

ISSN 2518-1629 (Online),
ISSN 2224-5308 (Print)

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
Өсімдіктердің биологиясы және биотехнологиясы институтының

Х А Б А Р Л А Р Ы

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
Института биологии и биотехнологии растений

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
of the Institute of Plant Biology and Biotechnology

**БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА
СЕРИЯСЫ**



СЕРИЯ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ



SERIES

OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

6 (318)

**ҚАРАША – ЖЕЛТОҚСАН 2016 ж.
НОЯБРЬ – ДЕКАБРЬ 2016 г.
NOVEMBER – DECEMBER 2016**

**1963 ЖЫЛДЫҢ ҚАҢТАР АЙЫНАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ИЗДАЕТСЯ С ЯНВАРЯ 1963 ГОДА
PUBLISHED SINCE JANUARY 1963**

**ЖЫЛЫНА 6 РЕТ ШЫҒАДЫ
ВЫХОДИТ 6 РАЗ В ГОД
PUBLISHED 6 TIMES A YEAR**

АЛМАТЫ, ҚР ҰҒА
АЛМАТЫ, НАН РК
ALMATY, NAS RK

Б а с р е д а к т о р

ҚР ҰҒА академигі, м. ғ. д., проф.

Ж. А. Арзықұлов

Абжанов Архат проф. (Бостон, АҚШ),
Абелев С.К. проф. (Мәскеу, Ресей),
Айтқожина Н.А. проф., академик (Қазақстан)
Ақшулаков С.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Алшынбаев М.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Березин В.Э., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Бисенбаев А.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Бишимбаева Н.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Ботабекова Т.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Жамбакин К.Ж. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан), бас ред. орынбасары
Ishchenko Alexander, prof. (Villejuif, France)
Қайдарова Д.Р. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Күзденбаева Р.С. проф., академик (Қазақстан)
Лось Д.А. prof. (Мәскеу, Ресей)
Lunefeld Bruno prof. (Израиль)
Миербеков Е.М. проф. (Қазақстан)
Муминов Т.А. проф., академик (Қазақстан)
Purton Saul prof. (London, UK)
Рахыпбеков Т.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Сапарбаев Мұрат проф. (Париж, Франция)
Сарбассов Дос проф. (Хьюстон, АҚШ)

«ҚР ҰҒА Хабарлары. Биология және медициналық сериясы».

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Меншіктенуші: «Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы» РҚБ (Алматы қ.)

Қазақстан республикасының Мәдениет пен ақпарат министрлігінің Ақпарат және мұрағат комитетінде
01.06.2006 ж. берілген №5546-Ж мерзімдік басылым тіркеуіне қойылу туралы куәлік

Мерзімділігі: жылына 6 рет.

Тиражы: 300 дана.

Редакцияның мекенжайы: 050010, Алматы қ., Шевченко көш., 28, 219 бөл., 220, тел.: 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz / biological-medical.kz

© Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы, 2016

Типографияның мекенжайы: «Аруна» ЖК, Алматы қ., Муратбаева көш., 75.

Г л а в н ы й р е д а к т о р
академик НАН РК, д.м.н., проф.

Ж. А. Арзыкулов

Абжанов Архат проф. (Бостон, США),
Абелев С.К. проф. (Москва, Россия),
Айтхожина Н.А. проф., академик (Казахстан)
Акшулаков С.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Алчинбаев М.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Березин В.Э., проф., чл.-корр. (Казахстан)
Бисенбаев А.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Бишимбаева Н.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Ботабекова Т.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Жамбакин К.Ж. проф., чл.-корр. (Казахстан), зам. гл. ред.
Ishchenko Alexander prof. (Villejuif, France)
Кайдарова Д.Р. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Кузденбаева Р.С. проф., академик (Казахстан)
Лось Д.А. prof. (Москва, Россия)
Lunenfeld Bruno prof. (Израиль)
Миербеков Е.М. проф. (Казахстан)
Муминов Т.А. проф., академик (Казахстан)
Purton Saul prof. (London, UK)
Рахыпбеков Т.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Сапарбаев Мурат проф. (Париж, Франция)
Сарбассов Дос проф. (Хьюстон, США)

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская».

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Собственник: РОО «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов
Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5546-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год

Тираж: 300 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28, ком. 219, 220, тел. 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2016

Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75

Editor in chief

academician of NAS RK, doctor of medical science, professor

Zh. A. Arzykulov

Abzhanov Arkhat prof. (Boston, USA),
Abelev S.K. prof. (Moscow, Russia),
Aitkhozhina N.A. prof., academician (Kazakhstan)
Akshulakov S.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Alchinbayev M.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Berezin V.Ye., prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bisenbayev A.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bishimbayeva N.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Botabekova T.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Zhambakin K.Zh. prof., corr. member. (Kazakhstan), deputy editor in chief
Ishchenko Alexander, prof. (Villejuif, France)
Kaydarova D.R. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Kuzdenbayeva R.S. prof., academician (Kazakhstan)
Los D.A. prof. (Moscow, Russia)
Lunefeld Bruno prof. (Israel)
Miyerbekov Ye.M. prof. (Kazakhstan)
Muminov T.A. prof., academician (Kazakhstan)
Purton Saul prof. (London, UK)
Rakhypbekov T.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Saparbayev Murat prof. (Paris, France)
Sarbassov Dos, prof. (Houston, USA)

