования $48,0 \pm 0,8$ года), неродственных между собой и с основной группой. В контрольной группе исключены признаки ИБС, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Материал собран в ходе экспедиционных выездов в сельские районы Якутии.

Исследования соответствовали этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанной в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой ВМА. Соблюдены принципы добровольности, прав и свобод личности, гарантированных статьями 21 и 22 Конституции РФ.

Образцы ДНК получены из 9 мл цельной венозной крови человека. В качестве антикоагулянта использовали 0.5 мл 0.5 М раствора ЭДТА. Для получения фракции клеточных ядер добавляли 30 мл лизирующего буфера (0.32 М сахароза; 5 мМ $MgCl_2$; 1% Triton X-100; 10 мМ трис-HCl, pH=7,5), центрифугировали 15 мин при температуре 4°C и 2500g. Полученный осадок промывали в TE буфере с pH=7.5-8.0 (10 мМ трисHCl; 1 мМ ЭДТА). После этого осадок ресуспендировали в 3 мл буфера, содержащего 10-20 мМ трис-HCl pH=8.0; 2.5 мМ ЭДТА; 0.5% SDS и 100 мкг/мл протеиназы K и

инкубировали при температуре 37°C в течение 10-16 часов. Из полученного лизата выделяли ДНК. Для этого проводили две экстракции по 10 минут смесью фенол-хлороформ (1:1) и одну экстракцию хлороформом в течение 10 мин. ДНК осаждали двумя объемами 96% этанола в присутствии 100 мМ ацетата натрия (рН=4.8). Осадок промывали 70% этанолом, подсушивали на воздухе и растворяли в 1мл ТЕ буфера с рН=8.0 Выход ДНК составлял 50-100 мкг на один мл образца крови.

Концентрацию ДНК определяли на спектрофотометре «Beckman» (США) М 40 при длине волны 260 нм.

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (Real-timePCR). Последовательность праймеров подобрана с помощью онлайн-программы NCBI/Primer-BLAST. Условия проведения ПЦР (профили термоденатурации) и условия проведения рестрикции продуктов амплификации подобраны экспериментально.

Частоты генотипов и аллелей рассчитывали по формулам:

$$p_{ij} = N_{ij} / N \cdot P_i = p_{ij} + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^m p_{ij}$$

где p_{ij} – частоты генотипов A_iA_j , m – количество аллелей, N_{ij} – численность особей генотипа A_iA_j в выборке объемом $N(N = \sum N_{ij})$ [Животовский Л.А., 1984].

Статистическую ошибку частот аллелей вычисляли по формуле:

$$s_i = \sqrt{p(1-p)/2N}$$

Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга использовали модифицированный критерий $\chi^2(P)$, определяемый с помощью программы RxC по алгоритму, описанному D. Roff и P. Bentzen [RoffP. et al., 1998]. Этот алгоритм позволяет оценить статистическую значимость отклонений от ожидаемого частотного распределения в случае, когда число наблюдений по значимому числу классов меньше 5, и применение стандартного критерия χ^2 неправомерно.

Доверительные интервалы частот аллелей и генотипов рассчитывали на основе точной формулы с использованием F-распределения. При попарном сравнении частот генотипов и аллелей в группах использовался

двусторонний критерий Фишера Р (F_2), а также критерий $\chi^2(P)$ для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Достоверными считали различия частот аллелей и генотипов при значении $P < 0.05$ (при необходимости проводили коррекцию на число сравнений).

Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как соотношения шансов (oddsratio – OR) [BlandJ.M. et al., 2000] по формуле:

$$OR = (axd) / (bxc)$$

где a – частота аллеля (генотипа) в выборке спортсменов, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке; c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке спортсменов; d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. В случае если один из показателей равен 0, принимается поправка на непрерывность – 0,5.

При $OR = 1$ – ассоциации нет, $OR > 1$ – положительная ассоциация с аллелем и генотипом и $OR < 1$ – отрицательная ассоциация.

Доверительный интервал для относительного риска рассчитывали по следующей формуле [BlandJ.M. et al., 2000]:

$$OR' = \exp\left(\ln OR - 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}\right)$$

Результаты

Распределение частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма в интроне 16 гена ACE (табл. 1) в популяции якутов следующее: I/I (33.55%), I/D (40.79%), D/D (25.66%), I (53.95%), D (46,05%).

