

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 57.054, 575.167

О НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТАХ СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИМИТАЦИИ НЫРЯНИЯ У ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. Т. И. Баранова^{1,*}, Д. Н. Берлов³, А. С. Готов², О. С. Готов², Л. Б. Заварина¹, Т. А. Качанова⁴, Е. Ю. Подъячева¹, С. Ш. Намозова¹, А. В. Шлейкина⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия,

² Ресурсный центр “Центр Биобанк” Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия,

³ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия,

⁴ Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: baranovati@gmail.com

Поступила в редакцию 09.04.2018 г.

После доработки 07.12.2018 г.

Принята к публикации 20.02.2019 г.

DOI: 10.1134/S0044452919030021

Исследованы адаптивные реакции сосудистой системы на пробу с имитацией ныряния у представителей с различными полиморфизмами генов *ADBR2* (A/G, rs1042713), *ACE* (I/D, rs4340), *AGTR1* (A/C, rs5186), *BDKRB2* (T/C, rs1799722) и *REN* (G/A, rs2368564). Обследовано 80 человек в возрасте 19 ± 0.9 лет. Полиморфизм генов исследовали с помощью двухэтапной мультиплексной ПЦР. Кровенаполнение периферических сосудов косвенно определяли по показателю амплитуды пульсовой волны фотоплетизмограммы, а тонус сосудов — по времени ее распространения. Во время пробы с имитацией ныряния выявлена различная эффективность адаптивных сосудистых реакций у обследованных с различным сочетанием аллелей исследуемых генов. Наиболее выраженное повышение тонуса периферических сосудов выявлено у представителей с *BDKRB2* (C/C), *ACE* (D/D) and *ADBR2* (G/G, G/A) генотипами.

Нырятельная реакция — это комплекс сердечно-сосудистых рефлексов (замедление сердечного ритма, констрикция периферических сосудов, селективное перераспределение крови к мозгу и сердцу и пр.). Эти реакции обеспечивают рациональное потребление кислорода при нырянии в условиях прекращения поступления его в организм. Защитный механизм нырятельного рефлекса сложился у ныряющих млекопитающих в результате освоения водной среды и закрепился генетически в процессе эволюции. Многочисленными исследованиями показано, что подобный защитный механизм присущ и человеку. Особенности реализации нырятельного рефлекса у животных определяются принадлежностью к виду. У человека эффективность защитного механизма нырятельной

реакции, как нами было показано [1], зависит от характера вегетативной регуляции.

Известно, что любая физиологическая функция находится под контролем определенных генов, формирующих генную сеть. Логично предположить, что индивидуальная “динамическая норма” функции (верхняя и нижняя граница допустимых отклонений) будет определяться полиморфизмами генов данной сети [2]. Исследования в области физиологической генетики человека немногочисленны и связаны либо с генетикой спортивных качеств [3], либо с предиктивной медициной [4], из них только небольшая часть посвящена генетическим детерминантам вегетативной регуляции, и обусловленных ею стратегий приспособления.

Цель настоящей работы состояла в изучении сосудистых реакций нырятельного рефлекса у людей с различными полиморфными вариантами генов, продукты которых участвуют в регуляции сосудистого тонуса. Обследовано 80 человек (20–23 года), из них 54 девушки и 26 юношей, не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ныряние имитировали погружением лица в воду $12 \pm 2.3^\circ\text{C}$, при температуре воздуха $22 \pm 2.5^\circ\text{C}$. Перед погружением, во время и в процессе восстановления регистрировали ЭКГ, АД и фотоплетизмограмму. Кровенаполнение периферических сосудов оценивали по амплитуде систолической волны (АСВ, рт), их тонус — по времени распространения пульсовой волны (ВПП, мс). Запись и анализ фотоплетизмограммы проводили с использованием программно-диагностического комплекса реограф-полианализатор РГПА-6/12 “РЕАН-ПОЛИ”, фирмы “Медиком-МТД” (Таганрог, Россия). Ги-

Таблица 1. Амплитуда систолической волны, pm

Исследуемые гены	Варианты аллелей	Исходный фон $X \pm m$	Погружение $X \pm m$	Восстановление $X \pm m$
<i>REN</i>	GA, $n = 23$	2.20 ± 0.35	0.38 ± 0.06	1.20 ± 0.22
	GG, $n = 43$	$1.27 \pm 0.21^{**[GG-GA]}$	0.35 ± 0.05	0.87 ± 0.15
<i>ADBR2</i>	AA, $n = 3$	2.44 ± 0.37	0.51 ± 0.11	1.57 ± 0.52
	GA, $n = 13$	1.49 ± 0.30	$0.29 \pm 0.05^{*[GA-GG]}$	0.93 ± 0.24
	GG, $n = 22$	1.72 ± 0.25	0.44 ± 0.06	1.03 ± 0.18
	AA, $n = 36$	1.66 ± 0.29	0.35 ± 0.05	1.03 ± 0.19

Примечание: * – $p < 0.041$; ** – $p < 0.014$ – достоверность отличий между представителями с различным сочетанием аллелей одного гена.