News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of information and archives of the Ministry of culture and information of the Republic of Kazakhstan N 5546-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 300 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of. 219, 220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,

<http://nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz>

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2016

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 6, Number 318 (2016), 66 – 73

S. S. Murzataeva¹, A. V. Perfilyeva¹, K. B. Jantaeva¹, L. A. Skvortsova¹, Nurzhibek¹,
S. A. Kasimuratova¹, N. K. Altynova¹, L. Z. Kuon², E. M. Khussainova¹,
B. O. Bekmanov¹, L. B. Dzhanugurova¹

¹"Institute of General Genetics and Cytology" SC MES RK, Almaty, Kazakhstan,

²"Republican special boarding school-college of Olympic reserve named after Karken Akhmetov",
Almaty, Kazakhstan

ACE AND NOS3 GENE POLYMORPHISMS AS MARKERS FOR SPORT QUALITIES DETERMINATION

Abstract. In this study, we carried out the molecular genetic analysis of the association of polymorphisms 4a/b *NOS3* and I/D *ACE* with the development of sports skills and the establishment of the risk of occupational pathologies on the basis of molecular epidemiological studies of cohorts of athletes and non-athletes of Kazakhstan. It is shown that with the sports achievements the most associated are heterozygous genotype of *NOS3* gene – 4a/b (OR = 2,49, speed, strength, coordination ability and endurance to prolonged physical activity); homozygous genotype 287I / I *ACE* gene (OR = 1,53, athletic endurance to hypoxia at high altitude resistance); heterozygous genotype 287I / D *ACE* gene (OR = 1,35, endurance, strength, speed).

Keywords: sports selection, molecular genetic markers, polymorphisms of genes.

УДК 577.2: 796/799

С. С. Мурзатаева¹, А. В. Перфильева¹, К. Б. Джантаева¹, Л. А. Скворцова¹, Нуржибек¹,
С. А. Касимуратова¹, Н. К. Алтынова¹, Л. З. Куон², Э. М. Хусайнова¹,
Б. О. Бекманов¹, Л. Б. Жансугурова¹

¹«Институт общей генетики и цитологии» КН МОН РК, Алматы, Казахстан,

²«Республиканская специализированная школа-интернат-колледж олимпийского резерва
им. Каркена Ахметова», Алматы, Казахстан

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ NOS3 И ACE В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПОРТИВНЫХ КАЧЕСТВ

Аннотация. В работе проведен молекулярно-генетический анализ ассоциации полиморфизмов 4a/b *NOS3* и I/D *ACE* с развитием спортивных качеств и установление риска развития профессиональных патологий на основе молекулярно-эпидемиологического исследования когорт спортсменов и неспортсменов Казахстана. Показано, что со спортивными достижениями наиболее ассоциированы: гетерозиготный генотип гена *NOS3* – 4a/b (OR=2,49, быстрота, сила, координационные способности и выносливость к длительным физическим нагрузкам); гомозиготный генотип 287I/I гена *ACE* (OR=1,53, спортивная выносливость, устойчивость к гипоксии в условиях высокогорья); гетерозиготный генотип 287I/D гена *ACE* (OR=1,35, выносливость, сила, быстрота).

Ключевые слова: спортивный отбор, молекулярно-генетические маркеры, полиморфизмы генов.

Выход Казахстана на международную спортивную арену и жесткая конкуренция во всех видах спорта требуют новых подходов к развитию физической культуры и спорта.

В настоящее время рост спортивных достижений в большинстве видов спорта невозможен без тщательных научных исследований, которые ориентированы на главные проблемы современного спорта и отвечают на вопросы: что лимитирует уровень достижений в избранном виде спорта; какие средства и методы тренировки оказывают наибольшее воздействие; как лучше всего построить тренировку, чтобы достичь наибольшего прироста спортивного результата; как можно корректировать и видоизменить воздействие традиционных тренировочных средств за счет применения дополнительных диетических, фармакологических, физиотерапевтических средств.

Одним из самых перспективных направлений в этой области является спортивная генетика, которая занимается определением генетической предрасположенности к проявлению физических качеств человека.

Известно, что успех в любой деятельности человека, в том числе и спортивной, на 75-80% зависит от его генотипа, и лишь 15-20 % успеха дают воспитание, обучение, тренировки и все другие средовые факторы [1]. Изучение наследственных факторов спортсмена позволяет провести спортивный отбор наиболее перспективных по наследственным качествам кандидатов, индивидуализировать тренировочный процесс, дать рекомендации по выбору спортивного профиля, комбинации физических нагрузок, определить характер необходимого медицинского наблюдения, особенности диеты. Таким образом, удается повысить результативность самого спортсмена и спорта в целом.

