

КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

DOI: 10.7868/S0869813918070109

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ  
АДАПТИВНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ  
ПРИ ИМИТАЦИИ НЫРЯНИЯ У ЧЕЛОВЕКА

© 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> С. Ш. Намозова,<sup>1</sup>  
Е. Ю. Подъячева,<sup>1</sup> А. В. Шлейкина<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия  
E-mail: baranovati@gmail.com

<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

Исследованы адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы на пробу с имитацией ныряния у обследованных с различным полиморфизмом 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 с добавлением флуоресцентно меченных праймеров и последующим проведением аллельспецифической гибридизации на биочипе. Кровенаполнение периферических сосудов определяли по показателю амплитуды пульсовой волны на фотоплетизмограмме, а тонус сосудов — по времени распространения пульсовой волны. Центральный кровоток исследовали методом интегральной реографии. Регистрировали артериальное давление. У обследованных с *BDKRB2* (C/C), *ACE* (D/D) и *ADBR2* (G/G, G/A) генотипами выявлено более выраженное повышение тонуса периферических сосудов во время имитации ныряния по сравнению с обследованными с другим сочетанием аллелей. Это приводит к резкому повышению артериального давления и снижает устойчивость организма к экстремальным воздействиям среды. Особенно выражен этот эффект у обследованных с генотипом *ACE* (D/D).

**Ключевые слова:** погружение лица в воду, нырятельный рефлекс, вазоконстрикция, артериальное давление, генетический полиморфизм, ренин-ангиотензиновая система, кинин-брадикининовая система.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 7. С. 845—855. 2018

T. I. Baranova,<sup>1</sup> D. N. Berlov,<sup>3</sup> A. S. Glotov,<sup>2</sup> O. S. Glotov,<sup>2</sup> L. V. Zavarina,<sup>1</sup> T. A. Kachanova,<sup>4</sup> S. Sh. Namozova,<sup>1</sup> E. Y. Podyacheva,<sup>1</sup> A. V. Shleikina.<sup>2</sup> GENETIC DETERMINANTS OF ADAPTIVE CARDIOVASCULAR REACTIONS DURING SIMULATED HUMAN DIVING.

<sup>1</sup> Saint Petersburg University, St. Petersburg, Russia; e-mail: baranovati@gmail.com; <sup>2</sup> Resource Centre «Biobank» of the Research Park, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup> Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, St. Petersburg, Russia.

Adaptive reactions of the cardiovascular system to a diving simulation were tested in representatives with different polymorphisms of *ADBR2* (A/G, rs1042713), *ACE* (I/D, rs4340), *AGTR1* (A/C, rs5186), *BDKRB2* (T/C, rs1799722) and *REN* (G/A, rs2368564). A total of 80 subjects ( $19 \pm 0.9$  yr) participated in the study. Polymorphism of the genes was examined using the two-step multiplex PCR with the addition of fluorescently labeled primers and subsequent allele-specific hybridization on the biochip. Blood supply to peripheral vessels was indirectly evaluated from the pulse wave amplitude of the photoplethysmogram, and the vascular tone by the time of its spread. Central blood flow was determined by the method of integral rheography. Blood pressure was recorded. In representatives with *BDKRB2* (C/C), *ACE* (D/D) and *ADBR2* (G/G, G/A) genotypes, there was a more pronounced increase in the tone of peripheral vessels in the diving simulation compared to representatives with another combination of alleles. This leads to a sharp increase in blood pressure and reduces the body's resistance to extreme environmental influences. This effect is especially pronounced in those examined with the *ACE* (D/D) genotype.

*Key words:* face immersion, diving reflex, vasoconstriction, blood pressure, gene polymorphism, renin-angiotensin system, kinin-bradykinin system.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 7. P. 845—855. 2018

Известно, что любая физиологическая функция находится под контролем определенных генов, формирующих генную сеть [2]. Логично предположить, что индивидуальная «динамическая норма» функции (верхняя и нижняя границы допустимых отклонений) будет определяться полиморфизмом генов данной сети.

Исследования в области физиологической генетики человека немногочисленны и связаны либо с генетикой спортивных качеств [1], либо с предиктивной медициной [6]. И только небольшая часть из них посвящена генетическим детерминантам вегетативной регуляции и обусловленных ею стратегий приспособления. Вместе с тем адаптивность — основное свойство, определяющее здоровье организма.

Хорошо изученной адаптивной моделью является нырятельная реакция, присущая вторичноводным животным и человеку. Нырятельная реакция — это комплекс сердечно-сосудистых рефлексов (замедление сердечного ритма, констрикция периферических сосудов, селективное перераспределение крови к мозгу и сердцу и пр.) [17, 21, 23]. Эти реакции обеспечивают рациональное потребление кислорода при нырянии в условиях прекращения поступления его в организм [4].