Эмпирическое распределение частот генотипов I/D полиморфизма в интроне 16 гена ACE в популяции якутов соответствует теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 2.626$, $P = 0.275$).

Анализ возрастных распределений частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена ACE в группе контроля показал, что выборка лиц в возрасте от 50 до 69 лет достоверно не отличается от группы лиц моложе 50 лет ($P > 0.05$).

Распределение частот генотипов и аллелей между группой контроля и спортсменами представлен в табл. 1.

Таблица 1 – Частота полиморфизма I/D гена ACE у якутских мужчин

| Генотип / аллель | Популяция (контроль) | | Спортсмены | | P | OR | CI _{OR} |
|------------------|----------------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|-------|------|------------------|
| | n | $p_i \pm s_p$ (%) CI | n | $p_i \pm s_p$ (%) CI | | | |
| I/I | 51 | 33.55±3.83 26.11 - 41.65 | 59 | 38.56±3.94 30.81 - 46.76 | 0.363 | | |
| I/D | 62 | 40.79±3.99 32.9 - 49.05 | 74 | 48.37±4.04 40.22 - 56.58 | 0.225 | | |
| D/D | 39 | 25.66±3.54 18.93 - 33.36 | 20 | 13.07±2.73 8.17 - 19.46 | 0.009 | 0.44 | 0.24-0.8 |
| I | 164 | 53.95±2.86 48.16 - 59.65 | 192 | 62.75±2.76 57.06 - 68.18 | 0.034 | 1.44 | 1.04-1.99 |
| D | 140 | 46.05±2.86 40.35 - 51.84 | 114 | 37.25±2.76 31.82 - 42.94 | | 0.51 | 0.37-0.7 |

Примечание: n – количество наблюдений, p_i – частота генотипа (аллеля); s_p – ошибка p_i ; P – вероятность; OR (oddsratio) – показатель соотношения шансов; CI (confidenceinterval) – 95% доверительный интервал.

В группе контроля с большей частотой встречается генотип D/D ($P = 0.009$, $OR = 0.44$, $CI_{OR} = 0.24-0.8$) и аллель D ($P = 0.034$, $OR = 0.51$, $CI_{OR} = 0.37-0.7$).

В группе спортсменов достоверно чаще встречается аллель I ($P = 0.034$, $OR = 1.44$, $CI_{OR} = 1.04-1.99$). При наличии в генотипе аллеля I гена ACE наблюдается эко-

номизация ее деятельности сердечно-сосудистой системы, что согласуется с исследованиями ряда авторов [5]. Аллель I гена АСЕ является благоприятным для занятий спортом, где требуются высокие аэробные возможности организма, но и продемонстрировало некоторые физиологические пути их реализации.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма I/D полиморфизма в интроне 16 гена АСЕ якутской популяции с другими популяциями показан в таблице 3. Практически во всех изученных популяциях, кроме популяции китай-

цев Сингапура с наибольшей частотой встречается гетерозиготный генотип I/D. Его частота колеблется от 40% в популяции китайцев Сингапура до 63.3% среди населения США европейского происхождения. Частота генотипов I/I и D/D варьирует в разных пределах. Индекс наблюдаемой гетерозиготности имеет меньший показатель в популяции китайцев Сингапура (0.397). В популяции якутов этот показатель также один из самых меньших по сравнению с другими популяциями и составил 0.408 (табл. 2).

Таблица 2 – Распределение частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма в интроне 16 гена АСЕ в популяциях народов мира