В основе спортивной генетики лежит изучение влияния полиморфизма генов в развитии спортивных качеств. В настоящее время выявлены более 200 полиморфных генов кандидатов, ассоциированных с активной физической деятельностью и формированием патологий, связанных со спортом. Одними из них являются гены *NOS3* и *ACE*.

Ген *NOS3* локализован в 7 хромосоме, состоит из 26 экзонов и кодирует эндотелиальную синтазу окиси азота, функцией которого является выработка оксида азота. В результате синтеза оксида азота в организме человека протекают такие важные процессы, как расслабление гладкой мускулатуры, потребление глюкозы во время нагрузок, передача нервных импульсов, снижение адгезии тромбоцитов. Одним из наиболее изучаемых в спортивной генетике является полиморфизм в интроне 4 гена *NOS3*, относящийся к тандемным повторам. Этот полиморфизм представлен двумя аллелями: 4a состоит из 4 повторяющихся фрагментов, 4b из 5 повторяющихся фрагментов. Генотип а/а связан с нарушением экспрессии гена *NOS3*, что приводит к уменьшению выработки NO.

Ген *ACE* локализован в 23 локусе 17-й хромосомы и состоит из 26 экзонов. Продукт гена – ангиотензин превращающего фермент играет важную роль в регуляции кровяного давления, поддержании водно-солевого гомеостаза, баланса электролитов, также он катализирует образование вазоконстриктора ангиотензина II и разрушение вазодилатора брадикинина. Наиболее изученным и значимым полиморфизмом *ACE* гена является полиморфизм инсерция/делеция (I/D) в 16 интроне. Вставка размером 287 п.н. состоит из Alu-повторов. Наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким содержанием *ACE* фермента и более высокой активностью тканевого фермента.

Установление ассоциаций данных полиморфизмов с предрасположенностью к выполнению физических упражнений различной длительности и интенсивности, а также с фенотипами, значимыми в условиях спортивной деятельности, может позволить разработать систему критериев прогностической оценки физических способностей человека и снизить травматизм. В настоящее время подобных исследований в Казахстане не проводилось. Новизна этой работы, а также необходимость роста спортивных показателей в стране определяют актуальность таких исследований.

В связи с вышесказанным, целью настоящей работы было изучение роли полиморфизмов 4a/b *NOS3* и I/D *ACE* в развитии спортивных качеств и установление риска развития профессиональных патологий на основе молекулярно-эпидемиологического исследования когорт спортсменов и неспортсменов.

Материалы и методы исследования. Работа была выполнена на базе лаборатории Молекулярной генетики РГП «Институт общей генетики и цитологии» КН МОН РК (г. Алматы). Для проведения исследования была достигнута договоренность с «Республиканской специализированной школой – интернат – колледж олимпийского резерва имени Каркена Ахметова» о сборе биообразцов для молекулярно-генетического исследования. Таким образом, была сформирована

опытная группа, состоящая из 60 спортсменов высокого уровня (спортсмены олимпийского резерва, кандидаты и мастера спорта). Контрольная группа из 30 человек была сформирована на основе анализа анкетных данных спортсменов на базе лицея № 134 и студентов, обучающихся в КазНУ им. аль-Фараби. В исследование были включены возрастные группы с 1995 по 2003 года рождения. Участие в данном исследовании было добровольное, все участники вместе с родителями/ближайшими родственниками были ознакомлены с основными правилами для участия в исследовании, заполнили анкеты и подписали информированные согласия об участии в исследовании. На каждого исследуемого была составлена анкета и в последующем отобрана венозная кровь в объеме 5 мл.

Выделение ДНК. ДНК из образцов периферической крови и ткани выделяли с использованием набора для быстрого выделения ДНК *Gene Jet Whole Blood Genomic DNA Purification* (*Thermo Fisher Scientific*, США) согласно протоколу производителя. Количество и качество выделенной ДНК оценивали при помощи спектрофотометра и электрофореза в 0,7% агарозном геле. Образцы ДНК хранили при -20°C и -80°C.

Полимеразная цепная реакция. Для детекции полиморфизмов 4a/b eNOS3 и I/D ACE использовали метод ПЦР.

Аmplификацию проводили в 20 мкл общего объема смеси, содержащей 50 нг геномной ДНК, 10 мкл 2×PCR Master Mix (0.05 U/μL TaqDNA полимеразы, реакционный буфер, 4 mM MgCl₂, 0.4 mM каждого dNTP (*Thermo Fisher Scientific*, США) и 5pM каждого праймера: s 5'-AGG CCC TAT GGT AGT GCC TTT-3' и as 5'-TCT CTT AGT GCT GTG GTC AC-3' для 4a/b NOS3; s 5'-AGA CCA CTC CCA TCC TTT CT3' и as 5'-GGC CAT CAC ATT CGT CAG AT-3' для I/D ACE. Для ПЦР были подобраны следующие оптимальные условия: начальная денатурация 3 мин при 95 °С, за которой следовали 35 циклов амплификации в режиме 95°C - 30 сек., 54°C для 4a/b NOS3; 60°C для I/D ACE – 30 сек., 72°C - 1 мин. и заключительный цикл - 72°C 7 мин. Анализ ПЦР-продуктов проводили в 2% агарозном геле с последующей визуализацией в проходящем УФ-свете. Варианты генотипов были определены по размеру аллель-специфичных фрагментов: для 4a/b NOS3 573 п.н. - 4a аллель и 604 п.н. - 4b аллель; для I/D ACE 190 п.н. - 287D аллель и 480 п.н. - 287I аллель.