Нами было показано [3], что эффективность защитного механизма нырятельной реакции зависит от характера вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Целью настоящей работы явилось изучение сосудистых реакций нырятельного рефлекса у людей с различными полиморфными вариантами генов, продукты которых участвуют в регуляции сосудистого тонуса.

## МЕТОДИКА

Обследовано 80 человек 20—23 лет (54 девушки и 26 юношей), не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы. Опрос выявил среди обследуемых 15% курящих со стажем курения в среднем  $4.3 \pm 1.7$  года. Всех обследу-

емых просили за 2 часа до исследования не курить и не пить кофе. Исследование проходило утром с 10 до 12 ч.

Во время исследования обследуемые лежали на кушетке на животе в расслабленном состоянии. Ныряние имитировали погружением лица в воду ( $12 \pm 2.3$  °C) при температуре воздуха  $22 \pm 2.5$  °C. Обследуемые совершали 3—4 погружения лица в воду на нефорсированном выдохе без предварительной гипервентиляции. Интервал между погружениями составлял 2 мин (время, достаточное для восстановления исходной величины пульса). Длительность первой задержки дыхания (или первого апноэ) ограничивалась появлением дыхательного дискомфорта, последующие задержки дыхания продолжались до максимума на волевом усилии.

Перед погружением, при погружении и после него (в процессе восстановления) для оценки реакций сердечно-сосудистой системы использовали метод реографии. При этом проводили запись интегральной реограммы тела (ИРГТ) по М. И. Тищенко и фотоплетизмограммы. Для лучшего сопоставления данных реографии с фазами сердечного цикла одновременно с реограммой записывали электрокардиограмму в первом стандартном отведении. Для оценки центральной гемодинамики определяли показатели ударного объема сердца (УОК, мл) и минутного объема кровообращения (МОК, л). Запись и анализ реограммы и электрокардиограммы проводили с использованием программно-диагностического комплекса реограф-полианализатор РГПА-6/12 «РЕАН-ПОЛИ», модификация 03, версия «Элитная» фирмы «Медиком-МТД» (Таганрог, Россия).

Кровенаполнение периферических сосудов оценивали по амплитуде систолической волны, их тонус — по времени распространения пульсовой волны. Анализ зарегистрированных показателей проводили для второго и третьего погружений. Так как на характер показателей при первом погружении могла влиять ориентировочная реакция, то эти данные в статье не приведены и не обсуждаются.

Артериальное давление и частоту пульса измеряли при помощи автоматического измерителя артериального давления AND UA-797 (Япония).

Гипоксическую 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 аллель-специфической гибридизации на биочипе. Типирование проводили на основе интенсивности флуоресцентного сигнала от ячеек микрочипа по ранее разработанной методике [10].

Достоверность отличий оценивали по критериям Уилкоксона и Манна—Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительность апноэ при имитации ныряния в среднем по всей группе обследованных составила:  $31 \pm 11.1$  с. По данным газоанализа выдыхаемого воздуха, после апноэ содержание кислорода составляло  $98.8 \pm 8.7$  мм рт. ст. (по-

сле обычного выдоха парциальное давление составляло  $122.0 \pm 5.2$  мм рт. ст.). Содержание углекислого газа в выдыхаемом воздухе после апноэ составляло  $49.1 \pm 3.5$  мм рт. ст. (после обычного выдоха парциальное давление углекислого газа составляло  $38.6 \pm 1.4$ ).

*Анализ динамики сосудистого тонуса.* Амплитуда систолической волны (ACB) в среднем по группе составляла в покое  $1.67 \pm 0.91$  нМ, при апноэ —  $0.35 \pm 0.22$  нМ ( $p < 0.001$ ), при восстановлении —  $0.97 \pm 0.31$  нМ (относительно исходного состояния  $p < 0.01$ ); время распространения пульсовой волны в исходном состоянии —  $217 \pm 11.1$  мс, при апноэ —  $200 \pm 25.9$  мс ( $p < 0.05$ ), при восстановлении —  $191.4 \pm 17.8$  мс (относительно исходного состояния  $p < 0.01$ ). При этом уменьшение периферического кровотока у обследованных сильно варьировало. При этом следует отметить, что изменение величины описываемых показателей начиналось на 1—2-й секунде погружения.

В исходном состоянии кровенаполнение периферических сосудов (показатель амплитуды систолической волны) значительно ниже ( $p < 0.01$ ) у носителей генотипа G/G по гену *REN*, чем у обследованных с генотипами G/A и A/A (табл. 1). Аналогичные результаты получены и для полиморфизма гена *AGTR1*: тонус сосудов был выше (меньше время распространения пульсовой волны) у обследованных с генотипом A/A по сравнению с носителями аллели C (табл. 2).