| Популяция | N | Генотипы; p _i , % (n _i) | | | Аллели, p _i (%) | | H _n (H _t) |
|--|-----|--|------------|------------|----------------------------|-------|----------------------------------|
| | | I/I | I/D | D/D | I | D | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Русские (Урал) [Мустафина О. Е.] | 68 | 29.41 (20) | 42.65 (29) | 27.94 (19) | 50.74 | 49.26 | 0.426 (0.504) |
| Русские (Москва) [Шадрина М. И.] | 100 | 13.0 (13) | 50.0 (50) | 37.0 (37) | 38.00 | 62.00 | 0.500 (0.474) |
| Словаки [Мустафина О. Е.] | 103 | 26.2 (27) | 50.5 (52) | 23.3 (24) | 51.46 | 48.54 | 0.505 (0.502) |
| Англичане [Steeds R. P.] | 507 | 22.0 (112) | 47.0 (237) | 31.0 (158) | 45.46 | 54.54 | 0.467 (0.496) |
| Французы [Tiret L.] | 404 | 19.0 (77) | 49.0 (198) | 32.0 (129) | 43.46 | 56.44 | 0.490 (0.492) |
| Голландцы [Мустафина О.Е.] | 251 | 25.1 (63) | 50.2 (126) | 24.7 (62) | 50.20 | 49.80 | 0.502 (0.501) |
| Население США европейского происхождения [RaynoldsM. V.] | 79 | 12.7 (10) | 63.3 (50) | 24.0 (19) | 44.30 | 55.70 | 0.633 (0.497) |
| Нигерийцы [Мустафина О.Е.] | 80 | 16.0 (13) | 49.0 (39) | 35.0 (28) | 40.63 | 59.38 | 0.488 (0.485) |
| Татары [Мустафина О.Е.] | 89 | 25.84 (23) | 51.69 (46) | 22.47 (20) | 51.69 | 48.31 | 0.517 (0.502) |
| Японцы [Ishigami T.] | 95 | 37.0 (35) | 45.0 (43) | 18.0 (17) | 59.47 | 40.53 | 0.453 (0.485) |
| Китайцы (Сингапур) [Мустафина О.Е.] | 189 | 50.0 (95) | 40.0 (75) | 10.0 (19) | 70.11 | 29.89 | 0.397 (0.420) |
| Индусы [Ashavaid F.] | 192 | 34.9 (67) | 42.2 (81) | 22.9 (44) | 55.99 | 44.01 | 0.422 (0.494) |
| Якуты* | 152 | 33.55 (51) | 40.79 (62) | 25.66 (39) | 53.95 | 46.05 | 0.408 (0.497) |

Примечание. p_i— частота встречаемости генотипа и аллеля; N – Объем выборки; n – количество наблюдений; H_n – наблюдаемая гетерозиготность; H_t – ожидаемая гетерозиготность; * результаты собственного исследования.

Сравнение популяций по распределению частот генотипов по I/D полиморфизму в интроне 16 гена АСЕ показало следующее (табл. 3). Популяции японцев, китайцев и индусов, в особенности китайцев, в наибольшей мере отличаются (P<0.05) от популяций других народов мира. В выборке из населения Москвы, русского по этнической принадлежности, распределение частот генотипов схоже с таковым в популяциях

французов, англичан. Популяции русских Урала и татар схожи с популяциями других народов мира, но отличаются от популяции китайцев. Популяция якутов по I/D полиморфизму в интроне 16 гена АСЕ не схожа с популяциями русских г. Москвы, англичанами, французами, населением США европейского происхождения, нигерийцами, китайцами Сингапура.

Таблица 3 – Анализ гетерогенности популяций по частотам генотипов I/D полиморфизма в интроне 16 гена АСЕ в различных популяциях мира

| № | Популяция | $\chi^2 (P)$ | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------------------|--------------|--------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 1 | Русские (Урал) [Мустафина О. Е.] | — | | | | | | | | | | | |
| 2 | Русские (Москва) [Шадрина М. И.] | 7.01 (0.060) | — | | | | | | | | | | |
| 3 | Словаки [Мустафина О. Е.] | 3.56 (0.176) | 7.66 (0.021) | — | | | | | | | | | |

