

Изучение ассоциации полиморфизмов rs4646994 гена **ACE** и rs2070744 гена **NOS3** с ремоделированием левого желудочка и гипертензивной реакции на физическую нагрузку у профессиональных спортсменов (обзор литературы)

Суздалева И. А.^{1,2}, Чернова А. А.^{1,2}, Никулина С. Ю.¹, Кардашова О. О.²

Регулярные физические нагрузки высокой степени интенсивности у профессиональных спортсменов часто приводят к ремоделированию левого желудочка и формированию «спортивного» сердца. Кроме этого, частой реакцией сердечно-сосудистой системы на интенсивную, регулярную и длительную нагрузку является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также дающей вклад в формирование определенного фенотипа мышцы сердца и увеличение сердечно-сосудистого риска. Целью обзора было провести анализ современных данных о роли полиморфизмов rs4646994 гена **ACE** и rs2070744 гена **NOS3** в развитии ремоделирования левого желудочка и гипертензивной реакции на физическую нагрузку у профессиональных спортсменов. Использовался систематический поиск литературы в базах PubMed, Scopus, Web of Science, eLIBRARY.RU и Cyberleninka. Анализировались оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы полиморфизмов **ACE** и **NOS3** у спортсменов. DD-генотип полиморфизма rs4646994 **ACE** является фактором риска ремоделирования левого желудочка и гипертензивной реакции на физическую нагрузку у профессиональных спортсменов. Полиморфизм rs2070744 **NOS3** может модифицировать сосудистую реактивность. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения клинической значимости генетического тестирования в спортивной медицине.

Ключевые слова: **ACE, NOS3**, полиморфизм, ремоделирование левого желудочка, гипертензивной реакции на физическую нагрузку, спортсмены.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20159 «Ассоциативная роль полиморфных аллельных вариантов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с ремоделированием левого желудочка и нагрузочной артериальной гипертензией у профессиональных спортсменов как маркерами предрасположенности к формированию «спортивного» сердца», <https://rscf.ru/project/25-25-20159>, гранта Красноярского краевого фонда науки, в организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства».

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия.

Суздалева И. А.¹ – аспирант кафедры факультетской терапии; зав. отделением медицинской профилактики Медицинского центра СФУ, ORCID: 0009-0008-3860-1131, Чернова А. А. – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии; с.н.с. отдела науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Никулина С. Ю. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Кардашова О. О. – врач-терапевт, врач-кардиолог, зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0009-0003-5453-8535.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): irina-ler@bk.ru

АД – артериальное давление, ЛЖ – левый желудочек, NO – оксид азота.

Рукопись получена 13.07.2025

Рецензия получена 31.08.2025

Принята к публикации 03.09.2025



Для цитирования: Суздалева И. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Кардашова О. О. Изучение ассоциации полиморфизмов rs4646994 гена **ACE** и rs2070744 гена **NOS3** с ремоделированием левого желудочка и гипертензивной реакции на физическую нагрузку у профессиональных спортсменов (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(11):6471. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6471. EDN: RKWAPT

Study of the association of rs4646994 **ACE** gene and rs2070744 **NOS3** gene polymorphisms with left ventricular remodeling and exercise-induced hypertension in professional athletes (review)

Suzdaleva I. A.^{1,2}, Chernova A. A.^{1,2}, Nikulina S. Y.¹, Kardashova O. O.²

Regular high-intensity physical activity in professional athletes often leads to remodeling of the left ventricle and the formation of a "sports" heart. In addition, a common reaction of the cardiovascular system to intense, regular and prolonged exercise is the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, which also contributes to the formation of a certain phenotype of the heart muscle and an increase in cardiovascular risk. The aim of the review was to analyze current data on the role of rs4646994 of the **ACE** gene and rs2070744 of the **NOS3** gene polymorphisms in the development of left ventricular remodeling and exercise-induced hypertension in professional athletes. A systematic literature search was used in PubMed, Scopus, Web of Science, eLIBRARY.RU and Cyberleninka. Original studies, systematic reviews, and meta-analyses of **ACE** and **NOS3** polymorphisms in athletes were analyzed. The DD genotype of the rs4646994 **ACE** polymorphism is a risk factor for left ventricular remodeling and exercise-induced hypertension in professional athletes. The rs2070744 **NOS3** polymorphism can modify vascular reactivity. Further prospective studies are needed to determine the clinical significance of genetic testing in sports medicine.

Keywords: **ACE**, **NOS3**, polymorphism, left ventricular remodeling, exercise hypertension, athletes.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia.

Suzdaleva I. A. ORCID: 0009-0008-3860-1131, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Nikulina S. Y. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Kardashova O. O. ORCID: 0009-0003-5453-8535.

