

ISSN 2224-5308

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ

# Х А Б А Р Л А Р Ы

---

---

## ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

## NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА  
СЕРИЯСЫ**



**СЕРИЯ  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ**



**SERIES  
OF BIOLOGICAL AND MEDICAL**

**4 (316)**

**ШІЛДЕ – ТАМЫЗ 2016 ж.**

**ИЮЛЬ – АВГУСТ 2016 г.**

**JULY – AUGUST 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

**Ж. А. Арзықұлов**

Р е д а к ц и я а л қ а с ы:

биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Айтхожина Н.А.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Байгулин И.О.** (бас редактордың орынбасары); биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Берсімбаев Р.И.**; биол. ғ. докторы, ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Бишімбаева Н.К.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Күзденбаева Р.С.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Рахышев А.Р.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Ақшолақов С.К.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Алшынбаев М.К.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Березин В.Э.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Бисенбаев А.Қ.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Ботабекова Т.К.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Қайдарова Д.Р.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Огарь Н.П.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рахыпбеков Т.К.**

Р е д а к ц и я к ең е с і:

**Абжанов Архат** (Бостон, АҚШ); **Абелев С.К.** (Мәскеу, Ресей); **Лось Д.А.** (Мәскеу, Ресей); **Бруно Луненфелд** (Израиль); доктор, проф. **Харун Парлар** (Мюнхен, Германия); философия докторы, проф. **Стефано Перни** (Кардиф, Ұлыбритания); **Саул Пуртон** (Лондон, Ұлыбритания); **Сапарбаев Мурат** (Париж, Франция); **Сарбассов Дос** (Хьюстон, АҚШ); доктор, проф. **Гао Энджун** (Шэньян, ҚХР)

Главный редактор

академик НАН РК

**Ж. А. Арзыкулов**

Редакционная коллегия:

доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Н.А. Айтхожина**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **И.О. Байтулин** (заместитель главного редактора); доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Р.И. Берсимбаев**; доктор биол. наук, чл.-корр. НАН РК **Н.К. Бишимбаева**; доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Р.С. Кузденбаева**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **А.Р. Рахисhev**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **С.К. Акшулаков**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.К. Алчинбаев**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Э. Березин**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Бисенбаев А.К.**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.К. Ботабекова**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Д.Р. Кайдарова**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Н.П. Огарь**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.К. Рахыпбеков**

Редакционный совет:

**Абжанов Архат** (Бостон, США); **С.К. Абелев** (Москва, Россия); **Д.А. Лось** (Москва, Россия); **Бруно Луненфельд** (Израиль); доктор, проф. **Харун Парлар** (Мюнхен, Германия); доктор философии, проф. **Стефано Перни** (Кардиф, Великобритания); **Саул Пуртон** (Лондон, Великобритания); **Сапарбаев Мурат** (Париж, Франция); **Сарбассов Дос** (Хьюстон, США); доктор, проф. **Гао Энджун** (Шэньян, КНР)

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская». ISSN 2224-5308

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](http://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

**Zh.A. Arzykulov**,  
academician of NAS RK

Editorial board:

**N.A. Aitkhozhina**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **I.O. Baitulin**, dr. biol. sc., corr. member of NAS RK (deputy editor); **R.I. Bersimbayev**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **N.K. Bishimbayeva**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **R.S. Kuzdenbayeva**, dr. med. sc., prof., academician of NAS RK; **A.R. Rakhishev**, dr. med. sc., prof., academician of NAS RK; **S.K. Akshulakov**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **M.K. Alchinbayev**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **V.E. Berezin**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **A.K. Bisenbayev**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **T.K. Botabekova**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **D.R. Kaidarova**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **N.P. Ogar**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **T.K. Rakhypbekov**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK

Editorial staff:

**Abzhanov Arkhat** (Boston, USA); **S.K. Abelev** (Moscow, Russia); **D.A. Los** (Moscow, Russia); **Bruno Lunenfeld** (Israel); **Harun Parlar**, dr., prof. (Munich, Germany); **Stefano Perni**, dr. phylos., prof. (Cardiff, UK); **Saparbayev Murat** (Paris, France); **Saul Purton** (London, UK); **Sarbassov Dos** (Houston, USA); **Gao Endzhun**, dr., prof. (Shenyang, China)

**News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.**  
**ISSN 2224-5308**

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 4, Number 316 (2016), 79 – 85

**THE ROLE OF EXTRACELLULAR SUPEROXIDE DISMUTASE  
*SOD3 Ala58Thr* POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT  
OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN KAZAKHSTAN POPULATION****L. A. Skvortsova<sup>1</sup>, D. T. Bayzhigitova<sup>1</sup>, E. M. Khussainova<sup>1</sup>,  
L. B. Dzhanugurova<sup>1</sup>, B. O. Bekmanov<sup>1</sup>, A. T. Mansharipova<sup>2</sup>**<sup>1</sup>«Institute of General Genetics and Cytology» CS MES RK, Almaty, Kazakhstan,<sup>2</sup>Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: E-mail: lilia\_555@rambler.ru