| № | Популяция | $\chi^2 (P)$ | | | | | | | | | | | |
|----|---|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 4 | Англичане [Steeds R. P.] | 1.82 (0.422) | 4.42 (0.114) | 2.66 (0.269) | — | | | | | | | | |
| 5 | Французы [Tiret L.] | 3.82 (0.155) | 2.29 (0.322) | 4.11 (0.128) | 1.27 (0.528) | — | | | | | | | |
| 6 | Голландцы [Мустафина О.Е.] | 1.23 (0.537) | 8.67 (0.012) | 0.09 (0.965) | 3.49 (0.169) | 5.46 (0.070) | | | | | | | |
| 7 | Население США | 8.14 (0.018) | 3.76 (0.115) | 5.36 (0.067) | 7.88 (0.019) | 5.46 (0.065) | 6.14 (0.043) | | | | | | |
| 8 | Европейского происхожде- ния [Raynolds M. V.] | 3.73 (0.162) | 4.22 (0.119) | 0.388 (0.850) | 4.24 (0.122) | 1.48 (0.465) | 0.478 (0.804) | 4.46 (0.098) | | | | | |
| 9 | Нигерийцы [Мустафина О.Е.] | 1.30 (0.545) | 7.40 (0.052) | 1.54 (0.471) | 2.77 (0.261) | 3.92 (0.142) | 0.178 (0.929) | 4.73 (0.089) | 3.46 (0.175) | | | | |
| 10 | Татары [Мустафина О.Е.] | 2.52 (0.300) | 2.63 (0.256) | 17.90 (0.0000) | 2.76 (0.237) | 12.01 (0.003) | 16.24 (0.0002) | 5.09 (0.081) | 11.76 (0.003) | 13.17 (0.002) | | | |
| 11 | Японцы [Ishigami T.] | 15.79 (0.0002) | 17.15 (0.0002) | 57.57 (0.0000) | 14.15 (0.001) | 62.40 (0.0000) | 70.35 (0.0000) | 34.19 (0.0000) | 37.31 (0.0000) | 34.46 (0.0000) | 6.03 (0.049) | — | |
| 12 | Китайцы (Сингапур) [Мустафина О.Е.] | 0.977 (0.610) | 2.77 (0.236) | 17.10 (0.0002) | 2.61 (0.279) | 12.83 (0.001) | 18.44 (0.0002) | 5.19 (0.071) | 10.34 (0.006) | 14.93 (0.001) | 0.961 (0.649) | 14.97 (0.0006) | |
| 13 | Индусы [Ashavaid F.] | 0.382 (0.863) | 13.756 (0.000) | 2.510 (0.284) | 8.311 (0.016) | 13.111 (0.002) | 4.222 (0.133) | 14.076 (0.000) | 8.035 (0.0170) | 2.806 (0.230) | 2.010 (0.380) | 17.582 (0.000) | 0.348 (0.852) |

Выводы

Таким образом, обнаружено что у мужчин-спортсменов якутской национальности значимо чаще встречается аллель I ($P=0.034$, $OR=1.44$, $CI_{OR}=1.04-1.99$) гена ангиотензин-превращающего фермента. Данный аллель является благоприятным для занятий спортом, где требуются высокие аэробные возможности организма. Требуется дальнейшее изучение вопроса на больших выборках с исследованием скоростных, выносливостных и силовых характеристик спортсменов. Популяция якутов отличается по частотам генотипов и аллелей по полиморфизму I/D

полиморфизму в интроне 16 гена ACE от других популяций мира, имеет один из самых низких показателей наблюдаемой гетерозиготности, что связано с генетическими особенностями этноса, проживающего на изолированной территории с характерными для этого эффектами.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Библиографический список

- Ахметов И.И. Влияние полиморфизмов генов ACE и BDKRB2 на аэробные возможности спортсменов // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. 2010. № 3(16). С. 6–10.
- Ворошин И.Н., Астратенкова И.В. Зависимость общей выносливости от полиморфизма гена ACE у спортсменов // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 1. С. 129–131.
- Даутова А.З., Аюпова А.Р., Шамратова В.Г. Особенности функционирования газотранспортной системы и красной крови при разном уровне двигательной активности в зависимости от полиморфизма генов ACE и PPARG // Физическая культура, спорт – наука и практика. 2018. № 1. С. 101–106.
- Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1984. - С. 184.
- Ильютин А., Гилеп И. Взаимосвязь полиморфизмов генов с развитием физических качеств у спортсменов (на материале конькобежного спорта) // Наука в олимпийском спорте. 2017. № 3. С. 51–56.
- Использование молекулярно-генетических методов для прогноза аэробных и анаэробных возможностей у спортсменов / Ахметов И.И., Попов Д.В., Астратенкова И.В. [и др.] // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 3. С. 86–91.
- Мустафина О. Е. Анализ предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям у городских жителей по показателям липидного гомеостаза крови и полиморфизму генов-кандидатов: дис. ... д-ра биол. наук. – Уфа, 2004. – 48 с.
- Шадрина М. И. Изучение генетических факторов риска ИБС: дис. ... канд. биол. наук. Москва, 1990. 167 с.
- ACE and AT1R gene polymorphisms and hypertension in Indian population. Ashavaid T.F., Shalia K.K., Nair K.G. [et al.], J. Clin. Lab. Anal, 2000, vol.14, pp. 230-237. doi: 10.1002/1098-2825(2000)14:5<230::AID-JCLA6>3.0.CO;2-U
- ACE polymorphisms. F.A. Sayed-Tabatabaei, B.A.Oostra, A. Isaacs, [et al.] ., Circ. Res. 2006, vol. 98, pp. 1123-1133. doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.06.003
- An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. [et al.]. J. Clin. Invest, 1990, vol.86. pp. 1343-1346. doi: 10.1172/JCI114844.