Методы статистической обработки результатов. Уровень значимости (*p*) определяли с использованием *Chi2* и *t*-критерия Стьюдента. Достоверным считался результат, для которого уровень значимости *p* не превышал 0,05 (5% ошибки). Оценка коэффициента относительного риска рассчитывалась по методу «OR» (отношение шансов) в сочетании с оценкой 95% доверительного интервала (95% ДИ) и «хи-квадрат» (χ^2) теста для степеней свободы = 1 с применением программного обеспечения «Калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль»» (<http://www.tapotili.ru>).

Результаты и их обсуждение

Анализ анкетных данных когорты профессиональных спортсменов и когорты людей, не занимающихся спортом и не проявляющих значительные спортивные способности, показал, что значимых различий по возрасту, полу, этнической принадлежности, между контрольной и опытной группами, выявлено не было (таблица 1).

Таблица 1 – Соответствие контрольной и опытной групп

| Когорта (всего, чел.) | Год рождения (средний возраст) | Пол, чел. (%) | | Этническая принадлежность, чел. (%) | |
|--|-----------------------------------|---------------|------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| | | мужчин | женщин | казахи и другие азиаты | русские и другие европейцы |
| Спортсмены (60) | 1995-2003 (15.88±1.47) | 39 (65.00) | 21 (35.00) | 36 (60.00) | 24 (40.00) |
| Не занимающиеся спортом (30) | 1995-2003 (16.16±1.71) | 19 (63.33) | 11 (36.67) | 20 (66.67) | 10 (33.33) |
| <i>t_{st}</i> | 0.123 | 0.092 | 0.126 | 0.383 | 0.466 |
| <i>P</i> | 0.922 | 0.941 | 0.920 | 0.767 | 0.381 |
| *Достоверность $p \geq 0,95$; **достоверность $p \geq 0,99$; ***достоверность $p \geq 0,999$. | | | | | |

Таким образом, сформированные когорты можно считать соответствующими для проведения молекулярно-эпидемиологического исследования по методу «случай-контроль» для выявления роли полиморфизмов генов *NOS3*, *ACE* в развитии спортивных качеств.

Генотипирование полиморфизма 4a/b гена *NOS3*. В когортах профессиональных спортсменов и в соответствующей контрольной группе было проведено генотипирование полиморфизма 4a/b гена *NOS3* с помощью ПЦР-анализа, как это описано в главе «Материалы и методы».

Распределение аллелей соответствовало распределению Харди Вайнберга, как для не занимающихся спортом ($\chi^2=7,951$; $p=0,019$), так и для профессиональных спортсменов ($\chi^2=2,100$; $p=0,702$). В популяции спортсменов частота аллеля 4a гена *NOS3* – 0,158, а аллеля 4b – 0,842. В когорте неспортсменов 4a аллель представлен с частотой 0,117, а аллель 4b – 0,883. Эти данные подтверждаются данными по другим изученным популяциям: 4b аллель является мажорным, а 4a – минорным [2].

В таблице 2 представлены результаты статистического анализа ассоциации полиморфизма 4a/b гена *NOS3* с развитием спортивных характеристик.

Таблица 2 – Данные статистического анализа ассоциации полиморфизма 4a/b *NOS3* гена с развитием спортивных качеств для исследований по типу «случай-контроль»

| Вид полиморфизма | Генотип | Спортсмены (%), n=60 | Контроль (%), n=30 | OR | CI | χ^2 | p |
|--|----------|----------------------|--------------------|------|-----------|----------|-------|
| <i>NOS3</i> 4a/b Общая модель | 4b/b | 44(73,3) | 25(83,3) | 0,55 | 0,18-1,68 | 1,892 | 0,388 |
| | 4a/b | 13(21,7) | 3(10,0) | 2,49 | 0,65-9,52 | | |
| | 4a/a | 3(5,0) | 2(6,7) | 0,74 | 0,12-4,67 | | |
| <i>NOS3</i> 4a/b Доминантная модель | 4b/b,a/b | 0,950 | 0,933 | 1,36 | 0,21-8,59 | 0,106 | 0,745 |
| | a/a | 0,050 | 0,067 | 0,74 | 0,12-4,67 | | |
| <i>NOS3</i> 4a/b Рецессивная модель | 4b/b | 0,733 | 0,833 | 0,55 | 0,18-1,68 | 1,118 | 0,290 |
| | 4a/b,a/a | 0,267 | 0,167 | 1,82 | 0,59-5,56 | | |

