

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *ACE* И *BDKRB2* С ПАРАМЕТРАМИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СПОРТСМЕНОВ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИИ

С. Н. Коломейчук¹✉, Р. В. Алексеев², А. А. Путилов³, А. Ю. Мейгал²

¹ Лаборатория генетики, Институт биологии, Карельский научный центр РАН, Петрозаводск

² Кафедра физиологии человека и животных, патофизиологии, гистологии, медицинский институт, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск

³ Группа математического моделирования биомедицинских систем, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск

Целью настоящего исследования было изучение распределения частоты аллелей гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE* и рецептора $\beta 2$ брадикинина у спортсменов различной спортивной специализации, а также выявление взаимосвязи генотипа с параметрами вариабельности сердечного ритма. Методом ПЦР в группе атлетов ($n = 75$, мужчины) исследован полиморфизм генов *ACE* I/D и *BDKRB2* +9/-9. Показано достоверное отличие между группами спортсменов по частоте генотипа -9/-9 гена *BDKRB2*. Уровень парасимпатической активности преобладает у носителей аллеля I гена *ACE*. В группе спортсменов с генотипом D/D регистрируются низкие значения временных параметров вариабельности сердечного ритма. Согласно полученным данным, временные параметры ритма сердца спортсменов с генотипом *ACE* I/I отличаются от значений групп *ACE* I/D и *ACE* D/D. У гомозигот по аллелю -9 гена *BDKRB2* отмечены самые низкие значения ЧСС, что указывает на усиление парасимпатических влияний в системе регуляции сердечного ритма. Аллель -9 гена *BDKRB2* ассоциирован с минимальной продолжительностью последовательных сокращений сердца. Полиморфные локусы *ACE* I/D и *BDKRB2* +9/-9 можно рассматривать как контрольные показатели процесса регуляции параметров сердечной деятельности при проведении первичного отбора спортсменов в Республике Карелии.

Ключевые слова: тренировочный процесс, спортивная специализация, вариабельность сердечного ритма, генетический полиморфизм, *ACE*, *BDKRB2*

Финансирование: исследование было поддержано Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (программа «УМНИК») и бюджетной темой № 0221-2014-0034.

Благодарности: авторы благодарят к. б. н. Федоренко Ольгу Михайловну из Института биологии Карельского научного центра РАН за ценные замечания.

✉ **Для корреспонденции:** Коломейчук Сергей Николаевич
ул. Невского, д. 50, г. Петрозаводск, 185910; sergey_kolomeychuk@rambler.ru

Статья получена: 25.08.2017 **Статья принята к печати:** 29.08.2017

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF *ACE* AND *BDKRB2* WITH HEART RATE VARIABILITY IN ATHLETES OF THE REPUBLIC OF KARELIA

Kolomeichuk SN¹✉, Alekseev RV², Putilov AA³, Meigal AY²

¹ Laboratory of Genetics, Institute of Biology, KarRC RAS, Petrozavodsk, Russia

² Department of Human and Animal Physiology, Pathophysiology and Histology, Medical Institute, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

³ Research Group for Math-Modeling of Biomedical Systems, Research Institute for Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russia

This work aims to study distribution of allele frequencies of the *ACE* and *BDKRB2* genes coding for the angiotensin-converting enzyme and the bradykinin receptor $\beta 2$, respectively, in athletes specializing in different sports and to establish the associations between the studied genotypes and heart rate variability. The study included 75 male athletes. Polymorphisms of *ACE* and *BDKRB2* (I/D and +9/-9, respectively) were studied by PCR. A significant difference was revealed in the -9/-9 genotype frequency between the studied groups of athletes. Parasympathetic nerve activity prevailed in the athletes with the I allele of the *ACE* gene. Time-domain parameters of heart rate variability had low values in the carriers of the D/D genotype. In the athletes with the *ACE* I/I genotype the time-domain parameters differed from those typical for the I/D and D/D genotype carriers. Participants homozygous for -9 *BDKRB2* had the lowest heart rate in the studied sample, implying an increased contribution of parasympathetic activity to heart rate regulation. The -9 allele of *BDKRB2* was found to be associated with the minimal $R - R$ interval between consecutive heart beats. We conclude that polymorphisms I/D of *ACE* and +9/-9 of *BDKRB2* can indicate individual patterns of heart rate regulation in athletes from the Republic of Karelia.

Keywords: training, sport specialization, heart rate variability, genetic polymorphism, *ACE*, *BDKRB2*

Funding: this work was supported by the Russian Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises (the *Umnik* program) and the state-funded Project No. 0221-2014-0034.

Acknowledgements: the authors thank Olga Fedorenko, CSc, of the Institute of Biology, KarRC RAS, for her valuable comments.

✉ **Correspondence should be addressed:** Sergey Kolomeichuk
ul. Nevskogo, d. 50, Petrozavodsk, Russia, 185910; sergey_kolomeychuk@rambler.ru

Received: 25.08.2017 **Accepted:** 29.08.2017

Современный уровень развития спорта с учетом его резкого «омоложения» требует поддержания высокой соревновательной формы спортсмена в течение длительного времени подготовки [1]. Своевременный отбор, рациональная организация тренировочного и соревновательного режимов, учет индивидуальных особенностей и функциональных возможностей организма занимающихся спортом обычно не приводят к снижению работоспособности и развитию предпатологических и патологических изменений. Если же требования, предъявляемые к организму спортсмена, превышают текущий уровень развития его функциональных возможностей, и если нагрузки имеют выраженный форсированный характер, то вегетативные системы могут ответить на них развитием патологических отклонений.

Сердечно-сосудистую систему многие исследователи рассматривают в качестве индикатора индивидуальных приспособительных возможностей организма [1, 2]. В связи с этим исследованию состояния системы кровообращения спортсменов уделяется особое внимание. Постоянный контроль функционирования системы кровообращения позволяет не только оптимизировать тренировочный процесс и оценить переносимость нагрузок различного характера, но и предвидеть в ней структурно-морфологические и функциональные изменения. Согласно данным литературных источников, основной причиной внезапной смерти спортсменов являются отклонения в работе системы кровообращения [2–5]. В настоящее время большой прогностический вес имеют генетические методы исследования. Обнаружение генетических маркеров, значимых для функционирования кровеносной и мышечной систем, обуславливает поиск их корреляционных связей с различными фенотипами (данными антропометрии, результатами тестирования при нагрузках, кардиоинтервалометрии и т. д.) [6, 7].