12. Analysis of the postulated interaction between the angiotensin II sub-type 1 receptor gene A1166C polymorphism and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene on risk of myocardial infarction. Steeds R.P., Wardle A., Smith P.D. e.a. *Atherosclerosis*, 2001, vol. 154. pp. 121-128. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00438-x.
13. Angiotensin converting enzyme gene is on chromosome 17. Mattei M.G., Hubert C., Alhenc F., *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1989, vol.51, pp. 1041.
14. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype. Ishigami T., Iwamoto T., Tamura K. [et al.], *AJM*. 1995. vol.8, pp.95-97.
15. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Raynolds M.V., Bristow M.R., Bush E.W., [et al.], *Lancet*, 1993, vol.342. pp.1073-1075.
16. Angiotensin-converting enzyme gene mutations, blood pressure, and cardio-vascular homeostasis. Krege J.H., Kim H.S., Moyer J.S. [et al.]. *Hypertension*, 1997, vol.29, pp.150-157. doi:10.1161/01.HYP.29.1.150
17. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy / Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.R. [et al.]. *N. Engl. J. Med.*, 1994, vol.330, pp.1634-1638.
18. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left-ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1919 subjects. Kimura M., Yokota M., Fujimura T. [et al.]. *Cardiology*, 1997, vol.88 (4), pp. 309-314.
19. Bland J. M., Altman D. G. The odds ratio. *BMJ*. 2000. vol.320, pp. 1468. doi.org/10.1136/bmj.320.7247.1468.
20. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. Iwai N., Ohmichi N., Nakamura Y. [et al.]. *Circulation*, 1994, vol. 90, pp. 2622-2628. doi: 10.1161/01.cir.90.6.2622.
21. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. O'Donnell C.J., Lindpaintner K, Larson M.G., [et al.]. *Circulation*. 1998, vol.18, pp. 1766-1772. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1766.
22. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin-1-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. Tired L., Rigat B., Visvikis S., [et al.], *Am. J. Hum. Genet.*, 1992, vol. 51. – pp. 197-205.
23. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study / Cambien F., Alhenc-Gelas F., Herbeth B. [et al.]. // *Am. J. Hum. Genet.* 1988. V.43. P. 774-780.
24. Genes and Athletic Performance: An Update. Ahmetov I.I., Egorova E.S., Gabdrakhmanova L.J. [et al.], *Med. Sport Sci.*, 2016, vol. 61, pp. 41–54. doi:10.1159/000445240.
25. Genetic Variants Associated with Physical and Mental Characteristics of the Elite Athletes in the Polish Population. Peplonska B., Adamczyk J.G., Siewierski M., [et al.]. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 2017, vol. 27, no. 8, pp. 788–800. doi: 10.1111/sms.12687.
26. Influence of cardiovascular risk factors on relation between angiotensin converting enzyme-gene polymorphism and blood pressure in arterial hypertension. Celentano A., Mancini F.P., Crivaro M. [et al.], *J. Hypertens*, 1998, vol.16, no.7, pp. 985-991. doi: 10.1097/00004872-199816070-00012.
27. Roff P., Bentzen P. The statistical analysis of DNA polymorphism chi 2 and problem of small samples. *Mol. Biol. Evol.*, 1989, vol.6, pp.539-545.
28. Rothermund L., Paul M. Hypertension and the renin-angiotensin system – evidence from genetic and transgenic studies. *Basic Res. Cardiol.*, 1998, vol.93, pp. 1-6.
29. The Angiotensin Converting Enzyme I/D Polymorphism in Russian Athletes. Nazarov I.B., Woods D.R., Montgomery H.E., [et al.], *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001. vol.9, no 10. pp. 797–801. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200711.