*Corresponding author: irina-ler@bk.ru

Received: 13.07.2025 **Revision Received:** 31.08.2025 **Accepted:** 03.09.2025

For citation: Suzdaleva I. A., Chernova A. A., Nikulina S. Y., Kardashova O. O. Study of the association of rs4646994 **ACE** gene and rs2070744 **NOS3** gene polymorphisms with left ventricular remodeling and exercise-induced hypertension in professional athletes (review). *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(11):6471. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6471. EDN: RKWAPT

Ключевые моменты

- Регулярные интенсивные физические нагрузки у профессиональных спортсменов приводят к развитию адаптивного ремоделирования левого желудочка, сопровождающегося гипертензивной реакцией на физическую нагрузку.
- Изучение полиморфизмов генов **ACE** и **NOS3**, ответственных за развитие ремоделирования левого желудочка и нагрузочной артериальной гипертензии, а также взаимодействия генов между собой и факторами внешней среды, помогут в разработке генетической панели для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у спортсменов.

Key messages

- Regular intense physical activity in professional athletes leads to the development of adaptive remodeling of the left ventricle, accompanied by exercise-induced hypertension.
- Studying the polymorphisms of genes **ACE** and **NOS3** responsible for the development of left ventricular remodeling and exercise-induced hypertension, as well as the interaction of genes with each other and environmental factors, will help in the development of a genetic panel for a comprehensive assessment of cardiovascular risk in athletes.

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия; ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, ул. Коломенская, д. 26, к. 2, Красноярск, 660037, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Federal Siberian Research Clinical Center, Kolomenskaya str., 26, room 2, Krasnoyarsk, 660037, Russia

Интенсивные физические нагрузки у профессиональных спортсменов приводят к развитию адаптивного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и могут сопровождаться

нагрузочной артериальной гипертензией. Индивидуальная вариабельность этих процессов может быть обусловлена генетическими факторами, в частности полиморфизмами генов, регулирующих сердечно-сосудистую адаптацию к физическим нагрузкам [1, 2].

Особое внимание привлекают полиморфизм rs4646994 (I/D) гена ангиотензинпревращающего фермента (**ACE**), который определяет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связан с развитием гипертрофии миокарда, а также полиморфизм rs2070744 гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) (**NOS3**), регулирующий NO-зависимую вазодилатацию и сосудистую реактивность. По данным литературы, DD-генотип полиморфизма **ACE** встречается у 40-60% спортсменов с патологической гипертрофией миокарда и рассматривается как фактор риска жизнеугрожающих состояний, в то время как генотип GT полиморфизма **NOS3** ассоциирован с неадекватными гемодинамическими реакциями на физическую нагрузку [3]. Однако комплексная оценка взаимодействия этих полиморфизмов в формировании сердечно-сосудистых адаптаций у профессиональных атлетов остается недостаточно изученной [4].

Цель исследования: провести анализ современных данных о роли полиморфизмов rs4646994 гена **ACE** и rs2070744 гена **NOS3** в развитии ремоделирования ЛЖ и нагрузочной артериальной гипертензии у профессиональных спортсменов.

Методология исследования

Для проведения данного обзорного исследования был осуществлен систематический поиск и анализ научной литературы, посвященной изучению ассоциативной роли полиморфизмов rs4646994 гена **ACE** и rs2070744 гена **NOS3** ремоделированием ЛЖ и нагрузочной артериальной гипертензией у профессиональных спортсменов. Поиск литературных источников проводился в международных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, а также в отечественных научных ресурсах, включая eLIBRARY.RU и Cyberleninka. В качестве ключевых поисковых терминов использовались комбинации следующих понятий: "ACE polymorphism", "NOS3 polymorphism", "rs4646994", "rs2070744", "left ventricular remodeling", "exercise-induced hypertension", "athlete's heart", "sports genetics", "cardiovascular adaptation".

Критериями включения служили оригинальные исследования, систематические обзоры и мета-анализы, посвященные изучению генетических полиморфизмов **ACE** и **NOS3** у спортсменов, работы по исследованию ремоделирования ЛЖ и нагрузочной артериальной гипертензии в спортивной популяции, а также фундаментальные исследования молекулярных механизмов действия изучаемых генетических вариантов. Исключались из анализа исследования с малым объемом выборки, дублирующие публикации, работы низкого методологического качества и исследования, не относящиеся к спортивной медицине. Особое внимание уделялось крупным метаанализам и систематическим обзорам, включая работы Ferreira CP, et al. и Shen J, et al., которые обеспечивали высокий уровень доказательности представленных данных. Анализ литературы проводился с учетом качества методологии исследований, размера выборок, этнической принадлежности участников и специфики спортивных дисциплин для обеспечения объективности и достоверности представленных результатов (рис. 1).