При имитации ныряния (погружение 3) менее всего кровенаполнение сосудов снижалось (самая высокая амплитуда систолической волны) у G/G гомозигот по гену *ADRB2* в сравнении с носителями аллели A ( $p < 0.05$ ) (табл. 1). При этом наиболее высокий тонус сосудов (по показателю времени распространения пульсовой волны) был выявлен у обследованных C/C-гомози-

Таблица 1

Динамика показателя амплитуды систолической волны (pm) у обследованных с различным сочетанием аллелей по генам *REN* (G/A, rs2368564), *BDKRB2* (T/C, rs1799722), *ADRB2* (A/G, rs1042713)

Исследуемый ген	Вариант аллелей	Исходный фон	Погружение 2	Восстановление 2	Погружение 3	Восстановление 3
		X ± m				
<i>REN</i>	G/A, n = 23	2.20 ± 0.35	0.38 ± 0.06	1.15 ± 0.22	0.37 ± 0.08	1.20 ± 0.04
	G/G, n = 43	1.27 ± 0.21** [GG-GA]	0.35 ± 0.05	0.86 ± 0.15	0.35 ± 0.09	0.86 ± 0.03
	A/A, n = 3	2.44 ± 0.37	0.51 ± 0.11	1.22 ± 0.52	0.5 ± 0.06	1.57 ± 0.06
<i>ADRB2</i>	G/A, n = 13	1.49 ± 0.30	0.34 ± 0.08	1.09 ± 0.40	0.29 ± 0.01	0.93 ± 0.24
	G/G, n = 22	1.72 ± 0.25	0.43 ± 0.03	1.14 ± 0.43	0.44 ± 0.05* [GG-GA; GG-AA]	1.03 ± 0.18
	A/A, n = 36	1.66 ± 0.29	0.35 ± 0.09	0.83 ± 0.21	0.35 ± 0.03	1.03 ± 0.19
<i>BDKRB2</i>	T/C, n = 32	1.85 ± 0.11	0.43 ± 0.09	1.07 ± 0.17	0.43 ± 0.10	1.75 ± 0.09
	T/T, n = 13	1.74 ± 0.34	0.44 ± 0.10	1.28 ± 0.37	0.39 ± 0.10	1.63 ± 0.12
	C/C, n = 25	1.34 ± 0.24	0.25 ± 0.06	0.69 ± 0.15* [CC-TT; CC-TC]	0.27 ± 0.04	0.76 ± 0.17

Примечание. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  — достоверность отличий между носителями различных сочетаний аллелей одного гена в соответствующем состоянии (исходное состояние, погружение, восстановление). В скобках показано, между какими группами обнаружены статистически значимые отличия.

гот по гену *BDKRB2* относительно представителей других генотипов этого гена ( $p < 0.05$ ) и обследованных D/D-гомозигот по гену *ACE* относительно представителей других генотипов ( $p < 0.05$ ). У носителей D/D-гомозигот по гену *ACE* наблюдали и более длительное восстановление тонуса сосудов (по показателю времени распространения пульсовой волны) после имитации ныряния (табл. 2).

*Анализ динамики артериального давления.* Практически у всех обследованных при имитации ныряния отмечено повышение артериального давления (рис. 1, 2), но в разной степени. Разброс по всей исследованной группе для систолического давления составлял от 10 до 90 мм рт. ст., для диастолического — от 7 до 40 мм рт. ст.

Проанализировали динамику АД у носителей различного сочетания аллелей по гену *ACE*. Выявлено, что у обследованных с генотипом D/D при повторном погружении АД нарастает (при третьем погружении выше, чем при втором). При этом диастолическое АД у представителей с генотипом D/D во время третьего погружения статистически значимо выше, чем у обследованных с генотипами I/I и I/D (рис. 1, 2).

*Анализ динамики функциональных характеристик сердца.* Наиболее выраженные отличия по сравнению с другими генами в динамике ударного объема сердца (УОК) и минутного объема кровообращения (МОК) при имитации ныряния обнаружены у обследованных по гену *ADBR2* (A/G, rs1042713) (табл. 3). При этом у обследованных с гетерозиготным сочетанием аллелей A/G при имитации ныряния (как и у ныряющих млекопитающих) наблюдается статистически значимое снижение УОК и МОК. У обследованных гомозиготных по аллели A/A колебания этих показателей незначительны. У обследованных гомозиготных по аллели G/G при имитации ныряния УОК статистически значимо увеличивался.