References

1. Ahmetov, I. I. (2010) Vliyanie polimorfizmov genov ACE i BDKRB2 na aerobnye vozmozhnosti sportsmenov [Effect of ACE and BDKRB2 gene polymorphisms on the aerobic capacity of athletes]. *Pedagogiko-psihologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoy kul'tury i sporta*. 16 (3), 6-10. (in Russian)
2. Voroshin, I. N., Astratenkova, I. V. (2008) Zavisimost' obshchej vynoslivosti ot polimorfizma gena ACE u sportsmenov [Dependence of general endurance on ACE gene polymorphism in athletes]. *Fiziologiya cheloveka*, 34 (1), 129-131. (in Russian)
3. Dautova, A. Z., Ayupova, A. R., Shamratova, V. G. (2018) Osobennosti funkcionirovaniya gazotransportnoy sistemy i krasnoj krovi pri raznom urovne dvigatel'noj aktivnosti v zavisimosti ot polimorfizma genov ACE i PPARG [Features of the functioning of the gas transport system and red blood at different levels of motor activity depending on the polymorphism of the ACE and PPARG genes]. *Fizicheskaya kul'tura, sport – nauka i praktika*. 1, 101-106. (in Russian)
4. Zhivotovskij, L. A. (1984) *Populyacionnaya biometriya* [Population biometrics]. Moscow, Nauka Publ. 184 p. (in Russian)
5. Il'yutik, A., Gilep, I. (2017) Vzaimosvyaz' polimorfizmov genov s razvitiem fizicheskikh kachestv u sportsmenov (na materiale kon'kobezhnogo sporta) [The relationship of gene polymorphisms with the development of physical qualities in athletes (on the material of speed skating)]. *Nauka v olimpijskom sporte*. 3, 51–56. (in Russian)
6. Akhmetov, I. I., Popov, D. V., Astratenkova, A. M., Druzhevskaya, A. M., Missina, S. S., Vinogradova, O. L., Rogozkin, V. A. (2008) Ispol'zovanie molekulyarno-geneticheskikh metodov dlya prognoza aerobnyh i anaerobnyh vozmozhnostej u sportsmenov [The use of molecular genetic methods for the prediction of aerobic and anaerobic capabilities in athletes]. *Fiziologiya cheloveka*. 34 (3), 86-91. (in Russian)
7. Mustafina, O. E. *Analiz predispozitsionnosti k serdechno-sosudistym zabolevaniyam u gorodskih zhitelej po pokazatelyam lipidnogo gomeostaza k rovi i polimorfizmu genov-kandidatov*. Avtoref. diss. d-ra biol. nauk [Analysis of predisposition to cardiovascular diseases in urban residents in terms of blood lipid homeostasis and polymorphism of candidate genes. Grand PhD biol. diss. abstr.]. Ufa, 2004. 50 p. (in Russian)