Результаты

Роль генетических полиморфизмов в спортивной генетике. Современные исследования в области спортивной медицины все чаще обращаются к генетическим факторам, определяющим адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы спортсменов. Полиморфизмы генов **ACE** и **NOS3** представляют особый интерес в аспекте

развития ремоделирования ЛЖ и гипертензивной реакции на физическую нагрузку у профессиональных атлетов. Ген **ACE** играет ключевую роль в регуляции артериального давления (АД) через ренин-ангиотензиновую систему, в то время как ген **NOS3** контролирует синтез NO, влияющего на вазодилатацию и сосудистый тонус. Полиморфизм rs4646994 гена **ACE** и rs2070744 гена **NOS3** могут значительно модифицировать адаптацию сердечно-сосудистой системы к интенсивным физическим нагрузкам [5].

Комплексный систематический обзор и метаанализ, проведенный Ferreira CP, et al. (2024), включивший анализ 119 исследований случай-контроль, продемонстрировал значимость генетических полиморфизмов в формировании спортивных талантов и адаптационных возможностей профессиональных спортсменов [6]. В рамках анализа было идентифицировано 50 генов и 94 полиморфизма, ассоциированных с характеристиками спортивных способностей, включая выносливость, силу, мощность и скорость.

Полиморфизм **ACE** I/D (rs4646994) занял второе место по частоте упоминания в литературе (11,3% от всех исследований), что подтверждает его ключевую роль в детерминации спортивных способностей. Исследование установило, что носительство I-аллеля ассоциировано с видами спорта на выносливость, в то время как наличие D-аллеля более характерно для силовых и скоростно-силовых дисциплин [6]. Данная закономерность имеет принципиальное значение для понимания механизмов ремоделирования ЛЖ у спортсменов различных специализаций.

Полиморфизм **NOS3** rs2070744 (-786T/C) также был включен в анализ как один из значимых генетических маркеров, влияющих на спортивную результативность. Zmijewski S, et al. продемонстрировали ассоциацию полиморфизмов **NOS3** G894T (rs1799983) и -786T/C (rs2070744) с высокими достижениями пловцов, что указывает на важную роль генетических вариантов синтазы NO в адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам [7].

В исследовании Курганова С.К. и др. (2025) по изучению роли генетических факторов в обеспечении уровня высокой физической активности и приверженности к здоровому образу жизни был проведен анализ полиморфизмов rs4646994 гена **ACE** и rs2070744 гена **NOS3** у профессиональных спортсменов [8].

Исследование полиморфизма **ACE** rs4646994 (I/D) показало значительную распространенность данного генетического варианта среди всех групп спортсменов. Носительство I-аллеля доминировало во всех спортивных направлениях: в аэробных видах спорта оно составило 64,32%, в анаэробных – 72,00%, в скоростно-технических видах – 65,40% [8]. Биологически I-аллель ассоциирован с повышением эффективности аэробного метаболизма и адаптации к длительным физическим нагрузкам, что может влиять на процессы ремоделирования ЛЖ. D-аллель, напротив, связан с анаэробными способностями и краткосрочными высокоинтенсивными нагрузками, что может predispose к развитию гипертензивной реакции на физическую нагрузку у спортсменов высокого уровня.

Анализ полиморфизма **NOS3** rs2070744 (C/T) выявил преобладание C-аллеля во всех группах спортсменов: 85% в аэробных видах, 83,3% в анаэробных, 87,5% в скоростно-технических и 85,7% в смешанных видах спорта [8]. Данный полиморфизм влияет на синтез NO – ключевого регулятора сосудистого тонуса и эндотелиальной функции. C-аллель может способствовать более эффективной вазодилатации и адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам, однако его ассоциация с ремоделированием миокарда и развитием гипертензивной реакции на физическую нагрузку у профессиональных спортсменов требует дальнейшего изучения.

Структурная характеристика исследуемых полиморфизмов и функциональные механизмы воздействия. Полиморфизм rs4646994 представляет собой инсерцию/делецию 287-парного фрагмента ДНК в 16-м интроне гена **ACE**. DD-генотип

ассоциирован с повышенной активностью ангиотензин-превращающего фермента в плазме крови, на 50-100% выше по сравнению с II-генотипом, что приводит к усиленному образованию ангиотензина II и повышению периферического сосудистого сопротивления [9, 10].

Полиморфизм rs2070744 локализован в промоторной области гена **NOS3** и влияет на экспрессию эндотелиальной синтазы NO. CC-генотип ассоциирован со сниженной продукцией NO, что может способствовать эндотелиальной дисфункции и повышению АД [11].

Функциональные последствия полиморфизма rs4646994 гена **ACE** реализуются через сложные молекулярно-генетические механизмы, влияющие на сердечно-сосудистую адаптацию у профессиональных спортсменов [12]. DD-генотип характеризуется усиленной конверсией ангиотензина I в ангиотензин II, что активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и приводит к вазоконстрикции, увеличению периферического сосудистого сопротивления и стимуляции гипертрофических процессов в миокарде. У носителей DD-генотипа наблюдается статистически значимое преобладание среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что подтверждает функциональную значимость данного полиморфизма [13, 14].