Спортивная геномика, описывающая организацию и функционирование генома спортсменов, является относительно новой научной дисциплиной [8–11]. Первый генетический маркер, связанный с выносливостью, был идентифицирован в конце 1990-х гг. [12]. Важность полиморфных вариантов генов и их ассоциации с характеристиками атлета широко обсуждаются в спортивной научной литературе [11, 13, 14]. Было предложено несколько методологических подходов, чтобы найти связь между полиморфизмом генов и уровнем спортивных достижений спортсмена. В популяционных исследованиях смотрят ассоциацию с определенным генотипом или аллелем различных показателей фенотипа спортсмена (например, максимального потребления кислорода $\dot{V}O_2 \max$) по сравнению с показателями остальных спортсменов [8, 11]. Другим подходом являются геномные исследования полиморфных маркеров ДНК всего генома, которые могут быть ассоциированы с определенными физическими характеристиками [10, 12]. Изучение ассоциаций с определенными признаками остается наиболее распространенным видом исследований в области спортивной геномики. Они основаны на предположении, что один аллель гена, называемый кандидатом из-за его известной функции, имеет отношение к изучаемому признаку, более или менее распространен в группе элитных спортсменов в сравнении с общей популяцией и, следовательно, повышает производительность [10–12].

Обзор литературы за период с 1997 по 2014 г. показал, что, по крайней мере, 120 генетических маркеров ассоциированы со статусом элитного спортсмена (77 генетических маркеров, связанных с выносливостью, и

43 — связанных с силовыми факторами). Однако только 11 (9 %) этих маркеров показали такую ассоциацию в трех или более исследованиях. К маркерам выносливости, ассоциированным со статусом спортсмена, относят *ACE I*, *ACTN3 577X*, *PPARA rs4253778 G* и *PPARGC1A Gly482*, тогда как к маркерам мощности/силы: *ACE D*, *ACTN3 R577*, *AMPD1 Gln12*, *HIF1A 582Ser*, *MTHFR rs1801131 C*, *NOS3 rs2070744 T* и *PPARG 12A1a* [8].

Целью проведенного исследования было изучение распределения частоты аллелей генов *ACE* и *BDKRB2* у спортсменов различной спортивной специализации, а также поиск связи между вариантами этих генов и параметрами сердечного ритма у спортсменов Республики Карелии, занятых различными видами спорта.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена с октября 2015 г. по май 2016 г. в г. Петрозаводске Республики Карелии. Данное исследование было одобрено комитетом по биоэтике ИБ КарНЦ РАН (протокол № 21/20/187 от 26.02.2015). Каждый испытуемый дал письменное согласие на участие в эксперименте. В исследовании были включены 75 спортсменов различных специализаций, имеющих квалификацию от 1-го спортивного разряда до мастера спорта, в возрасте от 18 до 30 лет. Спортсмены в зависимости от преимущественной направленности тренировочного процесса были разделены на 3 группы по специализации тренируемого спортивного качества: «сила» ($n = 25$) (бодибилдинг, пауэрлифтинг, бокс, борьба), «быстрота» ($n = 23$) (легкоатлетический спринт, бег на средние дистанции), «выносливость» ($n = 27$) (лыжный спорт, бег на длинные дистанции). Критерии включения в исследование: стаж занятий спортом более 5 лет, возраст старше 18 лет, мужской пол, отсутствие хронических заболеваний.

Исследования проводили в утренние часы в два этапа. В состоянии покоя у спортсменов изучали характеристики сердечного ритма и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. В качестве данных антропометрии и биоимпедансного анализа были выбраны следующие показатели: рост (см), вес (кг), жировая масса (кг), мышечная масса (кг), количество воды в организме (кг), костная масса (кг), индекс массы тела (ИМТ, отношение массы тела к квадрату роста в м), импеданс. Рост определяли на ростомере, вес и показатели биоимпедансного анализа — на весах Tanita SC-330 S (Tanita, Япония).

На втором этапе исследования у спортсменов изучали характеристики сердечного ритма в покое, а также были взяты образцы крови для проведения генетических исследований. Работа выполнена на образцах ДНК, выделенных из лимфоцитов периферической крови, на оборудовании Центра коллективного пользования ИБ КарНЦ РАН. Геномную ДНК выделяли из 200 мкл венозной крови с помощью набора AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit (Axygen, США) согласно инструкции производителя. Методом полимеразной цепной реакции и анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов исследован полиморфизм генов *ACE I/D*, *BDKRB2 +9/-9* в группе спортсменов ($n = 75$, мужчины).

Для амплификации фрагментов гена *ACE* (прямой праймер 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3, обратный праймер 5'-ATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3) и гена *BDKRB2* (прямой праймер 5'-TCTGGCTTCTGGGCTCCGAG-3', обратный праймер 5'-AGCGGCATGGGCACTTCAGT-3)

проводили ПЦР при следующих условиях: предварительная денатурация — 94 °C (7 мин), 30 циклов амплификации — 94 °C (1 мин), 62 °C (1 мин), 72 °C (1 мин 10 с). Заключительный синтез — 72 °C, 5 мин. Размер продукта гена *ACE*: I аллель — 477 п. о. и D аллель — 190 п. о.; гена *BDKRB2*: +9 аллель — 100 п. о. и -9 аллель — 90 п. о. Для проведения ПЦР использовали смесь для амплификации ScreenMix-HS («Евроген», Россия) вместе с геноспецифическими праймерами в конечном объеме 25 мкл. Для амплификации использовали программируемый термоциклер MaxyGene II (Applied Biosystems, США).

После амплификации продукты реакции анализировали электрофорезом в 6,0 % полиакриламидном геле (в случае *BDKRB2* — 8 %) с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в проходящем УФ на трансиллюминаторе EOX-F20 с длиной волны 312 нм (Vilber Lourmat, Франция). Электрокардиограмму записывали с помощью программно-аппаратного комплекса «Поли-Спектр-8/Е» («Нейрософт», Россия) согласно общепринятой методике. Временные ($R - R \text{ min}$, $R - R \text{ max}$, RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50 и CV) и спектральные (TP, VLF, LF norm и HF norm) параметры variability сердечно-го ритма (BPC) рассчитывали в среде «Поли-Спектр-Ритм» («Нейрософт», Россия).