**Keywords:** oxidative stress, antioxidants, ischemic heart disease, risk factors.

**Abstract.** The aim of this study was to identify the association of the gene *superoxide dismutase 3 (SOD3)* polymorphic variant 172 G > A (*Ala58Thr*) with the risk of *ischemic heart disease (IHD)* in the population of residents of Almaty and Almaty region. The study was conducted in patients with clinical manifestations of IHD (360 pers.) and apparently healthy people (341 pers.). PCR-RFLP analysis was used to study polymorphism 172 G > A (*Ala58Thr*) in the coding region of the extracellular *SOD3* gene, involved in the inactivation of superoxide anion, the reaction to maintain the redox potential of the extracellular matrix. It is shown that the presence of a 172A allele in the genotype have a tendency to increase the relative risk of IHD development, for a total group of Kazakh and Russian (172A OR = 1,48; p = 0,023); while for Asians marked the opposite effect (172G, OR = 3,11; p = 0,1).

УДК 577.29: 616.1

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ВНЕКЛЕТОЧНОЙ  
СУПЕРОКСИДИСМУТАЗЫ *SOD3 Ala58Thr*  
В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА  
В КАЗАХСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ****Л. А. Скворцова<sup>1</sup>, Д. Т. Байжигитова<sup>1</sup>, Э. М. Хусаинова<sup>1</sup>,  
Л. Б. Джансугурова<sup>1</sup>, Б. О. Бекманов<sup>1</sup>, А. Т. Маншарипова<sup>2</sup>**<sup>1</sup>«Институт общей генетики и цитологии» КН МОН РК, Алматы, Казахстан,<sup>2</sup>Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан**Ключевые слова:** окислительный стресс, антиоксиданты, ишемическая болезнь сердца, факторы риска.

**Аннотация.** Целью данного исследования явилось выявление ассоциации полиморфного варианта 172G > A (*Ala58Thr*) гена супероксиддисмутазы 3 (*SOD3*) с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции жителей Алматы и Алматинской области. Исследование проведено у пациентов с клиническими проявлениями ИБС (360 чел.) и условно здоровых людей (341 чел.). Методом ПЦР-ПДРФ анализа изучен полиморфизм 172G > A (*Ala58Thr*) гена внеклеточной *SOD3*, вовлеченной в реакцию инактивации супероксид аниона для поддержания редокс-потенциала внеклеточного матрикса. Показана тенденция наличия аллеля 172A в генотипе, к увеличению относительного риска ИБС, для общей группы казахов и русских (172A, OR = 1,48; p = 0,023), тогда как для азиатов отмечен обратный эффект (172G, OR = 3,11; p = 0,1).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности населения во всем мире и наиболее распространенной причиной госпитализации. В настоящее время считается, что ИБС представляет собой мультифакторное заболевание с различными патологическими состояниями. В отличие от генетических заболеваний, обусловленных дефектами в одиночных генах, патологические состояния ИБС формируются на фоне сложных взаимодействий как внешне средовых, так и предрасполагающих генетических факторов [1]. Основываясь на современных представлениях развития ИБС, выделяют группы кандидатных генов, белковые продукты которых могут быть потенциально вовлечены в патогенез ИБС. Многочисленные экспериментальные данные показывают немаловажную роль редокс потенциала клеток в условиях повышенной продукции свободных радикалов, активных форм кислорода (АФК) (окислительный стресс) при развитии патологических состояний ИБС. Окислительный стресс развивается на фоне дисбаланса генерации свободных радикалов, в особенности аниона супероксида ( $O_2^-$ ), и активностью антиоксидантной системы [2]. При развитии ИБС это ведет к формированию гидроперекисей липидов, дисфункции эндотелия сосудов, формированию атеросклеротических бляшек и увеличению агрегации тромбоцитов. Так, например, супероксид анион может непосредственно взаимодействовать с эндотелиальным оксидом азота (NO) с образованием пероксинитрита ( $ONOO^-$ ) и дальнейшим разобщением функционирования фермента эндотелиальной синтазы азота (NOS), уменьшая, таким образом, биодоступность NO в стенках артерий [3].

Первичную антиоксидантную защиту в сосудистой стенке осуществляет изоформа внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3* или *EC-SOD*). Благодаря своему месту локализации и сродству к гепарансульфатному компоненту внеклеточного матрикса (ВКМ), *SOD3* является, таким образом, первичным регулятором окислительной инактивации и биодоступности эндотелиального NO. Показана важная роль этого фермента при различных патологиях сердечно сосудистой системы (гипертензия, реперфузия миокарда, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз) в условиях окислительного стресса [4, 5].