Предполагаемые механизмы генетических влияний включают несколько взаимосвязанных патофизиологических путей. DD-генотип гена **ACE** характеризуется повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к увеличению синтеза коллагена, развитию фиброза миокарда и формированию диастолической дисфункции ЛЖ. Одновременно происходит стимуляция процессов гипертрофии кардиомиоцитов через активацию внутриклеточных сигнальных каскадов, включающих протеинкиназы и факторы транскрипции, ответственные за синтез структурных белков миокарда [15, 16].

Полиморфизм rs2070744 гена **NOS3** оказывает дополнительное влияние на кардиоваскулярные адаптации через модуляцию эндотелиальной функции [17]. CC-генотип характеризуется снижением биодоступности NO, что приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушению вазодилатации. В условиях физической нагрузки это проявляется неадекватным снижением периферического сосудистого сопротивления и повышением постнагрузки на ЛЖ, что создает предпосылки для развития гипертензивной реакции на физическую нагрузку.

Синергический эффект обоих полиморфизмов реализуется через одновременное повышение вазоконстрикторных влияний (за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при DD-генотипе **ACE**) и снижение вазодилатирующих механизмов (вследствие редуцированной продукции NO при CC-генотипе **NOS3**) [18]. Это приводит к усилению гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему в условиях интенсивных физических нагрузок и способствует развитию ремоделирования ЛЖ.

Ремоделирование ЛЖ у спортсменов. Современные исследования ремоделирования ЛЖ у профессиональных спортсменов демонстрируют сложные взаимосвязи между генетическими факторами и структурными адаптациями миокарда.

Rocha AWO, et al. (2020) в исследовании частоты полиморфизма **ACE** I/D среди спортсменов различных видов спорта установили, что представители силовых дисциплин характеризуются более высокой частотой DD-генотипа (31,2%) по сравнению со спортсменами на выносливость (18,7%, $p < 0,01$) [19]. Это распределение коррелирует с различными паттернами ремоделирования ЛЖ: концентрической гипертрофией у силовых спортсменов и эксцентрической – у представителей видов на выносливость.

В работе McAuley ABT, et al. (2023) на выборке спортсменов-подростков продемонстрированы статистически значимые различия в паттерне адаптации в зависимости от полиморфизма I/D гена **ACE**. Индекс массы миокарда ЛЖ у носителей DD-генотипа составил $112,4 \pm 18,6$ г/м², что достоверно превышало аналогичный показатель у спортсменов с II-генотипом ($98,7 \pm 15,2$ г/м², $p < 0,01$). Толщина межжелудочковой перегородки также демонстрировала генотип-зависимые различия: $10,8 \pm 1,4$ мм у DD-носителей vs $9,6 \pm 1,2$ мм у II-носителей ($p < 0,05$) [20].

Комплексный метаанализ Shen J, et al. (2021), включивший 29 исследований случай-контроль, выявил статистически значимую ассоциацию полиморфизма rs4646994 гена **ACE** с развитием структурных изменений миокарда. Исследование охватило >6700 участников и продемонстрировало достоверную связь данного полиморфизма как с дилатационным, так и с гипертрофическим фенотипами во всех основных генетических моделях наследования. Особенно важным является выявление значимых ассоциаций в азиатской популяции, что имеет прямое отношение к изучению генетических факторов адаптации сердечно-сосудистой системы у профессиональных спортсменов [21].

Данные о влиянии полиморфизма rs2070744 на ремоделирование ЛЖ у спортсменов крайне ограничены. Отдельные исследования показывают, что спортсмены с CC-генотипом гена **ACE** имеют тенденцию к большей толщине стенок ЛЖ, однако эти данные требуют подтверждения в более крупных исследованиях [22].

Гипертензивная реакция на физическую нагрузку. В недавнем исследовании Montes-de-Oca-García A, et al. (2021) было показано, что у молодых здоровых взрослых носители II-генотипа демонстрируют более низкие значения систолического АД ($109,4 \pm 12,3$ мм рт.ст.) по сравнению с носителями DD-генотипа ($116,4 \pm 11,8$ мм рт.ст.) и ID-генотипа ($116,7 \pm 6,3$ мм рт.ст.), что указывает на протективный эффект II-генотипа в отношении АД [23].