8. Shadrina, M. I. *Izuchenie geneticheskikh faktorov riska IBS*. Diss. kand. biol. nauk [Study of genetic risk factors for coronary artery disease. PhD biol. diss.]. Moscow, 1990. 167 p. (in Russian)
9. Ashavaid, T. F., Shalia, K. K., Nair, K. G., Dalal, J. J. (2000) ACE and AT1R gene polymorphisms and hypertension in Indian population. *J. Clin Lab Anal.* 14, 230-237. Available from: doi:10.1002/1098-2825(2000)14:5<230::AID-JCLA6>3.0.CO;2-U.
10. Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., van Duijn, C. M., Witteman, J. C. M. (2006) ACE polymorphisms. *Circ Res.* 98, 1123-1133. Available from: doi:10.1016/j.sjbs.2016.06.003.
11. Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., Soubrier, F. (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 86, 1343-1346. Available from: doi:10.1172/JCI114844.
12. Steeds, R. P., Wardle, A., Smith, P. D., Martin, D., Channer, K. S., Samani, N. J. (2001) Analysis of the postulated interaction between the angiotensin II sub-type 1 receptor gene A1166C polymorphism and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene on risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 154, 121-128. Available from: doi:10.1016/s0021-9150(00)00438-x.
13. Mattei, M. G., Hubert, C., Alhenc, F. (1989) Angiotensin converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet. Cell. Genet.* 51, 1041.
14. Ishigami, T., Iwamoto, T., Tamura, K., Yamaguchi, S., Iwasawa, K., Uchino, K., Umemura, S., Ishii, M. (1995) Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype. *Am J Hypertens.* 8 (1), 95-97.
15. Raynolds, M. V., Bristow, M. R., Bush, E. W., Abrakham, W. T., Lowes, B. D., Zisman, L. S., Taft, C. S., Perryman, M. B. (1993) Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lanset.* 342, 1073-1075.
16. Krege, J. H., Kim, H. S., Moyer, J. S., Jenette, J. C., Peng, L., Hiller, S. K., Smithies, O. (1997) Angiotensin-converting enzyme gene mutations, blood pressure, and cardio-vascular homeostasis. *Hypertension.* 9, 150-157. Available from: doi:10.1161/01.HYP.29.1.150.
17. Schunkert, H., Hense, H. W., Holmer, S. R., Stender, M., Perz, S., Keil, U., Lorell, B. H., Riegger, G. A. (1994) Association between a Deletion Polymorphism of the Angiotensin-Converting-Enzyme Gene and Left Ventricular Hypertrophy. *The New England Journal of Medicine.* 330, 1634-1638.
18. Kimura, M., Yokota, M., Fujimura, T., Kato, S., Hirayama, H., Tsunekawa, A., Maeda, M., Inagaki, H., Oga-wa, S., Nakashima, N., Yamada, Y. (1997) Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left-ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1919 subjects. *Cardiology.* 88 (4), 309-314.
19. Bland, J. M., Altman, D. G. (2000) The odds ratio. *BMJ.* 320, 1468. Available from: doi:10.1136/bmj.320.7247.1468.
20. Iwai, N., Ohmichi, N., Nakamura, Y., Kinoshita, M. (1994) DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 90, 2622-2628. Available from: doi:10.1161/01.cir.90.6.2622.
21. O'Donnell, C. J., Lindpaintner, K., Larson, M. G., Rao, V. S., Ordovas, J. M., Schaefer, E. J., Myers, R. H., Levy, D. (1998) Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 18, 1766-1772. Available from: doi:10.1161/01.cir.97.18.1766.
22. Tiret, L., Rigat, B., Visvikis, S., Breda, C., Corvol, P., Cambien, F., Soubriere, F. (1992) Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin-1-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet.* 51, 197-205.
23. Cambien, F., Alhenc-Gelas, F., Herbeth, B., Andre, J. L., Rakotovao, R., Gonzales, M. F., Allegrini, J., Bloch, C. (1988) Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study. *Am J Hum Genet.* 43, 774-780.
24. Ahmetov, I. I., Egorova, E. S., Gabdrakhmanova, L. J., Fedotovskaya, O. N. (2016) Genes and Athletic Performance: An Update. *Med Sport Sci.* 61, 41-54. Available from: doi:10.1159/000445240.
25. Peplonska, B., Adamczyk, J. G., Siewierski, M., Safranow, K., Maruszak, A., Sozanski, H., Gajewski, A. K., Zekanowski, C. (2017) Genetic Variants Associated with Physical and Mental Characteristics of the Elite Athletes in the Polish population. *Scand J Med Sci Sports.* 27 (8), 788-800. Available from: doi:10.1111/sms.12687.
26. Celentano, A., Mancini, F. P., Crivaro, M., Palmieri, V., de Stefano, V., Ferrara, L. A., Minno, G. Di., de Simone, G. (1998) Influence of cardiovascular risk factors on relation between angiotensin converting enzyme-gene polymorphism and blood pressure in arterial hypertension. *J Hypertens.* 16 (7), 985-991. Available from: doi:10.1097/00004872-199816070-00012.
27. Roff, P., Bentzen, P. (1989) The statistical analysis of DNA polymorphism chi 2 and problem of small samples. *Mol Biol Evol.* 6, 539-545.
28. Rothermund, L., Paul, M. (1998) Hypertension and the renin-angiotensin system – evidence from genetic and transgenic studies. *Basic Res. Cardiol.* 93, 1-6.
29. Nazarov, I. B., Woods, D. R., Montgomery, H. E., Shneider, O. V., Kazakov, V. I., Tomolon, N. V., Rogozkin, V. A. (2001) The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet.* 9 (10), 797-801. Available from: doi:10.1038/sj.ejhg.5200711.