Ген, кодирующий *SOD3*, расположен на коротком плече 4 хромосомы [6] и содержит три экзона и два интрона. Основная кодирующая часть гена расположена в пределах третьего экзона. Для гена было идентифицировано несколько однонуклеотидных замен (SNP) в экзонных областях, ведущих к замене аминокислотных остатков в белке *SOD3*. Так, например, наиболее часто встречаемая транзигция пуриновых оснований *G* на *A* в позиции 172 п.н. [7], ведущая к замещению аминокислоты аланина (*Ala*) на треонин (*Thr*) – *Ala58Thr* [8]. Функциональная роль данного полиморфизма в настоящее время остается не до конца изученной, ассоциативные исследования с развитием сердечно сосудистых патологий противоречивы и требуют дальнейшего исследования на различных популяциях.

Таким образом, целью настоящего исследования было изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма *Ala58Thr* (172G>A, rs2536512) гена *SOD3* с развитием ИБС в казахстанской популяции.

### Материалы и методы исследования

Для изучения роли генетических факторов риска в развитии ИБС были обследованы пациенты кардиологического отделения ГККП «Городская клиническая больница №1» (Алматы, Казахстан) и НУО «Казахстано-Российского медицинского университета». На основании электрофизиологических данных и клинического диагноза ИБС, проводимых опытными специалистами обоих учреждений, у обследуемых людей проводился забор периферической крови с использованием системы для забора крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Сбор биоматериалов проведен на основе добровольных информированных согласий на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом (Локальная этическая комиссия НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета» г. Алматы (протокол заседания №36 от 5 января 2016г.)). Всего было собрано биообразцов периферической крови от 360 пациентов с подробным анкетированием. Контрольная группа условно здоровых людей (без сердечно-сосудистой патологии, онкологии, аутоиммунной патологии, каких-либо наследственных заболеваний и заболеваний хронического характера) составила 341 биообразец периферической крови с соответствующим подбором к группе больных ИБС людей с учетом национальности, пола, возраста и образа жизни.

**Выделение геномной ДНК и генотипирование.** Геномную ДНК выделяли из предварительно размороженных биообразцов крови ( $-20^{\circ}\text{C}$ ), с использованием готового коммерческого набора реактивов «*Genomic DNA Purification Kit*» (*Thermo Scientific*, США). Оценка качественных и количественных показателей выделенных образцов ДНК проводилась путем измерения их водных растворов на спектрофотометре *Biophotometer plus* (*Eppendorf*, Германия).

Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма *Ala58Thr* гена *SOD3* проводили методом ПЦР-ПДРФ. Амплификацию проводили в 20 мкл общего объема смеси, содержащей 50 нг геномной ДНК, 10 мкл 2x *PCR Master Mix* (0.05 U/ $\mu\text{L}$  *Taq DNA* полимеразы, реакционный буфер, 4 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.4 mM каждого dNTP (*Thermo Scientific*, США) и 5pM каждого праймера (*SOD3* – 58F 5'-GGG GTT GGT TCT GCG ATA ATG-3' и *SOD3* – 58R 5'-GCG AAG AAG GCG TCG AG-3'). Для ПЦР были подобраны следующие оптимальные условия: начальная денатурация 3 мин при  $95^{\circ}\text{C}$ , за которой следовали 35 циклов амплификации в режиме  $95^{\circ}\text{C} - 30$  с,  $60^{\circ}\text{C} - 30$  с,  $72^{\circ}\text{C} - 1$  мин и заключительный цикл  $72^{\circ}\text{C} - 7$  мин. На втором этапе, для рестрикции ПЦР продукта размером 400 п.н. (пар нуклеотидов), использовали эндонуклеазу *Bsh1236I* (*Thermo Scientific*, США), распознающую только дикий *Ala* аллель. 5 мкл каждого ампликона брали в реакцию гидролиза с 0,5 мкл *Bsh1236I* и 10x буфером *R* при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 12 часов. Анализ фрагментов рестрикции проводили в 2% агарозном геле с последующей визуализацией в проходящем УФ-свете. Аллельные варианты гена были определены по генотип-специфичным фрагментам рестрикции: генотип GG – 280 и 120 п.н., генотип AA – 400 п.н. и генотип GA – 400, 280 и 120 п.н.

**Статистический анализ.** Статистический анализ ассоциаций выполнен с применением программного обеспечения *Software GraphPad InStat (V. 2.04. Ralf Stahlman, Purdue University)* и калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль». Уровень значимости ( $P$ ) определяли с использованием  $\chi^2$  и  $t$ -критерия Стьюдента. В качестве лимитирующего уровня значимости был использован стандартный уровень  $p = 0,05$  (5% ошибки). Оценка коэффициента относительного риска рассчитывалась по методу «OR» (отношение шансов) в сочетании с оценкой 95% доверительного интервала (95% CI) и «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ) теста для степеней свободы = 1.