Согласно общей модели наследования со спортивными достижениями наиболее ассоциирован гетерозиготный генотип - 4a/b (OR=2,49; $\chi^2=1,892$; $p=0,388$; 95%CI =0,65-9,52). Гомозиготы как 4a/a (OR=0,74; $\chi^2=1,892$; $p=0,388$; 95%CI =0,12-4,67), так и 4b/b (OR=0,55; $\chi^2=1,892$; $p=0,388$; 95%CI =0,18-1,68) не проявляют явной ассоциации со спортивными качествами. Однако данные не являются статистически достоверными.

По доминантной модели наследования высокие спортивные показатели ассоциируются с наличием в генотипе аллеля b (b/b и a/b): OR=1,36; $\chi^2=0,106$; $p=0,745$; 95%CI =0,21-8,59.

В отношении рецессивной модели наследования носителей аллеля a (генотипы a/b и a/a) в группе спортсменов больше, чем среди не занимающихся спортом (OR=1,82; $\chi^2=0,118$; $p=0,290$; 95%CI=0,59-5,56). Однако, стоит учитывать, что среди этих носителей гомозигот по a/a среди спортсменов очень мало (3 чел.), преимущество имеются гетерозиготы (13 чел.).

Среди спортсменов много носителей аллеля 4b в гетерозиготе (44 чел.), в контроле их тоже много (25 чел.). То есть выносливых людей в группе спортсменов много, в том числе супервыносливых (4b/b). Супервыносливых много и в контрольной группе, но они не занимаются спортом.

Наши данные подтвердили данные литературных источников о наибольшей встречаемости благоприятного генотипа 4b/b, по сравнению с генотипами 4a/b и 4a/a.

Важно отметить, что генотип a/a связан с нарушением экспрессии гена *NOS3*, что приводит к уменьшению выработки NO. Данный генотип связан с увеличением риска возникновения таких заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертония, гипоксия. Людям с неблагоприятным генотипом a/a не рекомендуется чрезмерная физическая нагрузка. При физических нагрузках необходим строгий контроль за деятельностью сердечно-сосудистой системы. Индивиды с генотипом b/b имеют более высокий уровень нитритов и нитратов, чем с a/a. У гомозигот 4b/b отмечена хорошо развитая мышечная активность, высокий уровень контроля кровотока, артериального давления. Индивиды с данным генотипом наиболее предрас-

положены к занятию видами спорта, требующими хорошей выносливости. Носителям гетерозиготной формы генотипа гена *NOS3* характерны: хорошая физическая активность, поддержание систолического кровяного давления, но также гетерозиготная форма 4a/b гена *NOS3* ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией коронарных артерий, поэтому носителям генотипа 4a/b не рекомендуется чрезмерная физическая нагрузка.

Генотипирование полиморфизма I/D гена ACE. В когортах профессиональных спортсменов и в соответствующей контрольной группе было проведено генотипирование полиморфизма I/D гена *ACE* с помощью ПЦР-анализа, как это описано в главе «Материалы и методы».

Распределение аллелей соответствовало распределению Харди Вайнберга, как для не занимающихся спортом ($\chi^2=4.609$; $p=0.100$), так и для профессиональных спортсменов ($\chi^2=12.604$; $p=0.923$).

В популяции спортсменов частота аллеля I гена *ACE* – 0,400, а аллеля D – 0,600. В когорте неспортсменов I аллель встречается с частотой 0,350, а аллель D – 0,650. Полученные нами результаты согласуются с данными других литературных источников по другим изученным популяциям: гетерозиготная форма гена *ACE* является наиболее часто встречаемой [3,4], но относительно гомозиготных форм, данные не согласуются, в европейских популяциях частота встречаемости генотипа I/I выше, чем D/D [5]. Данных по азиатским популяциям в литературе нет.

В таблице 3 представлены показатели относительного риска влияния полиморфизма 287I/D гена *ACE* на развитие спортивных характеристик с учетом 3-х моделей наследования.

Таблица 3 – Данные статистического анализа ассоциации полиморфизма 287 I/D гена *ACE* с развитием спортивных качеств для исследований по типу «случай-контроль»

| Вид полиморфизма | Генотип | Спортсмены (%, n=60) | Контроль (%, n=30) | OR | CI | χ^2 | <i>p</i> |
|---|-----------|-------------------------|-----------------------|------|-------------|----------|----------|
| <i>ACE</i> 287I/D Общая модель | I/I | 3(0,050) | 1(0,033) | 1,53 | 0,15- 15,33 | 0,756 | 0,685 |
| | I/D | 42(0,700) | 19(0,633) | 1,35 | 0,54-3,41 | | |
| | D/D | 15(0,250) | 10(0,333) | 0,67 | 0,26-1,74 | | |
| <i>ACE</i> 287I/D Доминантная модель | I/I и I/D | 0,750 | 0,667 | 1,50 | 0,58-3,91 | 0,692 | 0,405 |
| | D/D | 0,250 | 0,333 | 0,67 | 0,26-1,74 | | |
| <i>ACE</i> 287I/D Рецессивная модель | I/I | 0,050 | 0,033 | 1,53 | 0,15-15,33 | 0,131 | 0,718 |
| | I/D и D/D | 0,950 | 0,967 | 0,66 | 0,07-6,58 | | |