Поступила в редакцию 05.05.2022

Подписана в печать 30.06.2022

Original article
UDC 575.174.015.3
DOI: 10.47438/1999-3455_2022_2_249

ABOUT THE ROLE OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE) GENE IN
THE MANIFESTATION OF AEROBIC ABILITIES IN MALE ATHLETES
OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Lena V. Grigoreva¹, Aytalina S. Golderova², Irina A. Pinigina³, Alla B. Guryeva⁴

«North-Eastern Federal University»^{1, 2, 4}
Yakutsk, Russia

“Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the Republican Center for Sports Training of National Teams”³
Yakutsk, Russia

¹PhD, Leading Researcher, ICUC “Molecular Paleontology” Research Institute of Applied Ecology of the North
Ph.: +7-914-232-33-45, e-mail: lenagrigor@bk.ru
ORCID 0000-0002-9804-6570

² Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Public Health and Health Care, General Hygiene
and Bioethics, Medical Institute
Ph.: +7-914-821-59-98, hoto68@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6739-9453

³ Chief Physician
Ph.: +7-924-170-17-68, pinigina1986@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4042-1013

⁴ Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Normal and Pathological Anatomy, Operative Surgery
with Topographic Anatomy and Forensic Medicine
Ph.: +7-924-663-83-86 guryevaab@mail.ru
ORCID: 0000-0003-2398-0542

Abstract. In recent years, genetic markers associated with the manifestation and development of physical qualities that play a key role in successful sports activity have been actively studied.

The purpose of the study was to conduct a molecular genetic analysis of the polymorphic marker I/D of the ACE gene in Yakut men involved in professional sports. The study included 305 men of Yakut nationality. The main group consisted of 153 male athletes aged 30 to 62 years (mean age 50.8±0.62 years). The control group consisted of a population sample of Yakuts 152 men (mean age 48.0±0.8 years). The control group included men without symptoms of coronary artery disease, diabetes mellitus and arterial hypertension. Distribution of frequencies of genotypes and alleles of I/D polymorphism in intron 16 of the ACE gene in the Yakut population: I/I (33.55 %), I/D (40.79%), D/D (25.66 %), I (53.95 %), D (46.05%). The empirical distribution of genotype frequencies of I/D polymorphism in intron 16 of the ACE gene in the Yakut population corresponds to the theoretically expected Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2 = 2.626$, $P = 0.275$). Allele I ($P = 0.034$, $OR = 1.44$, $CIOR = 1.04-1.99$) of the ACE gene is significantly more common in male athletes of the Yakut nationality. This allele is favorable for sports, where high aerobic capacity of the body is required. The Yakut population differs in the frequencies of genotypes and alleles in polymorphism I/D polymorphism in intron 16 of the ACE gene from other populations of the world, has one of the lowest rates of observed heterozygosity, which is associated with the genetic characteristics of the ethnic group living in an isolated area with characteristic effects.

Keywords: ACE genes, polymorphism, linkage disequilibrium, sports genetics, Republic of Sakha (Yakutia), professional sports.

Cite us: Grigoreva, L. V., Golderova, A. S., Argunova, L. E., Guryeva, A. B. (2022) About the role of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in the manifestation of aerobic abilities in male athletes of the Republic of Sakha (Yakutia). *Physical Culture and Health*. (2), 249-256. (In Russ., abstract in Eng.). doi: 10.47438/1999-3455_2022_2_249.

Received 05.05.2022
Accepted 30.06.2022