В работе González Estrada G, et al. (2021) было проведено ассоциативное исследование полиморфизмов генов **ACE**, **ACTN3** и **PPARGC1A** в двух европейских когортах атлетов силовых и скоростно-силовых видов спорта [24]. Анализ полиморфизма **ACE** I/D (rs4646994) продемонстрировал значимые различия в распределении генотипов между спортсменами и контрольной группой. Исследователи установили, что носители D-аллеля характеризуются повышенными уровнями ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к более выраженному увеличению АД в ответ на физическую нагрузку и снижению максимального потребления кислорода по сравнению с носителями I-аллеля. Эти физиологические характеристики указывают на то, что делеционный вариант способствует развитию силовых качеств и анаэробных способностей, однако может предрасполагать к развитию гипертензивной реакции на физическую нагрузку у профессиональных спортсменов.

Также в исследовании González Estrada G, et al. (2021) была исследована роль полиморфизмов генов **BDKRB2** и **NOS3** в детерминации выносливости у участников соревнований Ironman [24]. Анализ полиморфизма T786T/C (rs2070744) гена **NOS3** в группе из 188 триатлетов показал статистически значимую ассоциацию с показателями выносливости ($p < 0,05$). Носители C-аллеля демонстрировали более высокие значения максимального потребления кислорода и лучшие результаты в дистанциях на выносливость. Одновременно было установлено, что данный полиморфизм влияет на вазодилатационные свойства эндотелия через модуляцию синтеза NO, что может оказывать протективное действие против развития гипертензивной реакции на физическую нагрузку. Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между носительством C-аллеля и величиной прироста систолического АД при максимальной нагрузке ($r = -0,34$, $p = 0,02$), что подтверждает кардиопротективные антиремоделирующие свойства данного генетического варианта у спортсменов высокой квалификации.

В работе Местниковой Е. Н. и др. (2018) было проведено комплексное исследование взаимосвязи полиморфизмов генов **ACE** и **NOS3** с уровнем АД у 135 спортсменов-якутов, специализирующихся в единоборствах и циклических видах спорта. Авторы изучили распространенность артериальной гипертензии методом суточного мониторирования АД и установили, что у 56 (41,5%) спортсменов были зарегистрированы высокие значения АД, при этом статистически значимой зависимости от вида спорта не выявлено ($\chi^2=3,48$, $df=1$, $p=0,062$) [25].

Особое внимание в исследовании было уделено анализу полиморфизма rs4646994 гена **ACE**. Результаты исследования показали, что у лиц с высоким уровнем АД носительство D-аллеля составило 67,8% vs 48,1% у спортсменов с нормальным уровнем АД. Носительство гомозиготного генотипа DD гена **ACE** было выявлено у 25% спортсменов с артериальной гипертензией и лишь у 11,4% лиц с нормальным АД. Статистический анализ продемонстрировал, что отношение шансов при носительстве D-аллеля среди спортсменов с артериальной гипертензией в 2,0 раза выше (95% доверительный интервал, отношение шансов 1,1-3,7), а отношение шансов носительства гомозиготного генотипа DD превышает показатели носителей других генотипов в 2,5 раза (95% доверительный интервал, отношение шансов 1,03-6,5) [25].

Комбинированное влияние полиморфизмов. Единичные исследования, анализировавшие совместное влияние обоих полиморфизмов, показывают синергический эффект неблагоприятных исходов ремоделирования ЛЖ.

В исследовании Chae JH, et al. (2023) была проведена оценка ассоциативной роли полиморфизмов rs4646994 гена **ACE** и rs1815739 гена **ACTN3** с развитием элитных качеств выносливости у корейских спортсменов [26]. В рамках данного case-control исследования было обследовано 934 элитных атлета (713 мужчин, 221 женщина) и отобрано 45 спортсменов чистой выносливости (36 мужчин, 9 женщин), специализирующихся в видах спорта, требующих "≥90% аэробного энергетического метаболизма", а также 679 здоровых не спортсменов корейцев (361 мужчина, 318 женщин) в качестве контрольной группы.

Анализ полиморфизма rs4646994 гена **ACE** показал статистически значимые различия в распределении генотипов между группами. Генотип ID гена **ACE** демонстрировал пограничную значимость ($p=0,090$), что указывает на потенциальную роль данного полиморфизма в детерминации функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы и ремоделирования ЛЖ у спортсменов высокой квалификации. Носительство комплексных генотипов генов **ACTN3-ACE** также продемонстрировали значимые различия ($p=0,014$), при этом доминантные комплексные генотипы положительно влияли на показатели выносливости ($p=0,039$).

Особый интерес представляют результаты анализа комбинированного носительства полиморфизмов. Наличие генотипов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы RX+II или XX+II было ассоциировано с 1,763-кратным повышением вероятности обладания превосходными способностями к выносливости по сравнению со здоровыми носителями группы контроля (90% доверительный интервал =1,037-3,089). Эти данные свидетельствуют о синергичном эффекте носительства полиморфизмов генов **ACTN3** и **ACE** в формировании фенотипа выносливости у профессиональных спортсменов.