Определение достоверности различий популяционных частот производили методом χ^2 по стандартной формуле с помощью программы Microsoft Excel. Межгрупповые различия и влияние факторов на параметры BPC определяли с помощью анализа ANOVA и множественных сравнений (H-тест) (STATGRAPHICS Centurion XVI; Statpoint Technologies Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 75 спортсменов. Участники исследования были разделены на 3 группы в зависимости от спортивной специализации. Сравнение групп «Сила» и «Скорость» позволило заключить, что достоверно ($p < 0,05$) выше вес, содержание жировой и мышечной массы, индекс массы тела у спортсменов силовой специализации (табл. 1). У спортсменов-силовиков при переходе

из подготовительного периода к соревновательному этапу отмечается относительно высокое содержание жировой массы, т. к. в этот период рацион питания спортсменов довольно широк.

Большим количеством достоверных различий ($p < 0,05$) характеризуется сравнение показателей группы «Сила» и «Выносливость». Недостоверными оказались только различия по росту атлетов и костной массе. Достоверность различий по весу, уровню жировой и мышечной массы, содержанию воды в организме и, соответственно, индексу массы тела объясняется резким расхождением фенотипов, характерных для спортсменов указанных специализаций. Для спортсменов, тренирующих силовые качества, часто характерен гиперстенический тип телосложения, т. е. преобладание поперечных размеров тела над продольными. Для атлетов, тренирующих преимущественно качество выносливости, характерен астенический тип телосложения с выраженным преобладанием продольных размеров тела над поперечными.

Согласно полученным данным, временные показатели сердечного ритма спортсменов группы «Выносливость» заметно отличаются от значений групп «Сила» и «Быстрота» (табл. 2).

Согласно полученным данным наибольшее число достоверных отличий обнаружено между группами «Сила» и «Выносливость» (значения ср. ЧСС, $R - R \text{ min}$ и $R - R \text{ max}$, RRNN). В этом отношении регуляция сердечного ритма у спортсменов-силовиков и спортсменов-стайеров представляет собой два крайних варианта: регуляция на фоне повышенных симпатических воздействий и регуляция ритма с преобладанием влияния блуждающего нерва на сердце соответственно.

По значениям спектрального анализа можно также судить о степени утомления спортсмена и делать прогнозы динамики функционального состояния в течение подготовительного и соревновательного периода макроцикла (табл. 3).

Согласно средним значениям данных спектрального анализа, суммарная общая мощность спектра (суммарный эффект всех механизмов регуляции) отличается большими значениями в группах «Быстрота» и «Выносливость». Считается, что чем выше значения общей мощности спектра,

Таблица 1. Биоимпедансный анализ состава тела юношей

Специализация	n	Рост, см	Вес, кг	Жировая масса, кг	Мышечная масса, кг	Содержание воды, кг	Костная масса, кг	ИМТ, кг/м ²	Импеданс
Выносливость	27	178,9	72,2*	6,4*	62,6*	46,1*	3,3	22,5*	481,5*
Быстрота	23	178,6	72,9*	6,5*	63,1*	46,6*	3,4	22,8*	475,4*
Сила	25	177,3	85,1	11,6	69,9	51,4	3,7	26,8	447,9

Примечание. * — достоверные различия с соответствующими значениями группы «Сила» ($p < 0,05$).

Таблица 2. Временные показатели variability сердечного ритма спортсменов

Специализация	n	ср. ЧСС	$R - R \text{ min}$, мс	$R - R \text{ max}$, мс	RRNN, мс	SDNN, мс	RMSSD, мс	pNN50, %	CV, %
Сила	25	66,0	747,8	1124,9	945,6	60,7	59,7	32,8	6,2
Быстрота	23	59,7	836,3*	1226,2	1020,8	70,0	64,9	37,8	6,9
Выносливость	27	57,3*	835,7*	1258,0*	1068,9*	75,6	66,5	39,5	6,9

Примечание. ср. ЧСС — средняя частота сердечных сокращений; $R - R \text{ min}$ и $R - R \text{ max}$ — минимальная и максимальная продолжительность последовательных $R - R$ интервалов; RRNN — средняя длительность интервалов $R - R$; SDNN — стандартное отклонение величин нормальных интервалов $R - R$; RMSSD — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN; pNN50, % — процент последовательных интервалов NN, различие между которыми превышает 50 мс; CV — коэффициент вариации.

* — достоверные различия с соответствующими значениями группы «Сила» ($t_{\text{крит.}} = 2,008$; $p < 0,05$). Определение различий между временными показателями ритма сердца среди групп проводили по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни.

тем ниже степень напряжения систем регуляции. В то же время, на этот показатель может влиять величина парасимпатического спектра (HF), зависящая от частоты и глубины дыхания испытуемого при записи.

Достоверных различий между спектральными параметрами ритма сердца в группах спортсменов не установлено (табл. 3).

Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами спортсменов, показатели спектрального анализа в целом соответствуют общим закономерностям адаптации к физическим нагрузкам различной направленности. Отмечается тенденция к увеличению общей мощности спектра в группах «Быстрота» и «Выносливость» за счет преобладания симпатических и парасимпатических влияний на ритм соответственно. При этом сохраняется высокая активность гуморально-метаболических воздействий на сердце. Преобладание парасимпатических влияний на главный водитель ритма в группе «Сила», возможно, объясняется началом подготовительного периода спортсменов-силовиков, т. е. низким уровнем общего утомления организма и напряжения регуляторных систем.

Полученные значения частот аллелей для четырех потенциальных маркеров взаимосвязи между генами спортсмена и артериальным давлением согласуются с данными, ранее описанными для популяций других регионов России и ряда европейских стран [8, 10, 11]. Частота встречаемости генотипов полиморфного маркера I/D гена ACE у карельских спортсменов различалась в зависимости от специализации (рис. 1). Так, группы «Сила» и «Скорость» статистически значимо не различались ($\chi^2 = 0,35$; d.f. = 2, $p = 0,72$). Не было выявлено статистически значимых различий и между группами «Сила» и «Выносливость» ($\chi^2 = 1,71$; d.f. = 2, $p = 0,43$). Частота встречаемости ге-

нотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *BDKRB2* у карельских спортсменов также различалась в зависимости от спортивной специализации (рис. 2). Однако достоверных различий между группами спортсменов не обнаружено.