Таблица 2

Динамика показателя времени распространения пульсовой волны (мс)  
у обследованных с различным сочетанием аллелей по генам  
*AGTR1* (A/C, rs5186), *BDKRB2* (T/C, rs1799722), *ACE* (I/D, rs4340)

Исследуемый ген	Вариант аллелей	Исходное состояние	Погружение 2	Восстановление 2	Погружение 3	Восстановление 3
		X ± m				
AGTR1	A/C, n = 27	209.5 ± 4.6	185.0 ± 4.7	191.4 ± 6.1	192.1 ± 5.0	184.1 ± 7.2
	A/A, n = 35	220.9 ± 3.8** [AA-AC]	197.8 ± 3.9	197.4 ± 4.5	199.75 ± 3.9	197.0 ± 3.2
	C/C, n = 4	206.5 ± 5.5	191.0 ± 4.2	192.3 ± 3.9	213.7 ± 17.7	192.3 ± 5.3
BDKRB2	T/C, n = 31	215.4 ± 5.0	196.5 ± 5.9	195.1 ± 5.7	202.3 ± 3.5	194.7 ± 4.9
	C/C, n = 21	214.1 ± 3.9	190.8 ± 4.7	193.7 ± 4.9	188.8 ± 5.6* [CC-TC]	193.4 ± 4.0
	T/T, n = 13	217.6 ± 4.6	181.7 ± 7.5	197.5 ± 5.3	196.9 ± 3.9	180.6 ± 8.3
ACE	I/I, n = 28	217.6 ± 4.3	201.9 ± 4.6* [II-ID; II-DD]	196.6 ± 4.3	208.3 ± 4.8	196.6 ± 3.8
	I/D, n = 23	214.5 ± 4.3	184.6 ± 3.8	198.8 ± 3.1	194.1 ± 4.1	191.3 ± 4.3
	D/D, n = 19	213.2 ± 4.4	188.9 ± 4.1	189.6 ± 3.1* [DD-ID; DD-II]	185.9 ± 3.7* [DD-ID; DD-II]	184.0 ± 2.6* [DD-ID; DD-II]

Примечание. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  — достоверность отличий между носителями различных сочетаний аллелей одного гена в соответствующем состоянии.

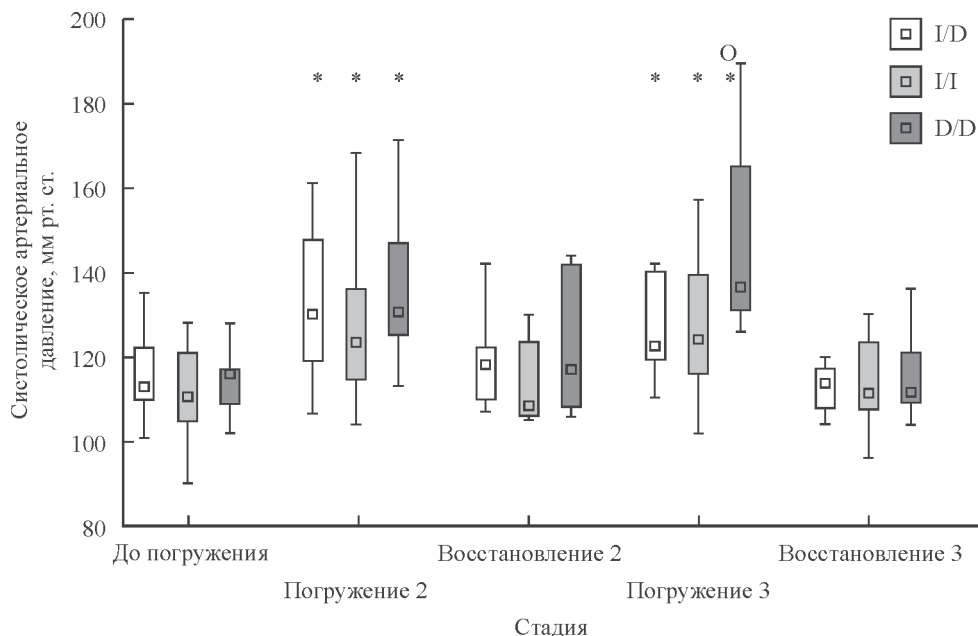


Рис. 1. Динамика систолического давления у обследованных с различным сочетанием аллелей гена *ACE* (I/D, rs4340).

