

УДК 57.054, 575.167

## О НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТАХ СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИМИТАЦИИ НЫРЯНИЯ У ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. Т. И. Баранова<sup>1,\*</sup>, Д. Н. Берлов<sup>3</sup>, А. С. Глотов<sup>2</sup>, О. С. Глотов<sup>2</sup>, Л. Б. Заварина<sup>1</sup>, Т. А. Качанова<sup>4</sup>, Е. Ю. Подъячева<sup>1</sup>, С. Ш. Намозова<sup>1</sup>, А. В. Шлейкина<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия,

<sup>2</sup> Ресурсный центр “Центр Биобанк” Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия,

<sup>3</sup> Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия,

<sup>4</sup> 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  $19 \pm 0.9$  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,  $\text{mm}$ ), их тонус – по времени распространения пульсовой волны (ВПП,  $\text{ms}$ ). 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, рт

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

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 чечек микрочипа 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 –  $98.8 \pm 8.7$  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 –  $1.67 \pm 0.91$  рт, при апноэ –  $0.35 \pm 0.22$  рт ( $p < 0.001$ ), при восстановлении –  $0.97 \pm 0.31$  рт (относительно исходного состояния  $p < 0.01$ ); ВРПВ в исходном состоянии –  $217 \pm 11.1$  с, при апноэ –  $200 \pm 25.9$  с ( $p < 0.05$ ), при восстановлении –  $191.4 \pm 17.8$  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 ( $p < 0.01$ )

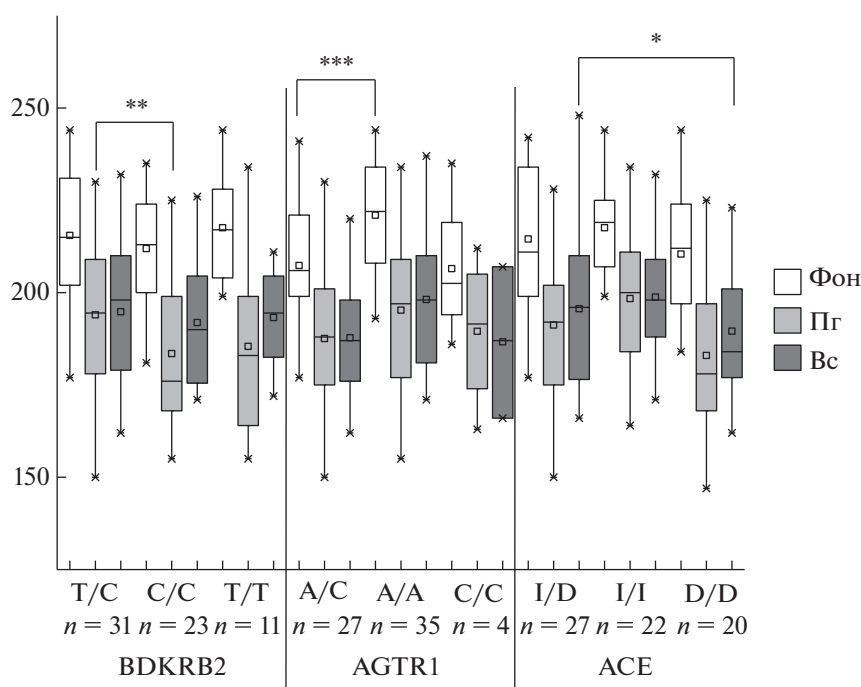


Рис 1. Время распространения пульсовой волны. По оси абсцисс – исследованные гены, по оси ординат – время в мс.

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 *AGTR1*: тонус сосудов был ниже – больше ВРПВ, у представителей с генотипом A/A по сравнению с носителями аллели С (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 А ( $p < 0.05$ ), а самый высокий тонус сосудов (по показателю ВРПВ) был выявлен у С/С-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  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы периферических сосудов. Сила этих воздействий зависит от соотношения  $\alpha$ - и  $\beta$ -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 РФФ, 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. I.M. Sechenova. 90 (1): 20–31. 2004 (in Russ).].
2. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Глотов А.С., Баранова Е.В., Асеев М.В., Глотов 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., Ivaschenko T.E., Glotov A.S., Baranova E.V., Aseev M.V., Glotov O.S., Bepalova 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. Глотов 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., Ivaschenko T.E., Obrazcova 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., Глотов А.С., Иващенко Т.Э. Генетические аспекты формирования артериальной гипертензии у детей. Молекулярная медицина. 3: 32–35. 2013. [Obrazcova G.I., Yurev V.V., Glotov A.S., Ivaschenko 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<sup>a, #</sup>, D. N. Berlov<sup>c</sup>, A. S. Glotov<sup>b</sup>, O. S. Glotov<sup>b</sup>, L. B. Zavarina<sup>a</sup>,  
T. A. Kachanova<sup>d</sup>, E. Yu. Podyacheva<sup>a</sup>, S. Sh. Namozova<sup>a</sup>, and A. V. Shleikina<sup>d</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

<sup>b</sup> Biobank Resource Center, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

<sup>c</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia

<sup>d</sup> Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, St. Petersburg, Russia

<sup>#</sup>e-mail: baranovati@gmail.com