### Результаты исследований

Анализ анкетных данных больных ИБС (360 чел.) и условно здоровых людей (341 чел.), показал, что значимых различий по возрасту, полу, этнической принадлежности и курению, между контрольной и опытной группами выявлено не было (таблица 1). Таким образом, исследованные когорты больных ИБС и условно здоровых людей можно считать соответствующими для проведения молекулярно-эпидемиологического исследования по методу «случай-контроль» для выявления роли полиморфизма *SOD3 Ala58Thr* в развитии ИБС.

Таблица 1 – Характеристика контрольной и опытной групп для анализа ассоциации полиморфизма гена *SOD3* с развитием ИБС

Когорты (человек)	Дата рождения (средний возраст)	Пол, человек, %		Национальность, человек, %				Курение, человек, %	
		муж.	жен.	казахи	другие азиаты	русские	другие европейцы	курящие	не курящие
Случай* (360)	1923 – 1970 (60 ± 12,04)	91 (25,27)	269 (74,72)	230 (63,88)	28 (8,21)	97 (26,94)	5 (1,38)	41 (11,39)	319 (88,61)
Контроль** (341)	1921 – 1970 (52 ± 13,23)	109 (31,96)	232 (68,03)	237 (69,5)	33 (9,68)	68 (19,94)	3 (0,88)	57 (16,71)	284 (83,28)
$t_{st}$	0,51	1,628	1,042	0,908	0,840	0,824	0,384	1,796	0,758
$p$ value	0,699	0,350	0,486	0,530	0,555	0,561	0,766	0,323	0,587

\*Случай – больные ИБС; \*\* контроль – условно здоровые люди.

Проведенное генотипирование полиморфизма *SOD3 Ala58Thr* показало, что распределение частот генотипов изучаемого полиморфизма соответствует равновесию Харди-Вайнберга, как среди контролей ( $\chi^2 = 0,241$ ,  $p = 0,886$ ), так и в опытной группе ( $\chi^2 = 0,499$ ,  $p = 0,892$ ). Когорты больных и здоровых людей имеют некоторые различия по частоте встречаемости генотипов в отношении изученного полиморфизма, но они не имеют статистической значимости (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение генотипов по *SOD3 Ala58Thr* (172 G/A) полиморфизму в анализируемых группах

Генотип	Группы, человек, F		$t_{st}$	$p$
	Больные ИБС	Здоровые люди		
GG ( <i>Ala/Ala</i> )	86 (23,9)	101 (29,62)	1,447	0,385
GA ( <i>Ala/Thr</i> )	173 (48,05)	165 (48,39)	0,006	0,996
AA ( <i>Thr/Thr</i> )	101 (28,05)	75 (22)	1,561	0,363

Опытная и контрольная группа проявляют наиболее очевидные различия по числу гомозигот, как в отношении генотипа *Ala58Ala*, так и *Thr58Thr*. Распределение генотипов для гена *SOD3 Ala58Thr* представлено на рисунке 1.

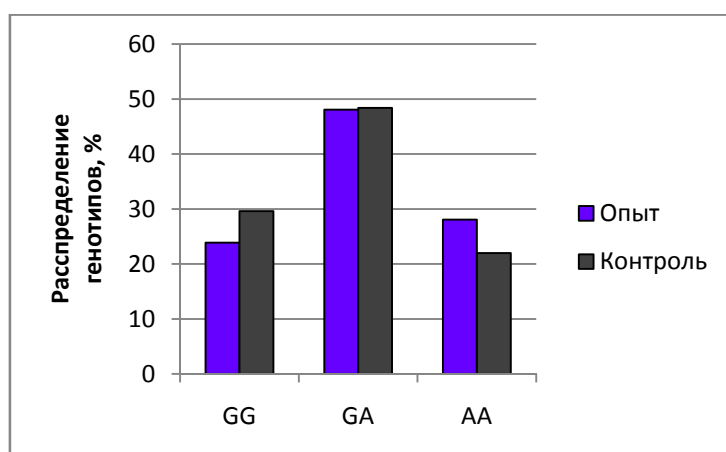


Рисунок 1 – Распределение частот генотипов по *SOD3 Ala58Thr* полиморфизму в когортах здоровых и больных людей (контроль  $\chi^2 = 0,241$ ,  $p = 0,886$ ; опыт  $\chi^2 = 0,499$ ,  $p = 0,892$ )

Для проверки гипотезы роли однонуклеотидной замены в гене с риском развития ИБС был выполнен ассоциативный анализ данных с использованием мультипликативной, общей, доминантной и рецессивной модели. Принимая во внимание этническую гетерогенность изучаемых групп, статистический анализ ассоциации полиморфизма с развитием ИБС был подсчитан отдельно как для общей группы, так и для групп по основным национальностям.