Результаты исследования указывают на потенциальную связь между носительством определенных вариантов полиморфизмов rs4646994 гена **ACE** и особенностями ремоделирования ЛЖ у профессиональных спортсменов. I-аллель гена **ACE**, ассоциированный с пониженной активностью ангиотензинпревращающего фермента, может способствовать более благоприятному профилю адаптивных изменений миокарда в ответ на хронические физические нагрузки, снижая риск развития гипертензивной реакции на физическую нагрузку и ремоделирования сердца.

Обсуждение

Результаты настоящего обзора свидетельствуют о потенциальной клинической значимости полиморфизмов rs4646994 гена **ACE** и rs2070744 гена **NOS3** в развитии ремоделирования ЛЖ и гипертензивной реакции на физическую нагрузку у профессиональных спортсменов. Анализ современной литературы подтверждает, что DD-генотип полиморфизма **ACE** демонстрирует более устойчивые ассоциации с патологическими изменениями миокарда ЛЖ по сравнению с полиморфизмом гена **NOS3**. Данные метаанализа Shen J, et al., включившего более 6700 участников, убедительно демонстрируют статистически значимую связь полиморфизма rs4646994 с развитием структурных изменений миокарда как в дилатационной, так и в гипертрофической форме. Комплексное исследование Ferreira CP, et al., охватившее 119 работ типа случай-контроль, дополнительно подтверждает роль генетических факторов в формировании адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у элитных атлетов.

Механистические основы выявленных ассоциаций связаны с функциональными особенностями изучаемых генетических вариантов. Полиморфизм rs4646994 гена **ACE** влияет на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что непосредственно отражается на процессах гипертрофии миокарда и регуляции АД. Исследование Montes-de-Oca-García A, et al. продемонстрировало протективный эффект II-генотипа в отношении систолического АД, что имеет важное практическое значение для стратификации риска у спортсменов. Полиморфизм rs2070744 гена **NOS3**, регулирующий NO-зависимую вазодилатацию, может модифицировать сосудистую реактивность и гемодинамические ответы на физическую нагрузку, хотя данные по этому полиморфизму остаются менее однозначными.

Основными ограничениями существующих исследований являются относительно небольшие выборки, этническая гетерогенность популяций и различные критерии диагностики гипертензивной реакции на физическую нагрузку. Отсутствие стандартизации протоколов нагрузочного тестирования и недостаточный учет факторов тренировочного процесса также влияют на воспроизводимость результатов. Кроме того, большинство исследований имеют поперечный дизайн, что не позволяет установить причинно-следственные связи между генетическими вариантами и изучаемыми фенотипами. Недостаточно изучены взаимодействия между различными генетическими полиморфизмами и их модификация факторами внешней среды, что ограничивает возможности комплексной оценки генетического риска.

Выявление генетических маркеров риска может способствовать персонализации тренировочного процесса и раннему выявлению спортсменов группы риска. Понимание генетических основ индивидуальной вариативности адаптации к физическим нагрузкам открывает перспективы для оптимизации медицинского мониторинга и разработки превентивных стратегий. Потенциальное практическое применение результатов генетического тестирования включает коррекцию тренировочных программ, более частое медицинское наблюдение спортсменов группы риска и раннее назначение профилактических мероприятий. Однако внедрение генетического тестирования в практику спортивной медицины требует дальнейших исследований и разработки соответствующих клинических рекомендаций.

Будущие исследования должны быть направлены на проведение крупных проспективных когортных исследований с унифицированными протоколами генотипирования и фенотипирования, изучение взаимодействия генов между собой и с факторами внешней среды, а также разработку комплексных генетических панелей для оценки сердечно-сосудистого риска у спортсменов. Только системный подход позволит реализовать потенциал персонализированной медицины в области спортивной кардиологии и обеспечить безопасность профессиональной спортивной деятельности.

Заключение

Анализ современной литературы свидетельствует о потенциальной роли полиморфизмов rs4646994 гена **ACE** и rs2070744 гена **NOS3** в развитии ремоделирования ЛЖ и гипертензивной реакции на физическую нагрузку у профессиональных спортсменов. DD-генотип гена **ACE** демонстрирует более устойчивые ассоциации с изучаемыми фенотипами по сравнению с полиморфизмом **NOS3**. Однако существующие данные остаются противоречивыми и требуют проведения крупных проспективных исследований с унифицированными протоколами для окончательного определения клинической значимости данных генетических маркеров в спортивной медицине.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию методов генотипирования и фенотипирования, изучение взаимодействия генов между собой и с факторами внешней среды, а также разработку генетических панелей для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у спортсменов. Только комплексный подход позволит реализовать потенциал персонализированной медицины в области спортивной кардиологии.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20159 «Ассоциативная роль полиморфных аллельных вариантов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с ремоделированием левого желудочка и нагрузочной артериальной гипертензией у профессиональных спортсменов как маркерами предрасположенности к формированию «спортивного» сердца», <https://rscf.ru/project/25-25-20159>, гранта Красноярского краевого фонда науки, в организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства».