Согласно общей модели наследования с высокими спортивными достижениями наиболее ассоциирован гомозиготный генотип - 287I/I (OR=1,53; $\chi^2=0,756$; $p=0,685$; 95%CI =0,15-15,33). Генотипы 287I/D (OR=1,35; $\chi^2=0,756$; $p=0,685$; 95%CI =0,54-3,41) и генотип 287D/D (OR=0,67; $\chi^2=0,756$; $p=0,685$; 95%CI =0,26-1,74) не проявляют явной ассоциации со спортивными качествами.

По доминантной модели наследования носителей аллеля I (I/I и I/D) в группе спортсменов больше, чем среди не занимающихся спортом (OR=1,50; $\chi^2=0,692$; $p=0,405$; 95%CI=0,58-3,91), то есть спортсмены более выносливы по сравнению с контрольной группой.

По рецессивной модели наследования носителей аллеля D (I/D и D/D), отвечающего за спринтерские способности, в группе не занимающихся спортом больше, чем среди профессиональных спортсменов (OR=1,53; $\chi^2=0,131$; $p=0,718$; 95%CI =0,15-15,33), то есть спортсмены характеризуются большей выносливостью к длительным физическим нагрузкам по сравнению с контролем. Контрольная группа обладает более развитыми скоростными, силовыми и координационными способностями.

Среди спортсменов чуть больше носителей аллеля I, чем в контроле. Преимущественным в группе спортсменов является гетерозиготный генотип (287 I/D – 42 чел.), то есть более благоприятным для занятий спортом является комплексный гетерозиготный генотип, ассоциирующийся с развитием таких качеств, как выносливость, сила и быстрота. Носители гетерозиготного генотипа имеют преимущество в достижении более высоких результатов при условии интенсивных тренировок и правильной диеты (OR=1.35).

Наши данные подтвердили данные литературных источников о наибольшей встречаемости комплексного гетерозиготного и наиболее благоприятного генотипа I/D, по сравнению с гомозиготными вариантами [3,6].

I/I генотип связан с нормальным уровнем ангиотензинпревращающего фермента в крови. Генотип I/I ассоциирован с низкой активностью гена *ACE* и повышенной спортивной выносливостью, предрасположенностью человека к успешным занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости и устойчивости к гипоксии в условиях высокогорья. Носители генотипа I/I обладают наибольшей выносливостью. Также генотип I/I ассоциирован с большим процентом волокон 1 типа (медленно сокращающиеся волокна), которые являются более эффективными при длительной физической нагрузке, чем быстро сокращающиеся волокна 2 типа. Данный генотип в большинстве случаев преобладает в группе стайеров. Генотип I/I наиболее благоприятен при занятии такими видами спорта, как марафонский бег, плавание на длинные дистанции, лыжный спорт, биатлон, альпинизм, футбол, регби, баскетбол, спортивные игры, единоборства, требующие выносливости [6-14].

Генотип D/D, напротив, ассоциирован с более высокой активностью гена *ACE* и проявлением быстроты, силы и координационных способностей у спортсменов. Уровень ангиотензин – превращающего фермента у носителей генотипа D/D повышен в 2 раза по сравнению с генотипом I/I. Люди с генотипом D/D имеют пониженную выносливость и им не рекомендованы длительные физические нагрузки. У носителей генотипа D/D наблюдается риск развития большого числа патологий, в особенности, таких как: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, гипертрофическая кардиомиопатия. Эффективность тренировки мышц у носителей генотипа D/D в 2 раза ниже, чем у людей с генотипом I/I. Также наблюдается высокий риск развития нефропатии у больных сахарным диабетом [11, 12].

Люди с гетерозиготным вариантом генотипа I/D имеют оба варианта гена и являются носителями комплексного варианта генотипа и, как правило, обладают хорошей выносливостью, силой и быстротой. Однако из-за наличия неблагоприятного D аллеля, индивидам с гетерозиготной формой гена *ACE* не рекомендованы чрезмерные длительные физические нагрузки [6, 10-12].

