

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА AGT (RS699) И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ СПОРТИВНАЯ УСПЕШНОСТЬ (ОБЗОР)

POLYMORPHISM OF AGT GENE (RS699) AND PROFESSIONAL SPORTS ACHIEVEMENTS (REVIEW)

**N. Bebyakova
I. Shabalina
O. Afinogenova
M. Astreiko**

Summary. The given article provides the summary data extracted from foreign and domestic literature sources about the impact of candidate gene AGT and its polymorphic variant T803C (rs699) on the development of athletic performance by athletes of different sport areas. The prevalence of this polymorphism is presented on the example of particular ethnic groups, with a link between T803C and certain parameters of the sportsmen's cardiovascular system functioning being considered. A role of the molecular genetic system in sports selection, as well as in the creation of individual training programs and the identification of the pathologies' risks, has been illustrated in the article.

Keywords: genetic polymorphism, T803C, AGT, sports selection, sports genetics.

Бебякова Наталья Александровна

Д.б.н., профессор, Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск)
nbebyakova@mail.ru

Шабалина Ирина Алексеевна

К.б.н., доцент, Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск)
ira_sha@mail.ru

Афиногенова Оксана Анатольевна

Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск)
oksana.afinogenova.97@yandex.ru

Астрейко Мария Олеговна

Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск)
astreiko.mo@gmail.com

Аннотация. В статье представлены обобщенные данные зарубежной и отечественной литературы о влиянии гена-кандидата AGT и его полиморфного варианта T803C (rs699) на развитие высоких спортивных результатов у спортсменов различной специализации. Представлена распространенность данного полиморфизма в определенных этносах. Рассмотрена взаимосвязь полиморфизма T803C с отдельными параметрами функционирования сердечно-сосудистой системы спортсменов. Показана роль молекулярно-генетического тестирования в спортивном отборе, индивидуализации тренировочного процесса и выявлении рисков профессиональных спортивных патологий.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, T803C, AGT, спортивный отбор, спортивная генетика.

Важнейшим направлением современной спортивной медицины является эффективный отбор молодых людей, перспективных по своим наследственным качествам для занятия определенным видом спорта при минимальном риске для их здоровья.

В настоящее время известно, что генетические особенности организма могут влиять как на проявление выносливости (кардиореспираторной и/или мышечной), скоростно-силовые качества спортсмена (быстроту, взрывную или абсолютную силу), тренируемость, степень развития мускулатуры, так и на ограничение физической деятельности (риск развития сердечной патологии: в частности, гипертрофии миокарда левого желудочка, сердечной недостаточности, аритмий; а также заболеваний опорно-двигательной системы).

Наследственные факторы формирования мышечной массы определяют предрасположенность к определенному типу физической нагрузки. Так, анализ генетических особенностей организма позволяет оценить степень предрасположенности индивида к занятиям спортом в целом и конкретно к различным спортивным направлениям, что может быть использовано для большей рационализации отбора тренерами потенциально перспективных кандидатов.

Результаты молекулярно-генетического тестирования спортсменов позволяют оптимизировать тренировочный процесс за счёт подбора индивидуального режима и интенсивности нагрузки. С помощью генетического теста легче разработать эффективный подход к восстановлению формы спортсмена после тренировок

и соревнований, а также определить риск развития возможных осложнений и неблагоприятных последствий для здоровья.

Таким образом, анализ генетических маркеров, определяющих предрасположенность к физической активности, является достаточно актуальным. Данный обзор посвящен одному из изучаемых «спортивных полиморфизмов» — полиморфизму rs699 гена ангиотензиногена (AGT).

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет важную роль в регуляции артериального давления. Одним из ключевых генов РАС является ген ангиотензиногена, расположенный в большом плече 1 хромосомы. В данном гене выявлено более 40 однонуклеотидных полиморфизмов. Одним из наиболее исследуемых является полиморфизм T803C, связанный с заменой тимина (Т) на цитозин (С) в 803-м положении гена, с соответствующей заменой метионина на треонин в белке (M268T). Данный полиморфизм находится во втором экзоне гена AGT, повышает уровень его экспрессии и приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы. Известна взаимосвязь данного аллельного варианта с риском развития артериальной гипертензии и ряда других патологий сердечно-сосудистой системы [12]. По мнению некоторых авторов, rs699 связан с повышенным риском избыточной массы тела [9].

Ген AGT находится в локусе 1q42-q43, содержит 5 экзонов и кодирует синтез ангиотензиногена, который является сывороточным белком α -глобулиновой фракции, с молекулярной массой около 65 кДа. Ангиотензиноген синтезируется главным образом печенью и адипоцитами жировой ткани. Синтез данного белка находится под контролем эстрогенов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов. Превращение ангиотензиногена в неактивный ангиотензин-I происходит при участии протеолитического фермента ренина. Под действием ангиотензинпревращающего фермента и ряда альтернативных путей с участием химаза, катепсина G, тонины и других сериновых протеаз, ангиотензин-I преобразуется в биологически активное вещество ангиотензин-II, который реализует свой эффект через ангиотензиновые рецепторы [4, 11].