Средние значения временных показателей variability сердечного ритма групп спортсменов, разделенных по генотипам гена ACE (I/I, I/D, D/D), позволяют судить о различиях в зависимости от носительства I или D аллеля (табл. 4).

Согласно полученным данным, временные параметры ритма сердца спортсменов с генотипом ACE I/I отличаются от значений групп ACE I/D и ACE D/D. Прежде всего, средние значения ЧСС находятся на верхней границе брадикардии (минимальная ЧСС была зарегистрирована на отметке 41 уд/мин у мастера спорта по лыжным гонкам, генотип I/I).

Параметры сердечного ритма носителей генотипа I/D занимают среднее положение между группами I/I и D/D, представляя тем самым промежуточный вариант регуляции работы сердца.

Применение двухфакторного ANOVA-анализа (факторы: спортивная специализация и распределение генотипов I/I, I/D, D/D гена ACE) позволило обнаружить статистически значимое различие по параметру HF между носителями генотипов I/D и D/D ($p < 0,05$). На генеральной выборке спортсменов ($n = 75$) однофакторный анализ ANOVA показал различия временных параметров BPC по степени изменчивости.

Средние значения спектральных показателей variability сердечного ритма групп спортсменов, разделенных по генотипам гена ACE (I/I, I/D, D/D), дают основание говорить о величине симпатических, парасимпатических

Таблица 3. Спектральные показатели variability сердечного ритма спортсменов

Специализация	n	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LF norm	HF norm	LF/HF
Сила	25	4167,7	1229,8	1059,4	1878,2	46,3	53,7	1,2
Быстрота	23	5688,4	1737,8	2076,8	1866,9	46,8	53,2	1,2
Выносливость	27	5443,8	2201,2	1460,3	1782,4	44,0	56,1	1,2

Примечание. TP — общая мощность спектра; VLF — колебания очень низкой частоты; LF — низкочастотные колебания; HF — высокочастотные колебания; LF norm и HF norm — нормализованные низкочастотные и высокочастотные колебания соответственно.

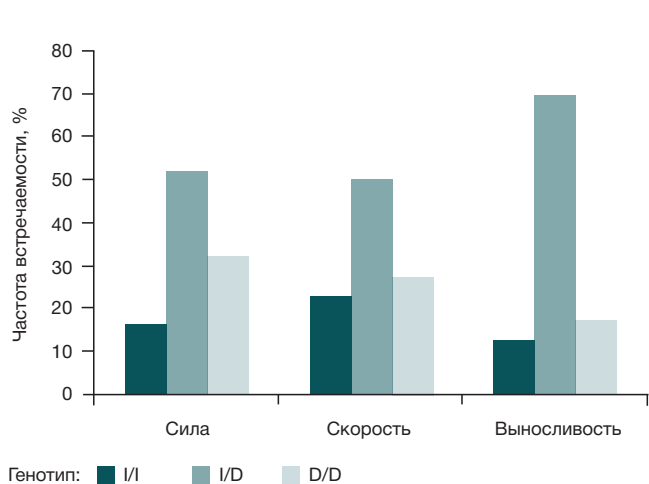


Рис. 1. Распределение частот встречаемости генотипов гена ACE у спортсменов Республики Карелии разной специализации

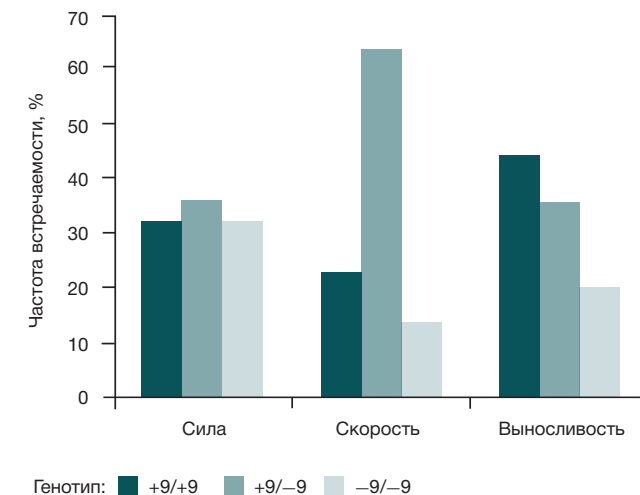


Рис. 2. Распределение частот встречаемости генотипов гена *BDKRB2* у спортсменов Республики Карелии разной специализации

и гуморально-метаболических влияний на ритм сердца в зависимости от носительства I или D аллеля (табл. 5).

В группе спортсменов с D/D генотипом, наоборот, регистрируются низкие значения TP, VLF, LF и HF. Описанные изменения параметров ВРС в группе генотипа D/D согласуются с представлениями о регуляции сердечного ритма в силовых и скоростных видах спорта.

Различия спектральных параметров ВРС по степени изменчивости были выявлены с применением однофакторного ANOVA-анализа.

Согласно полученным данным, статистически значимо различаются значения HF между группами I/I-I/D и I/D-D/D, LF — между группами I/D-D/D, TP — между группами I/I-I/D и I/D-D/D. Уровень парасимпатической активности преобладает в группах спортсменов, имеющих I аллель. Это согласуется с положениями молекулярной генетики спорта об ассоциации I аллеля с развитием выносливости.

Нами также было показано ранее, что уровень парасимпатической активности выше в группе спортсменов, тренирующих выносливость. Для спортсменов с генотипом D/D характерны относительно низкие значения вагусных влияний и снижение общей мощности спектра. Подобные изменения ритма часто регистрируются у представителей силовых и скоростно-силовых дисциплин.

Таким образом, мы можем заключить, что снижение основных спектральных параметров ВРС (TP, LF, HF) указывает на потенциальную готовность индивида к выполнению нагрузок скоростного или силового характера, а их более высокие значения — к выполнению нагрузок на выносливость.