В таблице 3 представлены показатели относительного риска влияния полиморфизма *SOD3 Ala58Thr* на развитие ИБС в целом по общей группе, так и по основным этническим группам, рассчитанные по общей модели наследования (тест  $\chi^2$ ,  $df = 2$ ).

Согласно мультипликативной модели наследования для общей выборки относительный риск выражен для отдельных аллелей гена *SOD3*: для аллеля 172G (*58Ala*) - OR = 0,79 (CI95% = 0,64 – 0,97,  $\chi^2 = 4,871$ ,  $p = 0,02$ ); для аллеля 172A (*58Thr*) – OR = 1,27 (CI95% = 1,03 – 1,56,  $\chi^2 = 4,871$ ,  $p = 0,02$ ).

Анализ ассоциации отдельных генотипов по общей модели наследования определил повышенный относительный риск влияния гомозигот *SOD3* 172A/A (OR = 1,34; 95%CI = 0,95 – 1,88;  $\chi^2 = 4,447$ ;  $p = 0,108$ ) на развитие ИБС в общей популяции. Однако полученные данные не являются достоверно значимыми ( $P > 0,05$ ) и доминантная/рецессивная модели наследования не увеличивают риск.

Соответствующий анализ с учетом этнической принадлежности выявил ассоциации генотипа *SOD3* 172G/A с предрасположенностью к ИБС. Так, у казахов достоверно повышенный риск наблюдается согласно рецессивной модели наследования 172G/A+A/A (OR = 1,49; 95%CI = 1,00–2,21;  $\chi^2 = 3,912$ ;  $p = 0,048$ ), а присутствие аллеля 172G в гомозиготном состоянии 172G/G проявляет протективный эффект (OR=0,67; 95%CI = 0,45 – 1,00;  $\chi^2 = 3,912$ ;  $p = 0,048$ ). Риск для генотипа 172A/A также недостоверно определяется у русской этнической группы (OR = 1,71; 95%CI = 0,91–3,22;  $\chi^2 = 2,818$ ;  $p = 0,244$ ). В противоположность, у азиатов риск влияния значительно повышен для



Таблица 3 – Ассоциации полиморфизма гена *SOD3* с риском развития ИБС методом «случай/контроль»

Полиморфизм гена	Генотип	Опыт/ контроль, чел.	OR (95% CI)	$\chi^2$	Значение <i>P</i>	Группы
<i>SOD3 Ala58Thr</i>	GG	86/101	0,75 (0,53 – 1,04)	4,722	0,09	Все группы
		62/84	0,67 (0,45 – 1,00)	4,010	0,13	Казахи
		14/12	0,78 (0,34 – 1,81)	2,818	0,24	Русские
		10/5	3,11 (0,91 – 10,60)	3,674	0,15	Азиаты
	GA	173/165	0,99 (0,73 – 1,33)	4,722	0,09	Все группы
		117/109	1,22 (0,85 – 1,75)	4,010	0,13	Казахи
		42/36	0,68 (0,37 – 1,25)	2,818	0,24	Русские
		14/20	0,65 (0,23 – 1,80)	3,674	0,15	Азиаты
	AA	101/75	1,38 (0,98 – 1,95)	4,722	0,09	Все группы
		51/44	1,25 (0,80 – 1,96)	4,010	0,13	Казахи
		46/23	1,71 (0,91 – 3,22)	2,818	0,24	Русские
		4/8	0,52 (0,14 – 1,96)	3,674	0,15	Азиаты

172G/G генотипа (OR = 3,11; 95%CI = 0,91 – 10,60;  $\chi^2 = 3,674$ ;  $p = 0,1$ ), отчетливо подтверждающиеся по рецессивной модели наследования (OR = 3,11; 95%CI = 0,91 – 10,60;  $\chi^2 = 3,454$ ;  $p = 0,06$ ). Тогда как для G/A+A/A генотипов – протективный эффект (OR = 0,32; 95%CI = 0,09–1,10;  $\chi^2 = 3,454$ ;  $p = 0,06$ ).

Анализ с учетом половой принадлежности показал, что по сравнению с мужчинами у женщин влияние полиморфизма 172G/A более выражено и риск достоверно определяется по доминантной модели наследования для генотипа 172A/A (OR = 1,59; 95%CI = 1,04–2,43;  $\chi^2 = 4,468$ ;  $p = 0,031$ ). Для сочетания генотипов G/G+G/A – протективный эффект (OR = 0,63; 95%CI=0,41–0,96;  $\chi^2 = 4,468$ ;  $p = 0,031$ ). У мужчин влияние отдельных генотипов не выражено и ни одна модель не показала достоверной ассоциации.