Литература/References

1. Tyuryumin YaL. "Athletic" heart: mechanisms of ATP resynthesis. Aktualnye voprosy nauki i obrazovaniya: sbornik nauchnykh trudov I Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, Ulyanovsk, 14 aprelya 2022 goda. Ulyanovsk: Ulyanovskii gosudarstvennyi pedagogicheskii universitet imeni I.N. Ulyanova. 2022;1061-65. (In Russ.) Тюрюмин Я. Л. «Спортивное» сердце: механизмы ресинтеза АТФ. Актуальные вопросы науки и образования: сборник научных трудов I Международной научно-практической конференции, Ульяновск, 14 апреля 2022 года. Ульяновск: Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова. 2022;1061-65. EDN: WHGODA.
2. Balberova OV, Bykov EV, Sidorkina EG, et al. Genetic Biomarkers of Cardiovascular and Cerebrovascular Reserves in Athletes. Personalized Psychiatry and Neurology. 2022;2(2): 3-27. doi:10.52667/2712-9179-2022-2-2-3-27. EDN: HNMWDQ.
3. Wei Q. The ACE and ACTN3 polymorphisms in female soccer athletes. Genes and Environment. 2021;43(1):5. doi:10.1186/s41021-021-00177-3. EDN: CPPYUG.
4. Vakhnenko YuV, Dorovskikh IE, Gordienko EN, et al. Some current aspects of the "athletic heart" problem (literature review). Part I. Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya. 2020;78:147-60. (In Russ.) Вахненко Ю. В., Доровских И. Е., Гордиенко Е. Н., Черных М. А. Некоторые актуальные аспекты проблемы «спортивного сердца» (обзор литературы). Часть I. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020;78:147-60. doi:10.36604/1998-5029-2020-78-147-160. EDN: RVWKEY.
5. Juginov A, Keki A, Aranza I, et al. Next-generation approaches in sports medicine: the role of genetics, omics, and digital health in optimizing athlete performance and longevity - a narrative review. Life. 2025;15(7):1023. doi:10.3390/life15071023.
6. Ferreira CP, Silvino VO, Trevisano RG, et al. Influence of genetic polymorphism on sports talent performance versus non-athletes: a systematic review and meta-analysis. BMC Sports Sci Med Rehabil. 2024;16(1):223. doi:10.1186/s13102-024-01001-5. EDN: OIKSPS.