Таблица 4. Временные показатели variability сердечного ритма спортсменов, разделенных по генотипам гена ACE

Генотип гена ACE	n	ср. ЧСС	R — R min, мс	R — R max, мс	RRNN, мс	SDNN, мс	RMSSD, мс	pNN50, %	CV, %
I/I	14	60,0	843,4	1210,7	1028,4	67,1	60,0	34,4	6,4
I/D	40	60,4	800,8	1220,2	1019,5	71,8	69,4	39,2	6,9
D/D	21	62,3	792,0	1158,3	990,6	62,3	54,6*	33,1	6,1*

Примечание. * — достоверные различия с соответствующими значениями группы ACE I/I ($p < 0,05$).

Таблица 5. Спектральные показатели variability сердечного ритма спортсменов, разделенных по генотипам гена ACE

Генотип гена ACE	n	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LF norm	HF norm	LF/HF
I/I	14	4862,7*	1635,8	1719,0	1507,9*	47,2	52,8	1,3
I/D	40	5723,2	1797,7	1668,1	2257,3	43,0	57,0	1,0
D/D	21	3727,9*	1408,1	1104,5*	1207,6*	48,8	51,2	1,3

Примечание. * — достоверные различия с соответствующими значениями группы ACE I/D ($p < 0,05$).

Таблица 6. Временные показатели variability сердечного ритма спортсменов, разделенных по генотипам гена BDKRB2

Генотип гена BDKRB2	n	ср. ЧСС	R — R min, мс	R — R max, мс	RRNN, мс	SDNN, мс	RMSSD, мс	pNN50, %	CV, %
+9/+9	26	60,6	796,6*	1186,4	1016,8	66,1	61,5	36,43	6,35
+9/-9	32	61,7	794,9*	1213,6	1003,4	70,3	66,25	37,27	6,89
-9/-9	17	59,7	842,9	1199,4	1025,3	67,5	61,6	35,64	6,53

Примечание. * — достоверные различия с соответствующими значениями группы BDKRB2 -9/-9 ($p < 0,05$).

Таблица 7. Спектральные показатели variability сердечного ритма спортсменов, разделенных по генотипам гена BDKRB2

Генотип гена BDKRB2	n	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LF norm	HF norm	LF/HF
+9/+9	26	4597,1	1664,3	1242,7*	1690,1	45,2	54,8	1,08
+9/-9	32	5437,3	1602,1	1902,6	1927,4	47,3*	52,7*	1,43*
-9/-9	17	4806,8	1762,6	1192,0	1852,2	41,9	58,2	0,77

Примечание. * — достоверные различия с соответствующими значениями группы BDKRB2 -9/-9 ($p < 0,05$).

Средние значения временных показателей variability сердечного ритма групп спортсменов, разделенных по генотипам гена BDKRB2 (+9/+9, +9/-9, -9/-9), позволяющие судить о различиях в зависимости от носительства +9 или -9 аллеля (табл. 6).

Различия временных параметров ВРС по степени изменчивости были выявлены с применением однофакторного ANOVA-анализа. Показана значимость различий по параметру R — R min между группами BDKRB2 -9/-9 и BDKRB2 +9/+9, что указывает на ассоциацию аллеля -9 гена BDKRB2 с минимальной продолжительностью последовательных сокращений сердца.

Средние значения спектральных показателей variability сердечного ритма групп спортсменов, разделенных по генотипам гена BDKRB2 (+9/+9, +9/-9, -9/-9), дают основание говорить о величине симпатических, парасимпатических и гуморально-метаболических влияний на ритм сердца в зависимости от носительства +9 или -9 аллеля (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании приняли участие спортсмены различных специализаций, что позволило разделить их на три группы в зависимости от преимущественной направленности тренировочного процесса. По сравнению с другими спортсменами представители группы силовой специализации отличались по морфометрическим характеристикам, что можно объяснить особенностями тренировок.

Определенный вид спортивной деятельности накладывает свой отпечаток на организм спортсмена, что проявляется в особенностях его телосложения, пропорций тела, траектории развития основных функциональных систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, опорно-двигательного аппарата). При длительных занятиях спортом происходит не только формирование отдельных морфологических признаков и телосложения в целом, но и отбор индивидуумов, обладающих наиболее благоприятными для данного вида спорта морфологическими признаками и физическими качествами [2, 10, 11].

Средние данные временных показателей вариабельности ритма сердца исследуемых групп спортсменов позволяют определить, насколько она велика и какие закономерные изменения проявляются в ходе адаптации сердечной деятельности к нагрузкам специфической направленности. Сердечный ритм спортсменов, тренирующих выносливость, разрежен, что вызвано усилением парасимпатических влияний на водителя ритма первого порядка в ответ на систематические нагрузки умеренной интенсивности. Результатом этого также является увеличение величины минимальной и максимальной продолжительности $R - R$ интервалов. Интервал между последовательными сокращениями сердца у таких спортсменов составляет от 1 до 1,5 с. Такое явление получило название «брадикардия». Как следствие, значения средней продолжительности и стандартного отклонения сердечных интервалов в этой группе тоже выше значений для групп «Быстрота» и «Сила». Показатели RMSSD, pNN50 и CV увеличиваются в связи с усилением тонуса блуждающего нерва и вызванным этим отрицательным хронотропным эффектом [1, 3, 4].

Частота сердечных сокращений у спортсменов группы «Сила» отличается большими по сравнению с другими группами значениями. Принято считать, что при тренировке силовых и скоростно-силовых качеств усиливаются симпатические влияния на сердечный ритм. В связи с этим сердце в состоянии покоя сокращается сравнительно часто, о чем также свидетельствуют меньшие значения минимальной и максимальной продолжительности $R - R$ интервалов. На наш взгляд, усиление симпатических влияний обуславливает и меньшие значения средней продолжительности последовательных сердечных интервалов, их стандартного отклонения, а также RMSSD, pNN50 и CV.

Сравнение показателей спектральных составляющих сердечного ритма спортсменов различных специализаций дает основание говорить о величине вклада симпатических, парасимпатических и гуморально-метаболических влияний на сердечный ритм. Принято считать, что в ходе адаптации к нагрузкам различной направленности повышается активность одних механизмов регуляции и снижается активность других.