Анализ ассоциации полиморфизма *ACE* 287I/D в группе молодых казахстанцев-профессиональных спортсменов и людей, не занимающихся спортом, подтвердил тенденции, отмеченные другими научными исследованиями при анализе разных популяций. Безусловно, генотипирование полиморфизма *ACE* гена является достаточно информативным для определения влияния разных форм генотипов *ACE* на развитие выдающихся спортивных качеств, в особенности, таких как выносливость к длительной физической нагрузке, сила, скорость и другие. Также благодаря определению полиморфизма гена *ACE* можно установить предрасположенность индивида к разным патологиям, в особенности к патологиям сердечно-сосудистой системы. Важно отметить, что поскольку мы живем в предгорьях Заилийского Алатау (около 3000 м над уровнем моря), этот полиморфизм особенно интересен, поскольку может дать необходимую информацию для составления тренировочной нагрузки спортсменов в условиях высокогорья.

Таким образом, в данной работе проведен молекулярно-генетический анализ ассоциации полиморфизмов 4a/b *NOS3* и 287I/D *ACE* с развитием спортивных качеств и установление риска развития профессиональных патологий на основе молекулярно-эпидемиологического исследования когорт спортсменов и неспортсменов. Показано, что со спортивными достижениями наиболее ассоциированы: гетерозиготный генотип гена *NOS3* - 4a/b (OR=2,49, быстрота, сила, координационные способности и выносливость к длительным физическим нагрузкам); гомозиготный генотип 287I/I гена *ACE* (OR=1,53, спортивная выносливость, устойчивость к гипоксии в условиях высокогорья); гетерозиготный генотип 287I/D гена *ACE* (OR=1,35, выносливость, сила, быстрота).

Данное исследование являлось пилотным, однако доказало информативность полиморфизмов 4a/b *NOS3* и 287I/D *ACE* в развитии выдающихся спортивных качеств, мы предполагаем продолжить настоящие исследования с увеличением объема выборки профессиональных спортсменов и соответствующей группы не занимающихся спортом людей, а также тестированием ряда других кандидатных полиморфизмов.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Глотов А.С., Глотов О.С., Панин В.С. Наследственность и спорт: курс лекций. СПбГу: НИИАГ им. Д. О. Отта, 2013.
- [2] Ларина Н.В. Особенности церебральной гемодинамики у больных, перенесших ишемический инсульт с различными полиморфизмами генов *АПФ*, *eNOS*, *MTGFR* // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – С. 81.
- [3] Аристова И.К., Собянин Ф.Н. К вопросу об использовании полиморфизма гена ангиотензин превращающего фермента *ACE* для определения предрасположенности к разным видам спорта // Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Научные ведомости. Серия Медицина. – 2013. – № 11 (154). – Вып. 22.
- [4] Иманбекова М.К., Жолдыбаева Е.В., Есентаев Т.К., Момыналиев К.Т., Спорт и генетика // Биотехнология. Теория и практика. – 2013. – № 2. – С. 4-11.
- [5] Rogozkin V.A. Genetic markers of human physical performance. Theory and Practice of physical culture. 2000. N 12. P. 33-36.
- [6] Бражник В.А. и др. Полиморфные маркеры I/D и G7831A гена фермента, превращающего ангиотензин 1 и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 44-49.
- [7] Montgomery H., Clarkson P., Barnard M., Bell J., Brynes A., et al Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 541-545.
- [8] Линде Е.В. и др. «Спортивное сердце» и генетический полиморфизм // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. – 2006. – № 4 (19). – С. 18-25.
- [9] Баранов В.С. Геном человека и гены «предрасположенности» // Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика. – 2000. – 263 с.
- [10] Беляков А.М., Лидов П.И., Сеченова И.М., Гаврилов Д.А. Анализ полиморфизма генов *ACE* и *BDKRB2* у спортсменов // Вестник спортивной науки. – 2006. – № 1. – С. 23-26.
- [11] Орлова Н.В., Ситников В.Ф., Чукаева И.И., Прохин А.В. Изучение генетической обусловленности артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский альманах. – 2011. – № 3. – С. 81-82.
- [12] Рыскова А.А., Даутова А.З., Галикеева Г.Ф. Особенности кислородтранспортной системы организма у лиц с разными полиморфными вариантами гена ангиотензин-превращающего фермента // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 3 (часть 4). – С. 755-758.
- [13] Kochergina A.A., Yakovlev A.A. Подготовка лыжников-гонщиков с учетом генетического обследования по генам *ACE* и *PPARA* // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2014. – № 7(113). – С. 104-109.
- [14] Гундэгмаа Л. Взаимосвязь между полиморфными генотипами гена *ACE* (ангиотензин – превращающий фермент) и морфофункциональными показателями монгольских спортсменов // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. – 2014. – № 6 (112). – С.110-115.