По оси ординат — систолическое артериальное давление, мм рт. ст. \*  $p < 0.05$  — погружение лица в воду относительно исходного состояния; °  $p < 0.05$  — у носителей D/D полиморфизма относительно носителей I/I и I/D полиморфизмов.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нырательная реакция — это защитный механизм, сложившийся в процессе эволюции при адаптации к нырянию у вторичноводных амниот и человека [17, 23], который, как предполагают, реализуется на биохимическом, нейроиммунноэндокринном и физиологическом уровнях [5, 9, 10]. Запускается этот механизм комплексом рефлекторных сердечно-сосудистых реакций (diving reflex): снижением частоты сердечного ритма, сужением периферических сосудов. Эти рефлексы вызывают замедление и перераспределение кровотока, что обеспечивает экономное и эффективное потребление кислорода при нырянии. Предполагают, что центральное звено регуляции этих реакций представлено различными функционально связанными между собой нервными структурами, расположенными в продолговатом и спинном мозге, гипоталамусе, коре больших полушарий [5]. Эфферентное звено включает нервные и гуморальные механизмы регуляции сосудистого тонуса, хронотропной и инотропной функций сердца [16].

Задача нашей работы состояла в изучении защитных сердечно-сосудистых реакций, сопровождающих нырательный рефлекс. В физиологических условиях покоя в норме тонус сосудов определяется оптимальным соотношением выработки эндотелиальных вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, которое полностью соответствует метаболическим потребностям организма и основным параметрам центральной гемодинамики.

Нами впервые показано, что при нырянии (или его имитации) сужение сосудов обычно происходит с небольшой задержкой в 1—2 с. Иногда сужение

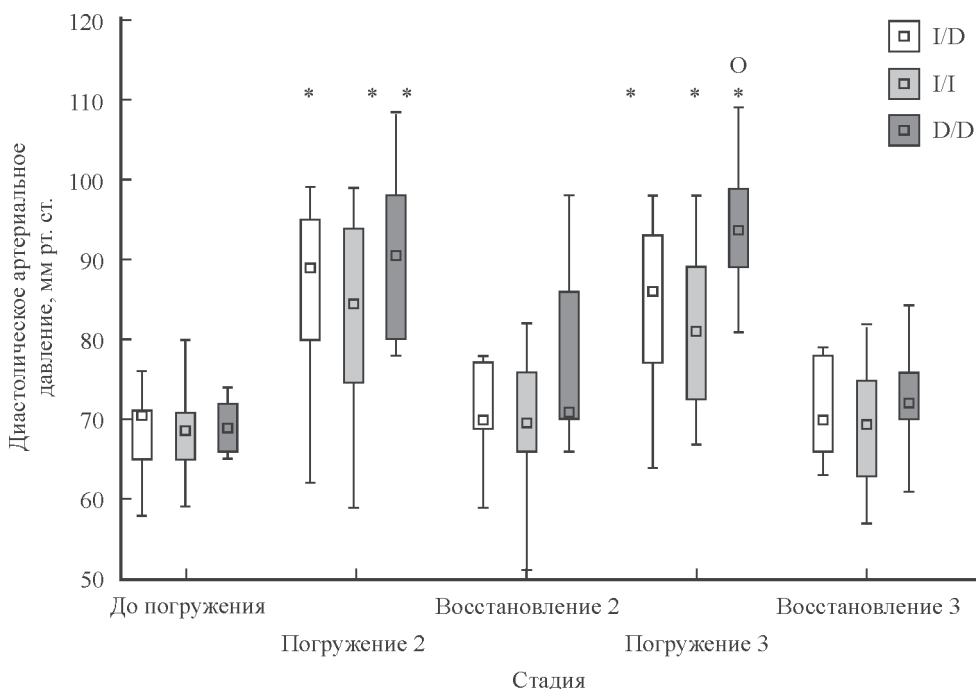


Рис. 2. Динамика диастолического давления у обследованных с различным сочетанием аллелей гена *ACE* (I/D, rs4340).

По оси ординат — диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. \*  $p < 0.05$  — погружение лица в воду относительно исходного состояния; °  $p < 0.05$  — у носителей D/D полиморфизма относительно носителей I/I и I/D полиморфизмов в состоянии «Погружение 3».

сосудов наблюдается перед погружением в воду одновременно с учащением ритма, в этом случае оно является следствием предстартовой реакции, связанной с активацией стресс-реализующей симпатoadреналовой системы. В связи с кратковременностью воздействия (имитация ныряния у нетренированных к нырянию людей продолжается обычно не более 2 мин) нам наиболее интересны прежде всего регуляторные механизмы быстрого кратковременного действия (секунды), которые протекают на фоне определенного биохимического статуса, обеспечиваемого механизмами гуморальной регуляции.