Согласно средним спектральным значениям, суммарная общая мощность спектра (суммарный эффект всех механизмов регуляции) была выше в группах «Быстрота» и «Выносливость». Считается, что чем выше значения общей мощности спектра, тем ниже степень напряжения систем регуляции. Кроме того, на этот показатель может влиять мощность парасимпатического компонента спектра, зависящая от частоты и глубины дыхания испытуемого при записи. В группе «Выносливость» было отмечено высокое значение гуморально-метаболического компонента спектра (VLF и VLF%). Обычно сильное влияние мозга на сердечный ритм проявляется в увеличении напряжения механизмов регуляции и указывает на снижение уровня адаптации спортсмена. Вероятно, эта величина в группе

«Выносливость» объясняется относительным утомлением спортсменов в ходе соревновательного сезона. Возможно, что по этой же причине мощность парасимпатического спектра преобладает в группах «Сила» и «Быстрота». С другой стороны, нормализованные значения (без учета в общем спектре волн VLF) симпатического и парасимпатического спектра у спортсменов, тренирующих выносливость, соответствуют общепринятым характеристикам адаптации в этих видах спорта.

Достоверное отличие во временных показателях между группами «Сила» и «Быстрота» выявлено для показателя $R - R \min$. Мы считаем, что это связано с включением в тренировочный и соревновательный процесс спортсменов-спринтеров циклической беговой работы, которая дополнительно вызывает увеличение парасимпатических влияний на сердце. По этой же причине средняя частота сердечных сокращений у спринтеров меньше, чем у силовиков. Однако это отличие было недостоверным. Возможно, для получения достоверных отличий необходимо изучить большую выборку.

Достоверных различий по временным показателям ритма сердца между группами «Быстрота» и «Выносливость» обнаружить не удалось. Вероятно, это связано с тем, что регуляция ритма подвержена схожим адаптационным сдвигам в ответ на физическую нагрузку, поскольку основу тренировочного и соревновательного процесса спортсменов обеих специализаций составляют циклические нагрузки максимальной, субмаксимальной, большой и умеренной интенсивности. Стоит отметить наличие тренда в регуляции сердечного ритма спортсменов-спринтеров: по временным показателям эта группа занимает промежуточное положение между «Силой» и «Выносливостью».

Белок, кодируемый геном *ACE*, является важным компонентом ренин-ангиотензиновой системы. Мутация в интроне 16 гена *ACE* ведет к двум аллельным вариантам: D — отсутствие фрагмента ДНК длиной 287 п. о. (Alu-последовательность), I — наличие данного фрагмента ДНК. Данные об ассоциациях I/D полиморфизма гена *ACE* варьируют в различных популяциях и исследованиях [15]. У спортсменов с генотипами I/I и I/D по гену *ACE* ИМТ, жировая и мышечная масса оказались выше по сравнению со спортсменами-носителями генотипа D/D ($p < 0,05$). Генотип I/I по гену *ACE* ассоциирован с проявлением выносливости, генотип D/D — скоростно-силовых качеств. Генотип I/D по гену *ACE* связан как с выносливостью, так и со скоростно-силовыми качествами. Преобладание I аллеля (или генотипа *ACE* I/I) в сравнении с контрольной группой было выявлено у атлетов российской популяции, занимающихся различными видами спорта (борьба, спортивные игры, бег на средние дистанции) [12], российских гребцов-академистов [11], элитных альпинистов [13], пловцов-марафонцев [14]. В ряде работ также подтверждена ассоциация генотипа *ACE* I/I с преобладанием «красных» (медленных) мышечных волокон в мышцах бедра [15], высокими показателями аэробной производительности, временем восстановления ЧСС после физических нагрузок, устойчивостью к мышечному утомлению [13], величиной сердечного выброса [16], высокими значениями вентиляции легких [17].

Следовательно, I аллель гена *ACE* можно считать генетическим маркером выносливости, что подтверждено рядом зарубежных и отечественных исследований [11, 13, 18, 19].

Согласно полученным данным, временные параметры ритма сердца спортсменов с генотипом *ACE* I/I отличаются

от значений групп *ACE I/D* и *ACE D/D*, но эти различия статистически недостоверны. В группе спортсменов с генотипом *D/D* обнаружены низкие значения временных параметров вариабельности сердечного ритма. На фоне низкой частоты сокращений сердца закономерно увеличиваются $R - R \text{ min}$, $R - R \text{ max}$, $RRNN$. Это указывает на роль *I* аллеля в регуляции ритмической активности сердца и усилении парасимпатических влияний на синусовый узел.

Обладатели *ACE D/D* генотипа отличались более высокими значениями средней ЧСС, минимальными значениями $R - R \text{ min}$, $R - R \text{ max}$, $RRNN$, $RMSSD$, $pNN50$ и CV . На наш взгляд, это объясняется активностью ангиотензинпревращающего фермента, связанного с этим генотипом. Такая активность фермента, по всей видимости, сопряжена с повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Согласно полученным данным, статистически значимо различаются параметры $RMSSD$ и CV групп спортсменов носителей *I/D* и *D/D* генотипов. Носители *ACE D/D* генотипа отличаются меньшими значениями как $RMSSD$, так и CV , что указывает, на наш взгляд, на уменьшение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Таким образом, можно заключить, что меньшие значения $RMSSD$ и CV указывают на потенциальную готовность индивида к выполнению нагрузок скоростного или силового характера, а более высокие — к выполнению нагрузок на выносливость.

Для носителей генотипа *I/I* были получены высокие значения общей мощности спектра (TP), высокая доля гуморально-метаболических и симпатических влияний на сердечный ритм (VLF; LF). Мы предполагаем, что такие изменения связаны с малой представительностью носителей *I/I* в общей выборке спортсменов (в частности, в группе «Выносливость»).

Высокие значения спектральных параметров ритма сердца в группе атлетов с генотипом *I/D* указывают на высокий вклад парасимпатических и гуморально-метаболических влияний в общую мощность спектра.