REFERENCES

- [1] Glotov A.S., Glotov O.S., Panin V.S. Heredity and Sports – lectures. NIIAG named after D. O. Otta., St. Petersburg State University, 2013 (in Russ).
- [2] Larina N.V. Features of cerebral hemodynamics in patients with ischemic stroke with different polymorphisms of *ACE*, *eNOS*, *MTGFR* genes. Taurian Medical and Biological Bulletin. 2014. P. 81 (in Russ).
- [3] Aristova I.K., Sobyenin F.N. To a question on the use of gene polymorphism angiotensin converting enzyme *ACE* to determine predisposition to various sports. Belgorod State National Research University, Scientific statements, series Medicine. 2013. N11 (154). P. 22 (in Russ).
- [4] Imanbekova M.K., Zholdybaeva E.V., Esentai T.K., Momynaliev K.T. Sport and genetics. Biotechnology, Theory and Practice. 2013. N 2. P. 4-11 (in Russ).
- [5] Rogozkin. V.A. Genetic markers of human physical performance. Theory and Practice of physical culture. 2000. N 12. P. 33-36 (in Russ).
- [6] Brazhnik V.A. et al. Polymorphic markers I/D and G7831A gene enzyme that converts angiotensin 1, and myocardial hypertrophy in hypertensive patients. Cardiology. 2003. N 2. P. 44-49 (in Russ).
- [7] Montgomery H., Clarkson P., Barnard M., Bell J., Brynes A., et al. *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 541-45 (in Eng).
- [8] Linde E.V. et al. Athlete's heart and genetic polymorphism. Physical education in the prevention, treatment and rehabilitation. 2006. N 4 (19). P. 18-25 (in Russ).
- [9] Baranov V.S. Human genome and "predisposition" genes. Introduction to predictive medicine. SPb.: Intermedika. 2000. P. 263 (in Russ).
- [10] Belyakov A.M., Lidov P.I., Sechenova I.M., Gavrilo D.A. Analysis of the *ACE* and *BDKRB2* gene polymorphism in athletes. Journal of Sport Science. 2006. N 1. P. 23-26 (in Russ).
- [11] Orlova N.V., Sitnikov V.F., Chukaeva I.I., Prohin A.V. The study of genetic conditions of hypertension as a risk factor for cardiovascular disease. Medical Almanac. 2011. N 3. P. 81-82 (in Russ).
- [12] Ryskova A.A., Dautova A.Z., Galikeeva G.F. Features of oxygen transport system of the body in patients with different polymorphic variants of the gene of angiotensin-converting enzyme. Basic Research. 2014. N 3 (part 4). P. 755-758 (in Russ).
- [13] Kochergina A.A., Yakovlev A.A. Training skiers considering genetic testing for the genes *ACE* and *PPARA*. Scientific notes of University named after P. F. Lesgaft. 2014. N 7 (113). P.104-109 (in Russ).
- [14] Gundegmaa L. Relationship between polymorphic ACE gene genotypes (angiotensin - converting enzyme) and Mongolian athletes morphofunctional indicators. Scientific notes of University named after P. F. Lesgaft. 2014. N 6 (112). P. 110-115 (in Russ).

С. С. Мұрзатаева¹, А. В. Перфильева¹, К. Б. Джантаева¹, Л. А. Скворцова¹, Нұржібек¹,
С. А. Касимуратова¹, Н. К. Алтынова¹, Л. З. Қуон², Э. М. Хусаинова¹,
Б. О. Бекманов¹, Л. Б. Жансүгірова¹

¹ҚР БҒМ ҒК «Жалпы генетика және цитология институты», Алматы, Қазақстан,
²«Көркен Ахметов атындағы олимпиада резервінің мамандандырылған республикалық
мектеп-интернат-колледжі», Алматы, Қазақстан

СПОРТТЫҚ САПАНЫ АНЫҚТАУДА ГЕНЕТИКАЛЫҚ МАРКЕР РЕТІНДЕ *NOS3* ЖӘНЕ *ACE* ГЕНДЕРІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМІ МҮМКІНДІКТЕРІН БАҒАЛАУ

Аннотация. Жұмыста Қазақстандағы спортшылар мен спортпен шұғылданбайтын адамдарда 4a/b *NOS3* және I/D *ACE* гендерінің полиморфты жағдайларының спорттық сапаға әсері мен молекулалы-эпидемиологиялық зерттеу арқылы кәсіби сырқаттың даму қауіпінің анықтауы қарастырылған. Зерттеу нәтижесінде спорттық жетістіктерге мына генотиптер әсер ететіні анықталды: *NOS3* генінің гетерозиготалы 4a/b генотипі (OR=2,49, жылдамдық, күш, тепе-теңдік қабілеті және ұзақ әсер ететін физикалық күшке төзімділік); *ACE* генінің 287I/I гомозиготалы генотипі (OR=1,53, спорттық төзімділік, биік тауда болатын гипоксияға тұрақтылық); *ACE* генінің 287I/D гетерозиготалы генотипі (OR=1,35, төзімділік, күш және жылдамдық).

Түйін сөздер: спорттық сұрыптау, молекулалы-генетикалық маркерлер, гендер полиморфизмі.

Publication Ethics and Publication Malpractice in the journals of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the described work has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the Cross Check originality detection service <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

www.nauka-nanrk.kz

ISSN 2518-1629 (Online), ISSN 2224-5308 (Print)

<http://www.biological-medical.kz/index.php/ru/>

Редактор *М. С. Ахметова*
Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 13.12.2016.
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
16,0 п.л. Тираж 300. Заказ 6.