К механизм быстрого кратковременного действия относятся нервные рефлекторные реакции, возникающие при раздражении баро- и хеморецепторов аорты, синокаротидной зоны, сосудов легких и других рефлексогенных зон  $O_2$ . Эти реакции развиваются в течение нескольких секунд и реализуются через рефлекторные изменения активности симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы, а также через изменение концентрации гуморальных веществ — адреналина и норадреналина. Возбуждение хеморецепторов дуги аорты и каротидного синуса при снижении напряжения  $O_2$ , повышении напряжения  $CO_2$  или увеличении концентрации ионов  $H^+$  (вследствие задержки дыхания при погружении лица в воду) приводит к сужению резистивных сосудов и подъему АД.

Ведущая роль в рефлекторной регуляции тонуса периферических сосудов принадлежит симпатической нервной системе. На реализацию этого быстрого рефлекторного механизма реагирования существенное влияние оказывает

Таблица 3

Динамика показателей функциональных характеристик сердца у обследованных с различным сочетанием аллелей *ADBR2* (A/G, rs1042713)

Показатель	Вариант аллелей	Исходный фон	Погружение 2	Восстановление 2	Погружение 3	Восстановление 3
Ударный объем крови, мл	G/A, n = 13	101.5 ± 7.2	89.4 ± 9.1	135.6 ± 14.1 [Исх. фон—Вос.2] [Вос.2—Погр.2] <sup>+</sup>	80.2 ± 6.5 [GA-GG;GA-AA] ** [Исх.фон—Погр.3] <sup>+</sup>	90.5 ± 7.0
	G/G, n = 22	103.5 ± 5.4	118.0 ± 9.0 [GG-GA GG-AA]**	119.0 ± 10.1 [Исх.фон—Вос.2] <sup>+</sup>	99.1 ± 5.5	106.1 ± 7.2
	A/A, n = 36	98.8 ± 5.2	96.7 ± 6.5	98.8 ± 6.7	95.6 ± 5.7	99.9 ± 6.5
Минутный объем кровотока, л	G/A, n = 13	6.5 ± 0.7	5.3 ± 0.5 [Исх.фон—Погр.2] <sup>+</sup> [GA-GG]*	9.4 ± 0.4 [Исх.фон—Вос.2] <sup>+</sup> [GA-GG; GA-AA]*	4.7 ± 0.3 [GA-GG; GA-AA]**	5.8 ± 0.3 [GA-GG; GA-AA] <sup>+</sup>
	G/G, n = 22	6.9 ± 0.5	7.7 ± 1.1	7.9 ± 0.7 [GG-AA]*	6.5 ± 0.4	7.4 ± 7.0
	A/A, n = 36	6.3 ± 0.3	6.0 ± 0.6	6.3 ± 3.6	6.1 ± 0.4	6.9 ± 0.6

Примечание. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  — достоверность отличий между носителями различных сочетаний аллелей одного гена в соответствующем состоянии; <sup>+</sup>  $p < 0.05$  — достоверность отличий между носителями с одинаковым сочетанием аллелей в различных состояниях (т. е. отличия между «исходное состояние—погружение—восстановление»).

текущий гормональный фон. Влияние адреналина и норадреналина на тонус различных сосудистых областей зависит от концентрации этих веществ в крови и от соотношения  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов в разных сосудах организма [8].

Как известно, возбуждение  $\alpha_1$ -рецепторов сопровождается сокращением, а возбуждение  $\beta_2$ -рецепторов — расслаблением гладких мышц периферических сосудов. Согласно полученным результатам, АСВ, отражающая кровенаполнение периферических сосудов, при реализации нырательной реакции на фоне снижения периферического кровотока относительно исходного состояния у обследованных с гомозиготным генотипом по гену *ADBR2* (GG), статистически значимо выше, чем у гетерозиготных обследованных с генотипом *ADBR2* 48(GA) и гомозиготных с аллелями AA. Как известно, генотипы *ADBR2* 48(GA) и (AA) обладают большей чувствительностью к индуцированной катехоламинами десенситизации рецептора, чем генотипы *ADBR2* 48(GG). Это может способствовать менее выраженной рефлекторной норадренергической констрикции периферических сосудов у представителей генотипа *ADBR2* 48 (GG) при имитации ныряния [14]. Вместе с этим у обследованных гомозиготных по A/A аллелям при реализации нырательной реакции менее выражен эффект замедления кровотока (уменьшение МОК), обеспечивающий переход на более экономное потребление кислорода [4].