Брадикинин входит в группу кининов в качестве полипептида, который образуется при активации калликреин-кининовой системы крови. Данный полипептид снижает тонус сосудов и артериальное давление, повышает проницаемость капиллярной стенки, а также модулирует передачу импульсов в центральную и периферическую нервную систему. Опосредует свое действие брадикинин через два типа рецепторов: $\beta 1$ и $\beta 2$ [8, 20]. Брадикиновый рецептор $\beta 2$ — один из основных медиаторов эффекта брадикина, кодируется геном *BDKRB2*. Экспрессия данного рецептора обнаружена в различных тканях и органах, а также в эндотелии сосудов. В 1-м экзоне гена *BDKRB2* обнаружен инсерционно-делеционный полиморфизм (вставка или делеция 9 нуклеотидов; +9/-9 или *I/D*), который является функциональным и активно изучается спортивными генетиками. Делеционный вариант аллеля (-9) ассоциирован с повышенной экспрессией гена [19, 20]. В работе Williams и соавт. также было показано, что -9 аллель *BDKRB2* ассоциируется с высокой эффективностью мышечного сокращения и положительно коррелирует с силовыми признаками [9].

Например, в группе российских стайеров, достигших высокого уровня мастерства, (бег и плавание на длинные дистанции, лыжные гонки) частота *BDKRB2* -9/-9 генотипа достигала 39,1 %, а в группе элитных гребцов-байдарочников наличие этого генотипа давало спортсменам преимущество над соперниками: они заканчивали дистанцию

на 5 с раньше обладателей +9/+9 генотипа [11]. *BDKRB2* -9 аллель также ассоциируется с высокими параметрами эффективности мышечного сокращения [10], с максимальной произвольной силой мышц-разгибателей бедра [8]. *BDKRB2* +9 аллель связывают с риском развития гипертрофии миокарда левого желудочка в ответ на физические нагрузки в течение 10 нед. [20-22].

Таким образом, согласно данным литературных источников -9 аллель гена *BDKRB2* можно также считать генетическим маркером выносливости. Нами не обнаружено достоверных различий между группами спортсменов, тренирующих выносливость и силу, по этому маркеру, что можно объяснить небольшой выборкой.

Гомозиготы по аллелю -9 гена *BDKRB2* отличаются самыми низкими значениями ЧСС, что указывает на усиление парасимпатических влияний в системе регуляции сердечного ритма. Аллель -9 гена *BDKRB2* достоверно ассоциирован с минимальной продолжительностью последовательных сокращений сердца. Параметры, характеризующие частоту ритма, в группе носителей +9/+9 указывают на некоторое увеличение доли симпатической регуляции (значение $R - R \text{ min}$ ниже в сравнении с остальными группами). В совокупности показателей группа +9/-9 занимает промежуточное положение между описанными группами и представляет «сбалансированный» вариант регуляции ритма сердца по влияниям обоих отделов вегетативной нервной системы.

Было отмечено увеличение в группе *BDKRB2* -9/-9 роли парасимпатического нерва. Одноименный компонент спектра был выше как в ненормированных, так и в нормализованных величинах (HF, HF norm). Это согласуется с представлениями об ассоциации -9 аллеля с развитием выносливости [21-23]. Для группы *BDKRB2* +9/+9, наоборот, были характерны относительно низкие значения TP и HF, высокие значения LF. Низкие значения TP указывают на усиление централизации в управлении сердечным ритмом (с учетом относительно высокого показателя VLF-спектра). Подобные изменения ВРС характерны для лиц, тренирующих скорость или силу. Различия спектральных параметров ВРС по степени изменчивости были выявлены с применением однофакторного ANOVA-анализа. Значимыми оказались различия по параметрам LF, LF norm, HF norm и по симпатовагальному балансу. Обращает на себя внимание высокое значение HF norm в группе *BDKRB2* -9/-9, сниженное значение LF norm и LF. Это указывает на превалирование парасимпатических влияний на сердечный ритм в группе *BDKRB2* -9/-9. Обратные изменения перечисленных параметров (высокие значения LF norm, LF и низкие HF norm) говорят о предрасположенности к скоростным и скоростно-силовым видам спорта.

Расширение спектра анализируемых генов и увеличение выборки тестируемых спортсменов позволит нам подробнее изучить механизмы регуляции сердечной деятельности при занятиях спортом.

Выводы

В результате проведенного исследования обнаружено, что уровень парасимпатической активности преобладает в группах спортсменов, имеющих *I* аллель гена *ACE*. Было также показано увеличение роли парасимпатической нервной системы при генотипе *BDKRB2* -9/-9. Эти особенности свидетельствуют о потенциальной готовности системы кровообращения у обладателей этих генотипов

справляться с нагрузками динамического характера различной интенсивности. Полученные результаты согласуются с положениями молекулярной генетики спорта об ассоциации данных аллелей с успехами в соревнованиях.

Генетические маркеры повышенной физической работоспособности могут быть использованы для увеличения надежности и эффективности системы индивидуального

отбора и подготовки высококвалифицированных спортсменов. В частности, полученные результаты позволяют заключить, что при проведении первичного отбора спортсменов полиморфные локусы *ACE I/D* и *BDKRB2 +9/-9* могут служить в качестве генетических маркеров индивидуальных особенностей регуляции параметров сердечной деятельности.