### Обсуждение результатов

Литературные данные о связи *SOD3 Ala58Thr* полиморфизма с развитием каких-либо заболеваний, в частности, сердечно-сосудистых, немногочисленны. Показано, что дефект в гене является причиной предрасположенности к раку молочной железы [9], хронической обструктивной болезни легких у взрослых и детей [10], преэклампсии [11], инсулинорезистентности и диабета 2 типа [12], артериальной гипертензии [13–15]. Однако функциональная значимость данного полиморфизма до сих пор не выяснена до конца. Полагают, что однонуклеотидная замена 172G > A, ведущая к замене аминокислот *Ala58Thr* и локализованная в N-терминальной части белка, влияет на тетрамеризацию его гомосубъединиц в нативный гликопротеин и его активность. Так, недавно было показано, что носители гомозиготного генотипа *Ala/Ala* имеют пониженный уровень активности *SOD3* в сравнении с носительством аллеля *Thr* [16]. Однако подобной ассоциации не наблюдается в японской популяции согласно исследованию *Iida et al.* [17]. Возможно, это связано с этническими особенностями популяционных выборок, но также следует принимать во внимание, что активность фермента может варьироваться и в зависимости от сочетания в тетрамере активной (*aSOD3*) и неактивной (*iSOD3*) субъединиц, как показали исследования *Petersen* с соавт. [18] и соответственно влиять на характер ассоциативных данных. Имеющиеся исследования на конкретных этнических группах все же показывают, что в подавляющем большинстве именно аллель *58Thr* ассоциирован с риском развития патологии, например, артериальной гипертензии [19].

Согласно нашему исследованию «случай-контроль» полиморфизм 172G/A (*Ala58Thr*) ведет себя по разному в зависимости от этнической принадлежности групп, что может быть связано как с этнографическими и эволюционными особенностями, так и с образом жизни. Так, для генотипа 172A/A (*Thr58Thr*) относительный риск по общей популяции (включая все национальности)

несколько повышен, однако данные по моделям наследования не являются достоверно значимыми (OR = 1,38; 95%CI = 0,98–1,95;  $\chi^2 = 4,722$ ; p = 0,09). Более детальный анализ с учетом основных этнических групп, показал тенденцию генотипа 172A/A (*Thr58Thr*) к увеличению риска ИБС у казахов и достоверно значимые ассоциации получены при рецессивной модели наследования OR = 1,54; 95%CI = 1,04–2,29;  $\chi^2 = 4,694$ ; p = 0,03. В русской этнической группе также генотип 172A/A (*Thr58Thr*) проявляет повышенные рисковые свойства к ИБС (A/A, OR = 1,71, в особенности A/A против G/G+G/A (доминантная модель)), но не достоверно, возможно в связи с числовой ограниченностью выборки, что требует дальнейшего анализа на большем количестве людей данной национальности. Совершенно противоположные результаты анализа получены для смешанной группы азиатов. Так, генотип 172G/G (*Ala58Ala*) имеет повышенный риск к ИБС (OR = 3,11, достоверность повышается при сочетании генотипов G/G против G/A+A/A), тогда как присутствие аллеля 172A (*58Thr*) увеличивает протективные свойства генотипа (OR = 0,52, при G/G против G/A+A/A – OR = 0,32). Однако, поскольку данная этническая группа представлена наименьшим числом людей из всех (контроль n = 33, опыт n = 28), необходимо дальнейшее исследование влияния полиморфизма 172 G/A гена *SOD3* на большей выборке в пределах этой группы для получения объективных данных.

Учитывая полученные данные по азиатской группе, был проведен ассоциативный анализ общей популяции, включающей только две группы: казахи и русские. Мультипликативный анализ показал с высокой достоверностью повышенный риск к ИБС для аллеля 172A (OR = 1,37; 95%CI = 1,10–1,71;  $\chi^2 = 7,919$ , p = 0,005). Согласно общей модели наследования присутствие аллеля 172A снижает протекторные свойства генотипа и для генотипа 172A/A относительный риск составляет OR = 1,48 (p = 0,023), рецессивная модель (GG против GA+AA) увеличивает риск и достоверность анализируемых данных (OR = 1,53; 95%CI = 1,07–2,17;  $\chi^2 = 5,570$ , p = 0,01).