Существенная роль в поддержании гормонального статуса, оказывающего влияние на сосудистый тонус, принадлежит ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой системам. Активация ренин-ангиотензиновой системы, наступающая при снижении кровоснабжения почек любого генеза (падение АД, сужение почечных сосудов и т. п.), сопровождается выделением ренина, который способствует превращению ангиотензиногена в ангиотензин I. Последний под действием ангиотензин-превращающего фермента превращается в ангиотензин II, который обладает мощным вазоконстрикторным действи-



ем. Кроме того, ангиотензин II влияет на высвобождение и обратный захват норадреналина посредством связывания с пресинаптическими рецепторами постганглионарных волокон [18], а также возбуждает центральные и периферические симпатические структуры [20]. Все это приводит к росту периферического сопротивления сосудов. Данных о почечном кровотоке при нырянии (или его имитации) для человека нет. Но на животных (байкальской нерпе) в лабораторных условиях показано, что даже при кратковременном погружении (не превышающем 2 мин) кровоток в почках снижается почти вдвое [11]. Полученные нами данные показали, что этой системе действительно принадлежит существенная роль в регуляции сосудистых реакций, сопровождающих ныряние.

Установлено, что по гену рецептора 2 к брадикинину (*BDKRB2*) у обследованных с сочетанием С/С аллелей показатель ВРПВ, отражающий тонус сосудов, статистически значимо меньше (т. е. тонус выше), чем у обследованных с сочетанием аллелей Т/С и Т/Т. Это представляется весьма логичным, поскольку согласно данным исследований, экспрессия гена *BDKRB2* у представителей с Т аллелью выше. Это приводит к возникновению большего числа рецепторов на клеточной мембране и обуславливает более выраженный вазодилаторный эффект [25]. Выявлено также, что время распространения пульсовой волны у представителей с сочетанием II аллелей по *ACE* гену больше (тонус сосудов ниже), чем у обследованных с сочетанием ID или DD аллелей. Это также представляется весьма логичным, поскольку существуют данные, что уровень ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке у здоровых людей гомозиготных по D аллели (DD генотип) почти в 2 раза выше, чем у гомозиготных по I аллели (II — генотип), что обеспечивает у них высокий уровень ангиотензина [13, 26]. Это в условиях реализации нырятельной реакции, возможно, будет способствовать усилению рефлекторной норадренергической констрикции периферических сосудов.

Вместе с тем вопрос о роли плазменного ангиотензин-превращающего фермента в настоящее время остается дискуссионным. Соматический ангиотензин-превращающий фермент является интегральным белком, состоящим из N- и C-доменов, большая часть которого локализована в плазматической мембране (90%) разных клеток: эндотелиальных, эпителиальных, на нервных окончаниях, на клетках мононуклеарного ряда [13, 26]. Полагают, что C-домен (локализованный в мембране), вероятно, ответственен за большую часть превращения AI и образование AII. N-домен (большая часть которого обнаружена в биологических жидкостях, в том числе — в сыворотке крови) преобразует AI в AII в 3 раза медленнее, чем C-домен. Вместе с тем, согласно данным [7, 19, 22], N-домен дезактивирует брадикинин (Бк), а также расщепляет Ang-(1—7) (антагонист AII), ослабляя вазодилаторную функцию [12]. Таким образом, у лиц гомозиготных по D/D аллели с более высоким уровнем сывороточного ангиотензин-превращающего фермента, вероятней всего, будет менее выражена (подавлена) дилаторная функция сосудов и как следствие при симпатической норадренергической стимуляции стенок сосудов констрикция будет более выражена. Это, по всей вероятности, является причиной более высокого скачка давления при имитации ныряния и более медленного восстановления после его окончания у обследованных монозиготных по аллели D/D гена *ACE*. Обнаруженные нами факты, безусловно, требуют подтверждения на более обширной выборке. Но вместе с тем, если они подтвердятся, то будут весьма ценны для понимания этиологии гипертензии и ее генетической обусловленности. Их следует учитывать также при использовании нырятельного рефлекса в медицинской практике [5, 24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сужение периферических сосудов и селективное перераспределение кровотока к органам и системам, неустойчивым к недостатку кислорода (мозгу и сердцу), — универсальная защитная реакция организма от гипоксии. В нашем исследовании при имитации ныряния констрикция периферических сосудов наблюдалась у всех обследованных, но выраженность ее имела существенные индивидуальные отличия. Как показал генетический анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем, а также гена  $\beta_2$ -адренорецептора *ADBR2* (A/G, rs1042713), динамика тонуса периферических сосудов при реализации нырятельной реакции отличается у индивидуумов с различным сочетанием аллелей по изучаемым генам, а значит, зависит от генотипа. Сужение периферических сосудов влечет за собой рост периферического сопротивления, что является главным фактором, вызывающим повышение артериального давления. Это следует учитывать при диагностике устойчивости организма к комплексу экстремальных факторов, сопровождающих ныряние, при отборе лиц, чья профессиональная деятельность связана с погружением в воду без экипировки (спасатели, спортсмены синхронного плавания и пр.). На наш взгляд, полученные результаты можно использовать для оценки устойчивости организма к гипоксии любого генеза.