поксическую и гиперкапническую нагрузку определяли по парциальному содержанию кислорода и углекислого газа (pO_2 и pCO_2) в выдыхаемом после апноэ воздухе. Газоанализ проводили при помощи микропроцессорного анализатора MF01 (предприятие изготовитель – ООО “Научно-производственный центр экологии и здоровья – ЦЭЗ”, СПб).

Полиморфизм гена *ACE* (I/D, rs4340) исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полиморфизм генов *REN* (G/A, rs2368564), *AGTR1* (A/C, rs5186), *BDKRB2* (T/C, rs1799722), *ADBR2* (A/G, rs1042713) исследовали с помощью двухэтапной мультиплексной ПЦР с добавлением флуоресцентно меченных праймеров и последующим проведением аллельспецифической гибридизации на биочипе. Типирование проводили на основе интенсивности флуоресцентного сигнала от ячеек микропила по ранее разработанной методи-

ке [5]. Достоверность отличий оценивали по критериям Уилкоксона и Манна–Уитни.

Длительность апноэ при имитации ныряния в среднем по группе составила: $T = 31 \pm 11.1$ с, при этом pO_2 в выдыхаемом воздухе после апноэ – 98.8 ± 8.7 мм рт.ст., $pCO_2 = 49.1 \pm 3.5$ мм рт.ст. АСВ и ВРПВ при имитации ныряния уменьшались у всех обследованных. АСВ в среднем по группе обследуемых ($n = 80$) в покое была – 1.67 ± 0.91 pm, при апноэ – 0.35 ± 0.22 pm ($p < 0.001$), при восстановлении – 0.97 ± 0.31 pm (относительно исходного состояния $p < 0.01$); ВРПВ в исходном состоянии – 217 ± 11.1 с, при апноэ – 200 ± 25.9 с ($p < 0.05$), при восстановлении – 191.4 ± 17.8 с (относительно исходного состояния $p < 0.01$). При этом уменьшение периферического кровотока у обследованных сильно варьировало.

В исходном состоянии кровенаполнение периферических сосудов (АСВ) значительно ниже ($p < 0.01$)

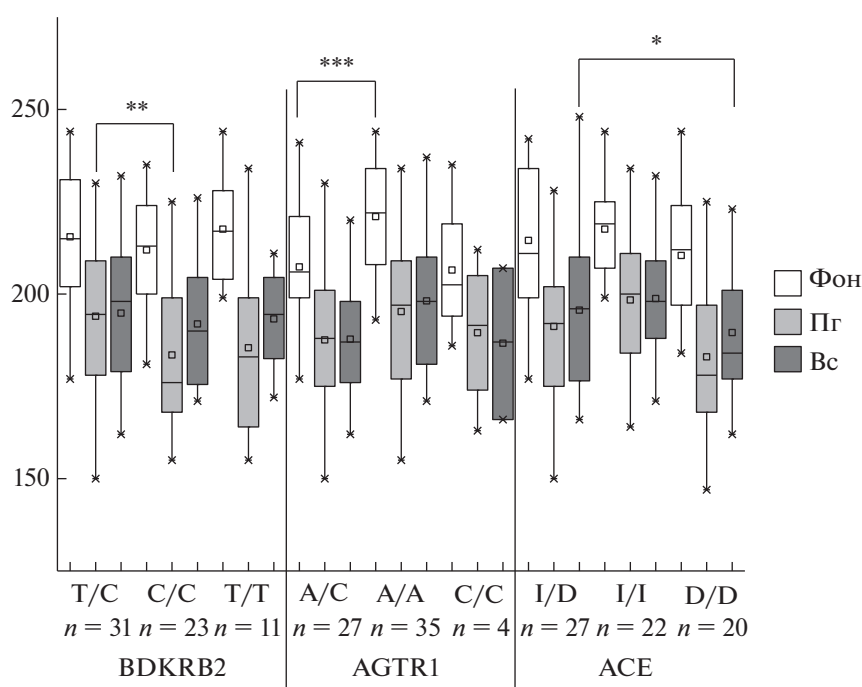


Рис 1. Время распространения пульсовой волны. По оси абсцисс – исследованные гены, по оси ординат – время в мс.