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что однонуклеотидный полиморфизм *Ala58Thr* (172G/A) гена *SOD3* имеет тенденцию ассоциации к ИБС. Кроме того, анализ показал этническую гетерогенность ассоциации и необходимость проведения дополнительных исследований на больших числовых выборках по каждой из этнических групп в отдельности.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Dwivedi S., Aggarwal A. Central obesity, hypertension and coronary artery disease: The seed and soil hypothesis // World J. Cardiol. – 2011. – Vol. 26. – P. 40-42.
- [2] Riccioni G. Marine carotenoids and oxidative stress // Mar. Drugs. – 2012. – Vol. 10. – P. 116-118.
- [3] Fukaia T. et al. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease // Cardiovascular Research. – 2002. – Vol. 55. – P. 239-249.
- [4] Fattman C.L., Schaefer L.M., Oury T.D. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine // Free Radic. Biol. Med. – 2003. – Vol. 35. – P. 236-256.
- [5] Qin Z., Reszka K.J., Fukai T., Weintraub N.L. Extracellular superoxide dismutase (*ecSOD*) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of *ecSOD* // Transl. Res. – 2008. – Vol. 151. – P. 68-78.
- [6] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SOD3&keywords=EC-SOD>
- [7] [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=2536512](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2536512)
- [8] Campo S., Sardo A.M., Campo G.M. et al. Extracellular superoxide dismutase (*ECsOD*) gene mutations screening in a sample of Mediterranean population // Mutat. Res. – 2005. – Vol. 578. – P. 143-148.
- [9] Hubackova M. et al. Association of superoxide dismutases and NAD(P)H quinoneoxidoreductases with prognosis of patients with breast carcinomas // Int. J. Cancer. – 2012. – Vol. 130. – P. 338-348.
- [10] Ganguly K. et al. Superoxide dismutase 3, extracellular (*SOD3*) variants and lung function // Physiol. Genomics. – 2009. – Vol. 37. – P. 260-267.
- [11] Rosta K. et al. Association of extracellular superoxide dismutase (*SOD3*) *Ala40Thr* gene polymorphism with pre-eclampsia complicated by severe fetal growth restriction // European. J. of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2009. – Vol. 142. – P. 134-138.
- [12] Tamai M., Furuta H., Kawashima H. et al. Extracellular superoxide dismutase gene polymorphism is associated with insulin resistance and the susceptibility to type 2 diabetes // Diabetes. Res. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 71. – P. 140-145.
- [13] Samoila O.C., Carter A.M., Futers S.T. et al. Polymorphic variants of extracellular superoxide dismutase gene in a Romanian population with atheroma // Biochem. Genet. – 2008. – Vol. 46. – P. 634-643.
- [14] Mansego M.L., Solar G.M., Alonso M.P. et al. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – P. 492-500.
- [15] Naganuma T., Nakayama T., Sato N. et al. A haplotype based case-control study examining human extracellular superoxide dismutase gene and essential hypertension // Hypertens. Res. – 2008. – Vol. 31. – P. 1533-1540.
- [16] Dong X., Li D., Liu H., Zhao Y. *SOD3* and *eNOS* genotypes are associated with *SOD* activity and NOx // Exp. Ther. Med. – 2014. – Vol. 8(1). – P. 328-334.

- [17] Iida R., Tsubota E., Takeshita H., Yasuda T. Multiplex single base extension method for simultaneous genotyping of non-synonymous SNP in the three human *SOD* genes // Electrophoresis. – 2008. – Vol. 29. – P. 4788-4794.
- [18] Petersen S.V., Valnickova Z., Oury T.D. The subunit composition of human extracellular superoxide dismutase (*EC-SOD*) regulates enzymatic activity // BMC. Biochem. – 2007. – Vol. 8(19).
- [19] Samoila O.C., Carter A.M., Simon T. et al. Polymorphic Variants of Extracellular Superoxide Dismutase Gene in a Romanian Population with Atheroma // Biochem. Genet. – 2008. – Vol. 46. – P. 634-643.