Литература

1. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб.: Изд-во «Питер»; 2000. 256 с.
2. Дембо А. Г., Земцовский Э. В. Спортивная кардиология: Руководство для врачей. Л.: Медицина; 1989. 464 с.
3. Линде Е. В., Ахметов И. И., Орджоникидзе З. Г., Астратенкова И. В., Федотова А. Г. Клинико-генетические аспекты формирования «патологического спортивного сердца» у высококвалифицированных спортсменов. Вестн. спорт. науки. 2009; (2): 32–7.
4. Похачевский А. Л., Михайлов В. М., Груздев А. А., Петровицкий А. А., Садков А. В., Колесов Н. В. и др. Функциональное состояние и адаптационные резервы организма. Вестн. НовГУ. 2006; (35): 11–5.
5. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart Rate Variability in Athletes. *Sports Med.* 2003; 33 (12): 889–919.
6. Белова Е. Л., Румянцова Л. В. Взаимосвязь показателей ритма сердца и некоторых характеристик тренировочных и соревновательных нагрузок квалифицированных лыжников-гонщиков. Вестн. спорт. науки. 2009; (5): 22–5.
7. Белоцерковский З. Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов. М.: Советский спорт; 2009. Гл. 6; с. 191–217.
8. Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cell Mol Exerc Physiol.* 2012 Sept; 1 (1): e1. doi:10.7457/cmep.v1i1.e1.
9. Williams AG, Dhamrait SS, Wootton PT, Day SH, Hawe E, Payne JR, et al. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Mar; 96 (3): 938–42.
10. Williams AG, Folland JP. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. *J Physiol.* 2008 Jan 1; 586 (1): 113–21.
11. Ахметов И. И. Молекулярная генетика спорта. М.: Советский спорт; 2009. Гл. IV; с. 109–13.
12. Рогозкин В. А. Расшировка генома человека и спорт. Теор. и практ. физ. культ. 2001; (6): 60–3.
13. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation.* 1997 Aug 5; 96 (3): 741–7.
14. Tsianos G, Sanders J, Dhamrait S, Humphries S, Grant S, Montgomery H. The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol.* 2004 Jul; 92 (3): 360–2.
15. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, et al. Human gene for physical performance. *Nature.* 1998 May 21; 393 (6682): 221–2.
16. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, et al. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet.* 2001 Oct; 9 (10): 797–801.
17. Patel S, Woods DR, Macleod NJ, Brown A, Patel KR, Montgomery HE, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and the ventilatory response to exertional hypoxia. *Eur Respir J.* 2003 Nov; 22 (5): 755–60.
18. Zhang X, Wang C, Dai H, Lin Y, Zhang J. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD. *Respirology.* 2008 Sep; 13 (5): 683–8.
19. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Oct; 87 (4): 1313–6.
20. Braun A, Kammerer S, Maier E, Böhme E, Roscher AA. Polymorphisms in the gene for the human B2-bradykinin receptor. New tools in assessing a genetic risk for bradykinin-associated diseases. *Immunopharmacology.* 1996 Jun; 33 (1–3): 32–5.
21. Ostrander EA, Huson HJ, Ostrander GK. Genetics of athletic performance. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2009; 10: 407–29.
22. Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Current Progress in Sports Genomics. *Adv Clin Chem.* 2015; 70: 247–314.
23. Brull D, Dhamrait S, Myerson S, Erdmann J, Woods D, World M, et al. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet.* 2001 Oct 6; 358 (9288): 1155–6.

References

1. Mohrman DE, Heller LJ. *Cardiovascular Physiology.* 4th ed. Minnesota: McGraw-Hill, Inc.; 1997.
2. Dembo AG, Zemstovskiy EV. *Sportivnaya kardiologiya: Rukovodstvo dlya vrachev.* Leningrad: Meditsina; 1989. 464 p. Russian.
3. Linde EV, Ahmetov II, Orjonikidze ZY, Asratenkova IV, Fedotova AG. [Clinical and genetic aspects for «pathologic sport heart» pathogenesis in elite athletes]. *Vestnik sportivnoy nauki.* 2009; (2): 32–7. Russian.
4. Pokhachevskiy AL, Mikhaylov VM, Gruzdev AA, Petrovitskiy AA, Sadkov AV, Kolesov NV, et al. Funktsional'noe sostoyanie i adaptatsionnye rezervy organizma. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2006; (35): 11–5. Russian.
5. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart Rate Variability in Athletes. *Sports Med.* 2003; 33 (12): 889–919.
6. Belova EL, Rumyantzeva NV. [Interrelation of parameters of a rhythm of heart and some characteristics of training and competitive loadings of the elite ski-racers]. *Vestnik sportivnoy nauki.* 2009; (5): 22–5. Russian.
7. Belotserkovskiy ZB. *Ergometricheskie i kardiologicheskie kriterii fizicheskoy rabotosposobnosti u sportsmenov.* Moscow: Sovetskiy sport; 2009. Chapter 6; p. 191–217. Russian.
8. Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cell Mol Exerc Physiol.* 2012 Sept; 1 (1): e1. doi:10.7457/cmep.v1i1.e1.
9. Williams AG, Dhamrait SS, Wootton PT, Day SH, Hawe E, Payne JR, et al. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Mar; 96 (3): 938–42.
10. Williams AG, Folland JP. Similarity of polygenic profiles limits the

- potential for elite human physical performance. *J Physiol*. 2008 Jan 1; 586 (1): 113–21.
11. Akhmetov II. *Molekulyarnaya genetika sporta*. Moscow: Sovetskiy sport; 2009. Chapter IV; p. 109–13. Russian.
 12. Rogozkin VA. [Decipher of human genome and sport]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2001; (6): 60–3. Russian.
 13. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation*. 1997 Aug 5; 96 (3): 741–7.
 14. Tsianos G, Sanders J, Dhamrait S, Humphries S, Grant S, Montgomery H. The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol*. 2004 Jul; 92 (3): 360–2.
 15. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, et al. Human gene for physical performance. *Nature*. 1998 May 21; 393 (6682): 221–2.
 16. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, et al. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet*. 2001 Oct; 9 (10): 797–801.
 17. Patel S, Woods DR, Macleod NJ, Brown A, Patel KR, Montgomery HE, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and the ventilatory response to exertional hypoxia. *Eur Respir J*. 2003 Nov; 22 (5): 755–60.
 18. Zhang X, Wang C, Dai H, Lin Y, Zhang J. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD. *Respirology*. 2008 Sep; 13 (5): 683–8.
 19. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Oct; 87 (4): 1313–6.
 20. Braun A, Kammerer S, Maier E, Böhme E, Roscher AA. Polymorphisms in the gene for the human B2-bradykinin receptor. New tools in assessing a genetic risk for bradykinin-associated diseases. *Immunopharmacology*. 1996 Jun; 33 (1–3): 32–5.
 21. Ostrander EA, Huson HJ, Ostrander GK. Genetics of athletic performance. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2009; 10: 407–29.
 22. Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Current Progress in Sports Genomics. *Adv Clin Chem*. 2015; 70: 247–314.
 23. Brull D, Dhamrait S, Myerson S, Erdmann J, Woods D, World M, et al. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet*. 2001 Oct 6; 358 (9288): 1155–6.