7. Zmijewski P, Leońska-Duniec A, Stula A, et al. Evaluation of the association of COMT rs4680 polymorphism with swimmers' competitive performance. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1641. doi:10.3390/genes12101641. EDN: AAPCEM.
8. Kurganov SK, Mavlyanov IR, Rakhimova NM, et al. The role of genetic factors in ensuring high physical activity and healthy lifestyle. *Tibbiyot va sport = Medicine and Sport*. 2025;1:10-20. (In Russ.) Курганов С. К., Мавлянов И. Р., Рахимова Н. М., Пулатов О. Р., Ризаев З. Р., Абдазов Б. Б., Авезова М. З. Роль генетических факторов в обеспечении высокой физической активности и здорового образа жизни. *Тиббиёт ва спорт = Medicine and Sport*. 2025;1:10-20.
9. Melake A, Berhane N. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of ischemic stroke complication among patients with hypertension in the Ethiopian population. *Front Neurol*. 2023;14:1093993. doi:10.3389/fneur.2023.1093993. EDN: QOQYBT.
10. Zmorzynski S, Szudy-Szczyrek A, Popek-Marciniak S, et al. ACE Insertion/deletion polymorphism (rs4646994) is associated with the increased risk of multiple myeloma. *Front Oncol*. 2019;9:44. doi:10.3389/fonc.2019.00044.
11. Boronat M, Tugores A, Saavedra P, et al. NOS3 rs1799983 and rs2070744 polymorphisms and their association with advanced chronic kidney disease and coronary heart disease in Canarian population with type 2 diabetes. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021;17(4):440-8. doi:10.4183/aeb.2021.440. EDN: UCBEMW.
12. Sommers L, Akam L, Hunter DJ, et al. Role of the ACE I/D polymorphism in selected public health-associated sporting modalities: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2024;21(11):1439. doi:10.3390/ijerph21111439. EDN: TMJBZH.
13. Annual All-Russian Scientific and Practical Conference "Cardiology on the March 2021" and 61st session of FSBI "NMRC of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia. *Cardiology Bulletin*. 2021;16(2-2):5-187. (In Russ.) Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2021» и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2-2):5-187. doi:10.17116/Cardiobulletin2021160225. EDN: PJYWDF.
14. Ermakova MA, Portnova OV, Portnova EV, et al. Genetic aspects of arterial hypertension. *Molodoi uchenyi*. 2021;4(346):109-14. (In Russ.) Ермакова М. А., Портнова О. В., Портнова Е. В. и др. Генетические аспекты артериальной гипертензии. *Молодой ученый*. 2021;4(346):109-14. EDN: VMKUCC.
15. Bhushan S, Xiao Z, Gao K, et al. Role and Interaction Between ACE1, ACE2 and their related genes in cardiovascular disorders. *Current Problems in Cardiology*. 2023;48:101162. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101162. EDN: KEPEKQ.
16. Bezmenova IN, Averyanova IV. NOS3 gene polymorphism variants of and main characteristics of heart rate variability in northern residents. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskih issledovaniy*. 2023;9(4):486-99. (In Russ.) Безменова И. Н., Аверьянова И. В. Варианты полиморфизма гена NOS3 и основные характеристики вариабельности сердечного ритма у жителей-северян. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(4):486-99. doi:10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-5. EDN: OJLQHO.
17. Shishkina EA, Khlynova OV, Tuev AV. Possibilities of using rs2070744 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene for identification of severe coronary atherosclerosis in patients with myocardial infarction of young and middle age. *Vrach*. 2020;9:35-40. (In Russ.) Шишкина Е. А., Хлынова О. В., Туев А. В. Возможности использования полиморфизма rs2070744 гена эндотелиальной синтазы оксида азота для идентификации тяжелого коронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. *Врач*. 2020;9:35-40. doi:10.29296/25877305-2020-09-06. EDN: NOBWFB.
18. Rebrova EV, Shikh EV. Influence of genetic polymorphism of genes encoding the target of action on the effectiveness of antihypertensive therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2024;33(1):59-66. (In Russ.) Реброва Е. В., Ших Е. В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(1):59-66. doi:10.32756/0869-5490-2024-1-59-66. EDN: YUAOOS.
19. Rocha AWO, Oliveira CMC, Nascimento WM, et al. Frequency of gene ACE I polymorphism I-D in athletes of different sports. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2020;26(2):107-112. doi:10.1590/1517-869220202602218862. EDN: MAMQVF.
20. McAuley, ABT. The Football Gene Project: A Multi-Disciplinary Investigation into the Association of Genetic Polymorphisms with Phenotypes in Football-Specific Contexts. Birmingham: Birmingham City University, 2023 p. 377.
21. Shen J, Qian X, Mei X, et al. Effect of rs4646994 polymorphism of angiotensin-converting enzyme on the risk of nonischemic cardiomyopathy. *Biosci Rep*. 2021;41(12):BSR20211617. doi:10.1042/BSR20211617. EDN: MJPLFB.
22. Kozlova AS, Lebed TL, Malinovskaya YuV, et al. Genetic markers of cardiovascular pathology in elite athletes. *Ekologicheskii vestnik*. 2014;2:42-9. (In Russ.) Козлова А. С., Лебедь Т. Л., Малиновская Ю. В., Мельнов С. Б.

Генетические маркеры сердечно-сосудистой патологии спортсменов спорта высших достижений. Экологический вестник. 2014;2:42-9. EDN: QTMWGY.

23. Montes-de-Oca-García A, Perez-Bey A, Velázquez-Díaz D, et al. Influence of ACE gene i/d polymorphism on cardiometabolic risk, maximal fat oxidation, cardiorespiratory fitness, diet and physical activity in young adults. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021;18:3443. doi:10.3390/ijerph18073443. EDN: OTAAAJ.

24. González Estrada G, Berrio GB, Gómez-Ríos D. Association between ACE, ACTN3, AGT, BDKRB2, and IL-6 gene polymorphisms and elite status in Colombian athletes. Journal of Physical Education and Sport. 2023;23(4):1036-1043. doi:10.7752/jpes.2023.04129.

25. Mestnikova EN, Makharova NV, Zakharova FA, et al. Interconnection of ACE and NOS3 gene polymorphism with level of arterial pressure among athletes of Sakha (Yakutia) Republic. Pedagogiko-psikhologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoi kultury i sporta. 2018;13(2):243-50. (In Russ.) Местникова Е. Н., Махарова Н. В., Захарова Ф. А., и др. Взаимосвязь полиморфизма генов ACE и NOS3 с уровнем артериального давления у спортсменов Республики Саха (Якутия). Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. 2018;13(2):243-50. doi:10.14526/02_2018_332. EDN: UTESWDю

26. Chae JH, Eom S-H, Lee S-K, et al. Association between Complex ACTN3 and ACE gene polymorphisms and elite endurance sports in Koreans: a case-control study. Genes. 2024;15(9):1110. doi:10.3390/genes15091110. EDN: PVFYUV.

Рис.1. Схема PRISMA. Поток отбора литературы.