К настоящему времени установлено, что ангиотензины являются биопептидами с широким физиологическим спектром действия. Они регулируют уровень артериального давления и почечную фильтрацию, водно-солевой баланс; участвуют в регуляции стрессорных реакций. Ангиотензины способны воздействовать на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, вызывая вазоконстрикторный эффект. Известно влияние данных биопептидов на эндотелий сосудов и последующее из-

менение продукции оксида азота (NO) и эндотелинов. В современной литературе описывается воздействие ангиотензинов на миокард, приводящее к усилению его сокращения [1]. В частности, аллель С гена AGT коррелирует с повышенным кровяным давлением в покое или в ответ на интенсивные физические нагрузки, а также с увеличением доли быстро сокращающихся мышечных волокон [3].

В настоящее время генетические исследования ренин-ангиотензиновой системы в отношении спортивных результатов или статуса спортсмена в основном сосредоточены на гене ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и его инсерционном / делеционном полиморфизме. Однако интересно также и изучение второго по значимости гена РАС, а именно функционального полиморфизма rs699 (M268T) в гене ангиотензиногена (AGT), на предмет ассоциации со спортивным статусом и уровнем физической работоспособности.

Отмечены этнические особенности распространенности полиморфизма T803C. Так в популяциях Европы частота аллеля 803C колеблется от 0,250 до 0,690, в то время как в азиатских популяциях аллель С встречается в интервале от 0,174 до 0,950, а в африканских — от 0,475 до 1,000 (The Allele Frequency Database; <http://alfred.med.yale.edu>).

В научной литературе существуют данные о том, что полиморфизм rs699 гена AGT связан со статусом силового спортсмена, но не спортсмена, тренирующего выносливость. Приводятся данные о достоверном различии распределения генотипов и аллелей полиморфизма T803C между спортсменами-силотиками и выносливыми спортсменами, а также между спортсменами-силотиками и лицами контрольной группы. Отмечено, что частота генотипа CC (гомозиготы по мутантному аллелю) в группе силовых спортсменов примерно в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе и в 3,1 раза выше, чем в группе выносливости. Наибольшая частота встречаемости аллеля С также выявлена в группе силовых спортсменов, по сравнению с группой контроля и группой выносливости. Отметим, что у спортсменов силовых видов спорта преобладает анаэробная выработка энергии, в отличие от спортсменов, тренирующих выносливость, для которых характерна в большей степени аэробная энергетическая продукция. Авторы связывают значительную распространенность генотипа CC среди силовых спортсменов с его благоприятным влиянием на наращивание мышечной массы [14]. Данный факт подтверждается и другими исследованиями [6, 8].

В мировых исследованиях в области спортивной генетики выявлено, что некоторые генетические полиморфизмы связаны с элитной силой и спринтерской произ-

водительностью, и нынешняя парадигма заключается в том, что элитная производительность является полигенным признаком, с незначительным вкладом каждого варианта в уникальный спортивный фенотип. Отмечено, что полиморфизм гена AGT (rs699) имеет связь с элитными энергетическими характеристиками спортсменов; однако результаты для данного гена менее последовательны, чем, например, для гена α -актинина-3 и его полиморфного варианта R577X [5].

Взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма гена AGT (rs699) с результатами спринтерских тестов приводится в общегеномном ассоциативном исследовании спринтерской производительности элитных юношеских футболистов с различными генетическими полиморфизмами [10].

По результатам нескольких последних мета-анализов, включающих исследование ДНК 5834 силовых атлетов и 14018 лиц контрольной группы, обнаружена значимая ассоциация полиморфизма rs699 в гене AGT со статусом силового спортсмена [13].

При анализе генетических маркеров физической работоспособности и их взаимосвязи с электрокардиографическими показателями у спортсменов юношеской лиги, выявлены отрицательные корреляции между величиной угла α в параметрах ЭКГ и генетическим полиморфизмом AGT (rs699). Этот факт свидетельствует о влиянии рецессивных гомозигот данного гена на величину указанного электрокардиографического показателя [2].

Эти данные согласуются с тем, что полиморфизм AGT (rs699) связан с массой левого желудочка сердца независимо от уровня артериального давления у обоих полов. При этом гомозиготы CC имеют большую массу левого желудочка по сравнению с гомозиготами TT как среди мужчин, так и среди женщин. Масса левого желудочка у гетерозигот TC сопоставима с таковой у гомозигот TT среди женщин и гомозигот CC среди мужчин. Следовательно, можно сделать вывод о том, что половые гормоны могут влиять на рост миокарда по-разному, в зависимости от количества T-аллелей, которые несет индивид. В исследовании, проведенном J Karjalainen (1999), показано, что сильный физиологический стимул к росту миокарда вызывает среднее увеличение массы ЛЖ на 50% у мужчин и 53% у женщин-спортсменов по сравнению с лицами контрольной группы соответствующей возрастной категории [7].