у носителей генотипа G/G по гену *REN*, чем у представителей с генотипами G/A и A/A (табл. 1), что соответствует данным литературы о роли полиморфизма гена ренина в регуляции вазоконстрикции и вазодилатации [5]. Аналогичные результаты получены и для полиморфизма гена *AGTRI*: тонус сосудов был ниже — больше ВРПВ, у представителей с генотипом A/A по сравнению с носителями аллели C (рис. 1). При имитации ныряния менее всего кровенаполнение сосудов (самая высокая АСВ) снижалось у G/G гомозигот по гену *ADRB2* по сравнению с носителями аллели A ($p < 0.05$), а самый высокий тонус сосудов (по показателю ВРПВ) был выявлен у C/C-гомозигот по гену *BDKRB2* относительно представителей других генотипов этого гена ($p < 0.05$), и D/D-гомозигот по гену *ACE* относительно представителей других генотипов ($p < 0.05$). У D/D-гомозигот по гену *ACE* наблюдали и более длительное восстановление тонуса сосудов (по показателю ВРПВ) после апноэ (рис. 1).

Сужение периферических сосудов при реализации нырятельной реакции происходит рефлекторно. Ведущая роль при этом принадлежит симпатическим норадренергическим влияниям на α - и β -адренорецепторы периферических сосудов. Сила этих воздействий зависит от соотношения α - и β -адренорецепторов, которое в большой мере детерминировано генетически. Вместе с тем существенное влияние на реализацию рефлекторных реакций оказывает текущий биохимический фон, который зависит, в частности, от активности ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем. Активность этих систем определяется полиморфными вариантами кодирующих их генов. Биохимический фон может либо потенцировать адренергические влияния, либо, напротив, уменьшать их выраженность, влияя, таким образом, на эффективность адаптивных реакций.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено за счет средств мегагранта РНФ, проект № 14-50-0069. “трансляционная биомедицина в СПбГУ”, Санкт-Петербургский университет.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все испытуемые добровольно подписали информированное согласие на участие в экспериментах. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова Т.И. Об особенностях сердечно-сосудистой системы при нырятельной реакции у человека. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 90 (1): 20–31. 2004. [Baranova T.I. Characteristics of the human cardiovascular system in the human diving response. Ros. fiziol. журн. им. И.М. Сеченова. 90 (1): 20–31. 2004 (in Russ).].
2. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Готов А.С., Баранова Е.В., Асеев М.В., Готов О.С., Беспалова О.Н., Демин Г.С., Москаленко М.В., Швед Н.Ю. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: 2009. [Baranov V.S., Ivashchenko T.E., Glotov A.S., Baranova E.V., Aseev M.V., Glotov O.S., Besspalova O.N., Demin G.S., Moskalenko M.V., Shved N.Yu. Geneticheskii pasport osnova individualnoi i prediktivnoi medicini [The genetic passport is the basis for individual and predictive medicine]. SPb.: 2009].
3. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта. М., 2009. [Akhmetov I.I. Molekulyarnaya genetika sporta [Molecular genetics of sport]. M. 2009].
4. Готов А.С., Иващенко Т.Э., Образцова Г.И., Наседкина Т.В., Баранов В.С. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензии у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем. Молекулярная биология. 41 (1): 18–25. 2007. [Glotov A.S., Ivashchenko T.E., Obraztsova G.I., Nasedkina T.V., Baranov V.S. Association of permanent arterial hypertension with the Renin-Angiotensin and Kinin-Bradykinin system genes in children. Molecular Biology. 41 (1): 18–25. 2007. (In Russ).].
5. Образцова Г.И., Юрьев В.В., Готов А.С., Иващенко Т.Э. Генетические аспекты формирования артериальной гипертензии у детей. Молекулярная медицина. 3: 32–35. 2013. [Obraztsova G.I., Yurev V.V., Glotov A.S., Ivashchenko T.E. Genetic aspects of arterial hypertension in children. Molecular medicine. 3: 32–35. 2013. (In Russ).].

Some Genetic Determinants of Vascular Reactions in Simulated Human Diving

T. I. Baranova^{a, #}, D. N. Berlov^c, A. S. Glotov^b, O. S. Glotov^b, L. B. Zavarina^a,
T. A. Kachanova^d, E. Yu. Podyacheva^a, S. Sh. Namozova^a, and A. V. Shleikina^d

^a St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

^b Biobank Resource Center, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

^c Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia

^d Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, St. Petersburg, Russia

[#]e-mail: baranovati@gmail.com