Исследование выполнено за счет средств мегагранта РФФИ, проект № 14-50-0069 «Трансляционная биомедицина в СПбГУ», Санкт-Петербургский университет.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Ахметов И. И.* Молекулярная генетика спорта. М. Советский спорт. 2009.
- [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. Изд-во Н.Л., 2009.
- [3] *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.
- [4] *Баранова Т. И., Коваленко Р. И., Митрофанова А. В., Январева И. Н.* Динамика показателей энергетического метаболизма при адаптации к нырянию у человека. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 46 (5) : 411—420. 2010.
- [5] *Галанцев В. П.* Адаптация сердечно-сосудистой системы вторичноводных амниот. Л. Изд-во ЛГУ. 1988.
- [6] *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.
- [7] *Елисеева Ю. Е.* Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль. Вопр. мед. химии. (47) 1 : 43—54. 2001.
- [8] *Курьянова Е. В.* Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований: монография. Астрахань. Изд-во Астрахан. ун-т. 2011.
- [9] *Ноздрачев А. Д., Коваленко Р. И., Павлова Л. П., Январева И. Н.* Формирование защитных механизмов при адаптации человека к гипоксии. Проблемы экологии человека. Архангельск. 154—158. 2000.
- [10] *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.

- [11] Петров Е. А., Елагин О. К., Баранов В. И., Шошенко К. А. Сосудистые реакции у байкальской нерпы *Pusa sibirica* при разных типах ныряний. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 34 (1): 50—56. 1998.
- [12] Brosnahan K. B., Li P., Tallant E. A., Ferrario C. M. Angiotensin-(1—7): a novel vasodilator of the coronary circulation. Biol. Res. 31: 227—234. 1998.
- [13] Cambien F., Poirier O., Lecerf L., Evans A., Cambou J. P., Arveiler D., Luc G., Bard J. M., Bara L., Ricard S., Tiret L., Amouyel P., Alhenc-Gelas F., Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature. 359: 641—644. 1992.
- [14] Dishy V., Sofowora G. G., Xie H. G., Kim R. B., Byrne D. W., Stein C. M., Wood A. J. The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. New England J. Med. 345(14): 1030—1035. 2001.
- [15] Elsner R. Diving medicine. New York. 1976.
- [16] Foster G. E., Sheel A. W. The human diving response, its function, and its control. Scand. J. Med. Sci. Sports. 2005. 15: 3—12. 2005.
- [17] Gooden B. A. Mechanism of the human diving response. Integr. Physiol. Behav. Sci. 29(1): 6—16. 1994.
- [18] Hilgers K. F., Veelken R., Rupprecht G., Reeh P. W., Luft F. C., Mann J. F. Angiotensin II facilitates sympathetic transmission in rat hind limb circulation. Hypertension. 21(3): 322—328. 1993.
- [19] Hooper N. M. Angiotensin converting enzyme: implications from molecular biology for its physiological functions. Int. J. Biochem. 23(7—8): 641—647. 1991.
- [20] Kannan H., Nakamura T., Jin X. J., Hayashida Y., Yamashita H. Effects of centrally administered angiotensin on sympathetic nerve activity and blood flow to the kidney in conscious rats. J. Auton. Nerv. Syst. 34: 201—210. 1991.
- [21] Nepal O., Sharma K., Mander S., Kusma S. A study of cardiovascular function in diving reflex. Internat. J. Sci. Res. Publications. 5(3): 119—122. 2015.
- [22] Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P. B., Ndebele K. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. Internat. J. Inflammation. 2014: 1—13. 2014.
- [23] Ramirez J. M., Folkow L. P., Blix A. Hypoxia tolerance in mammals and birds: from the wildness to the clinic. Annu. Rev. Physiol. 69: 113—143. 2007.
- [24] Smith G., Morgans A., Taylor D., Cameron P. Use of the human dive reflex for the management of the supraventricular tachycardia: a review of the literature. Emerg. Med. J. 29 : 611—616. 2012.
- [25] Williams A. G., Dhamrait S. S., Wootton P. T., Day S. H., Hawe E., Payne J. R. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. J. Appl. Physiol. 96(3): 938—942. 2004.
- [26] Zhu X., Bouzekri N., Southam L., Cooper R. S. et al. Linkage and association analysis of angiotensin I converting enzyme (ACE)-gene polymorphisms with ACE concentration and blood pressure. Am. J. Hum. Genet. 68: 1139—1148. 2001.

Поступила 24 IV 2018