## REFERENCES

- [1] Dwivedi S., Aggarwal A. Central obesity, hypertension and coronary artery disease: The seed and soil hypothesis // World J. Cardiol. 2011. Vol. 26. P. 40-42.
- [2] Riccioni G. Marine carotenoids and oxidative stress // Mar. Drugs. 2012. Vol. 10. P. 116-118.
- [3] Fukai T. et al. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease // Cardiovascular Research. 2002. Vol. 55. P. 239-249.
- [4] Fattman C.L., Schaefer L.M., Oury T.D. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine // Free Radic. Biol. Med. 2003. Vol. 35. P. 236-256.
- [5] Qin Z., Reszka K.J., Fukai T., Weintraub N.L. Extracellular superoxide dismutase (*ecSOD*) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of *ecSOD* // Transl. Res. 2008. Vol. 151. P. 68-78.
- [6] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SOD3&keywords=EC-SOD>
- [7] [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=2536512](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2536512)
- [8] Campo S., Sardo A.M., Campo G.M. et al. Extracellular superoxide dismutase (*EC-SOD*) gene mutations screening in a sample of Mediterranean population // Mutat. Res. 2005. Vol. 578. P. 143-148.
- [9] Hubackova M. et al. Association of superoxide dismutases and NAD(P)H quinoneoxidoreductases with prognosis of patients with breast carcinomas // Int. J. Cancer. 2012. Vol. 130. P. 338-348.
- [10] Ganguly K. et al. Superoxide dismutase 3, extracellular (*SOD3*) variants and lung function // Physiol. Genomics. 2009. Vol. 37. P. 260-267.
- [11] Rosta K. et al. Association of extracellular superoxide dismutase (*SOD3*) *Ala40Thr* gene polymorphism with pre-eclampsia complicated by severe fetal growth restriction // European. J. of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2009. Vol. 142. P. 134-138.
- [12] Tamai M., Furuta H., Kawashima H. et al. Extracellular superoxide dismutase gene polymorphism is associated with insulin resistance and the susceptibility to type 2 diabetes // Diabetes. Res. Clin. Pract. 2006. Vol. 71. P. 140-145.
- [13] Samoila O.C., Carter A.M., Futers S.T. et al. Polymorphic variants of extracellular superoxide dismutase gene in a Romanian population with atheroma // Biochem. Genet. 2008. Vol. 46. P. 634-643.
- [14] Mansego M.L., Solar G.M., Alonso M.P. et al. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension // J. Hypertens. 2011. Vol. 29. P. 492-500.
- [15] Naganuma T., Nakayama T., Sato N. et al. A haplotype based case-control study examining human extracellular superoxide dismutase gene and essential hypertension // Hypertens. Res. 2008. Vol. 31. P. 1533-1540.
- [16] Dong X., Li D., Liu H., Zhao Y. *SOD3* and *eNOS* genotypes are associated with *SOD* activity and NOx // Exp. Ther. Med. 2014. Vol. 8(1). P. 328-334.
- [17] Iida R., Tsubota E., Takeshita H., Yasuda T. Multiplex single base extension method for simultaneous genotyping of non-synonymous SNP in the three human *SOD* genes // Electrophoresis. 2008. Vol. 29. P. 4788-4794.
- [18] Petersen S.V., Valnickova Z., Oury T.D. The subunit composition of human extracellular superoxide dismutase (*EC-SOD*) regulates enzymatic activity // BMC. Biochem. 2007. Vol. 8(19).
- [19] Samoila O.C., Carter A.M., Simon T. et al. Polymorphic Variants of Extracellular Superoxide Dismutase Gene in a Romanian Population with Atheroma // Biochem. Genet. 2008. Vol. 46. P. 634-643.

**ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫ ДАМУЫНДА  
КЛЕТКАДАН ТЫС СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА *SOD3 Ala58Thr* ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ РӨЛІ**

**Л. А. Скворцова<sup>1</sup>, Д. Т. Байжигитова<sup>1</sup>, Э. М. Хусаинова<sup>1</sup>,  
Л. Б. Жансүгірова<sup>1</sup>, Б. О. Бекманов<sup>1</sup>, А. Т. Маншарипова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ҚР БҒМ ҒК «Жалпы генетика және цитология институты» Алматы, Қазақстан,

<sup>2</sup>Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

**Түйін сөздер:** тотығу стресс, антиоксиданттар, жүректің ишемиялық ауруы, тәуекел факторлары.

**Аннотация.** Ғылыми-зерттеу жұмысының мақсаты Алматы облысы және Алматы қаласы тұрғындары популяциясында жүректің ишемиялық ауруының (ЖИА) даму қаупіне әсер ететін супероксиддисмутаза 3 (*SOD3*) генінің 172 G > A (*Ala58Thr*) полиморфизмін қарастыру болды. Зерттеуге ЖИА клиникалық анықталған емделушілер (360 адам) және аталған аурумен ауырмайтын дені сау адамдар (341 адам) іріктеліп алынды. РФҰП-ПТР-талдау әдісі арқылы клеткадан тыс матриктің тотығу-тотықсыздану әлеуетін қалыпта ұстайтын және супероксид анионның инактивация реакциясына қатысатын клеткадан тыс *SOD3* генінің 172 G > A (*Ala58Thr*) полиморфты жағдайы зерттелді. Генотипте 172А аллелінің ЖИА салыстырмалы қаупінің өсуі байқалды, яғни қазақ және орыс ұлт өкілдерінің ортақ топтары үшін көрсеткіш (172А, OR = 1,48; p = 0,023) болды. Ал, әдебиеттердегі мәліметтер бойынша азиат топтарында бұл (172G, OR = 3,11; p = 0,1) деп көрсетілген.

Поступила 04.05.2016 г.

---

---

## **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](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](http://www.nauka-nanrk.kz)

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

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

Подписано в печать 18.07.2016.  
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.  
7,75 п.л. Тираж 300. Заказ 4.