Стоит отметить, что исследования генетики спортивных результатов часто ограничены небольшим объемом выборки в отдельных исследованиях, а также неоднородностью исследуемых групп, нередко включающих спортсменов различных спортивных дисциплин. Большие, однородные, строго определенные выборки спортсменов, набранные посредством многонационального сотрудничества, помогут в проведении научных исследований генетических спортивных ассоциаций в масштабах всего генома. Такой подход позволит объективно идентифицировать потенциальные гены, влияющие на спортивные результаты, а значит быть определяющими для поиска кандидатов в соответствующие виды спорта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муженя Д. В. Патологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) при болезнях сердечного континуума (БСК) // Вестн. Адыгейского гос. ун-та. Сер. 4: Естеств.-матем. и техн. науки. 2011. № 3. С. 69–81.
2. Ярышева В. Б., Шибкова Д. З. Генетические предикторы адаптации сердечно-сосудистой системы подростков к физическим нагрузкам // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98. № 1. С. 63–66.
3. Aleksandra Z, Zbigniew J, Waldemar M, et al. The AGT Gene M235T Polymorphism and Response of Power-Related Variables to Aerobic Training. *Journal of Sports Science & Medicine*. 2016 Dec; 15(4):616–624.
4. Azizi M., Hallouin M.-C., Jeunemaitre X., Guyene T. T., Ménard J. Influence of the M235T Polymorphism of Human Angiotensinogen (AGT) on Plasma AGT and Renin Concentrations After Ethinylestradiol Administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85, № 11. P. 4331–4337.
5. Eynon N., Hanson E. D., Lucia A., Houweling P. J., Garton F., North K. N., Bishop D. J. Genes for elite power and sprint performance: ACTN3 leads the way. *Sport. Med.* 2013; 43:803–817. doi: 10.1007/s40279-013-0059-4.
6. Gomez-Gallego F, Santiago C, González-Freire M, Yvert T, Muniesa CA, Serratos L, Altmäe S, Ruiz JR, Lucia A. The C allele of the AGT Met235Thr polymorphism is associated with power sports performance. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009 Dec; 34(6):1108–11. doi: 10.1139/H09-108. PMID: 20029521.
7. Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A, Mäntysaari M, Viitasalo M, Kainulainen K, Kontula K. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Aug; 34(2):494–9. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00199-0. PMID: 10440164.
8. Miyamoto-Mikami E, Murakami H, Tsuchie H, Takahashi H, Ohiwa N, Miyachi M, Kawahara T, Fuku N. Lack of association between genotype score and sprint/power performance in the Japanese population. *J Sci Med Sport.* 2017 Jan; 20(1):98–103. doi: 10.1016/j.jsams.2016.06.005. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27380726.
9. Muñoz AM, Velásquez CM, Agudelo GM, et al. Examining for an association between candidate gene polymorphisms in the metabolic syndrome components on excess weight and adiposity measures in youth: a cross-sectional study. *Genes & Nutrition.* 2017; 12:19. DOI: 10.1186/s12263-017-0567-1.
10. Pickering C, Suraci B, Semenova EA, et al. A genome-wide association study of sprint performance in elite youth football players. *J Strength Cond Res.* 2019; 33:2344–2351.

11. Procopciuc L., Popescu T., Jebeleanu G., Pop D., Zdrengha D. Essential Arterial Hypertension and Polymorphism of Angiotensinogen M235T Gene // J. Cell. Mol. Med. 2002. Vol. 6, № 2. P. 245–250.
12. Sethi A.A., Nordestgaard B. G., Gronholdt M. L., Steffensen R., Jensen G., Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen Single Nucleotide Polymorphisms, Elevated Blood Pressure, and Risk of Cardiovascular Disease // Hypertension. 2003. Vol. 41, № 6. P. 1202–1211.
13. Weyerstra B, Jan et al. Nine genetic polymorphisms associated with power athlete status — A Meta-Analysis. J Sci Med Sport. 2018; 21(2):213–220.
14. Zarebska A, Sawczyn S, Kaczmarczyk M, Ficek K, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M, et al. Association of rs699 (M235T) polymorphism in the AGT gene with power but not endurance athlete status. J Strength Cond Res. 2013; 27: 2898–2903. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31828155b5> PMID: 23287839.

© Бебякова Наталья Александровна (nbebyakova@mail.ru), Шабалина Ирина Алексеевна (ira_sha@mail.ru),
Афиногенова Оксана Анатольевна (oksana.afinogenova.97@yandex.ru), Астрейко Мария Олеговна (astreiko.mo@gmail.com).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Северный государственный медицинский университет