

# АССОЦИАЦИИ ЧЕТЫРЕХ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ (*ACE*, *EPAS1*, *ACTN3* И *NOS3*) СО СПОРТИВНОЙ УСПЕШНОСТЬЮ В БОРЬБЕ САМБО

Э.А. Бондарева<sup>1</sup>, В.В. Шиян<sup>2</sup>, В.А. Спицын<sup>3</sup>, Е.З. Година<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Кафедра антропологии биологического факультета МГУ, Москва

<sup>2</sup> НИИ спорта, Российский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Москва

<sup>3</sup> Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

<sup>4</sup> НИИ и Музей антропологии МГУ, Москва

Многочисленные молекулярно-генетические исследования дают основания для целенаправленного отбора перспективных спортсменов и правильного выбора спортивной специализации (спринтер или стайер) в циклических видах спорта на основании результатов оценки генетической предрасположенности к конкретному виду двигательной деятельности. Вместе с тем, учитывая существенные фенотипические отличия в условиях и характере соревновательной и тренировочной деятельности спортсменов, специализирующихся в нециклических видах спорта, представляется необходимым дополнительное уточнение и экспериментальная проверка возможности переноса данных, полученных в циклических видах, на другие спортивные дисциплины. В статье представлены результаты генотипирования 227 высококвалифицированных спортсменов Российской Федерации, занимающихся борьбой самбо, по I/D полиморфизму гена ангиотензин I-превращающего фермента (*ACE* I/D, rs4646994), R577X полиморфизму гена альфа-актинина 3 (*ACTN3* R577X, rs1815739), E298D полиморфизму гена синтазы окиси азота (*eNOS* E298D, rs1799983) и A/G полиморфизму гена эндотелиального белка (*EPAS1* A/G, rs1867785). Анализ распределения частот генотипов показал статистически значимые различия между экспериментальной группой борцов-самбистов и контрольной популяцией для генов *ACTN3*, *NOS3* и *EPAS1*. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами не обнаружено по распределению генотипов *ACE*. Таким образом, прямой перенос результатов, полученных на материале циклических видов спорта, с осторожностью должен быть использован для видов спортивных единоборств. Наблюдаемые генетически обусловленные различия между спортсменами самбистами и контролем по большинству из изученных полиморфных систем, но отсутствие различий между самими спортсменами в процессе роста динамики их специализации, подчеркивает роль изначального отбора индивидов для успешных перспектив в данном виде спорта в зависимости от наследственных особенностей. Такой отбор имеет место уже на ранних стадиях специализации спортсменов в отношении борьбы самбо.

Ключевые слова: полиморфизм, спортивная успешность, *ACE*, *ACTN3*, *eNOS*, *EPAS1*, самбо

## Введение

Результаты многочисленных молекулярно-генетических исследований [Спицын, 2004; Rankinen et al., 2000, 2004; Wolfarth et al., 2005], выполненных за последние годы в ведущих научных центрах, убедительно свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности спортсменов к успешной соревновательной деятельности в циклических видах спорта, требующих преимуще-

ственного проявления выносливости или спринтерских (скоростно-силовых) возможностей. Так, многократно была подтверждена гипотеза о том, что в скоростно-силовых видах наиболее успешными являются спортсмены носители генотипа DD гена *ACE*, а в видах спорта, требующих преимущественно выносливости, - генотипа II [Gayagay, Hambley, 1998; Myerson et al., 1999; Nazarov et al., 2001; Ostergard et al., 2005].

Представленные факты дают веские основания для целенаправленного отбора перспективных спортсменов и правильного выбора спортивной специализации (спринтер или стайер) в циклических видах спорта на основании результатов оценки генетически обусловленной предрасположенности к конкретному виду двигательной деятельности. Фактически, для определенных групп видов спорта можно идентифицировать набор генетических маркеров определяющих индивидуальные способности человека к выполнению различных физических упражнений, о дифференциальной наследственной предрасположенности к тем или иным видам спорта. Генетические маркеры, определяющие предрасположенность к развитию и проявлению физических качеств характеризуют так называемый генотип успешного спортсмена [Rankinen et al., 2006; Бондарева и др., 2008]. Перспективность этого научного направления для спортивной практики не вызывает сомнений. Однако чем реже в популяции встречается определяющий успешность в спортивной деятельности генотип, тем в большей степени он лимитирует отбор перспективных спортсменов. Кроме того, учитывая существенные фенотипические отличия в условиях и характере соревновательной и тренировочной деятельности спортсменов, специализирующихся в нециклических видах спорта, требуется дополнительное уточнение и экспериментальная проверка возможности переноса данных, полученных в циклических видах, на другие спортивные дисциплины.

В настоящей работе предпринята попытка проследить генетический отбор спортсменов на основании анализа полиморфизма генов *ACE* (angiotensin I-converting enzyme), *ACTN3* ( $\alpha$ -actinin 3), *EPAS1* (endothelial PAS domain protein 1) и *NOS3* (nitric oxide synthase) для оценки генетической предрасположенности к ациклическим видам спорта. Полиморфизмы, выбранных нами генов, являются весьма перспективными маркерами-кандидатами высоких спортивных достижений в циклических видах спорта [Gayagay et al., 1998; Myerson et al., 1999; Nazarov et al., 2001; Ostergard et al., 2005; Rankinen et al., 2006; Бондарева и др., 2008]. Тем не менее, представляется установить, могут ли они в равной мере прогнозировать успех в нециклических видах спорта.

В качестве весьма характерного примера нециклического вида спорта нами была выбрана борьба самбо. Выбор этого вида единоборства был обусловлен широким спектром разноплановых физических нагрузок, характерных для условий соревновательного поединка: от кратковременных и предельных по мощности атак и повторяющихся

статических напряжений до серий борьбы с малой интенсивностью и пауз отдыха по ходу поединка.

**Ангиотензин I -превращающий фермент (ACE, - angiotensin I-converting enzyme)** – представляет собой цинкметаллопептидазу, расположенную на поверхности эпителиальных и эндотелиальных клеток. ACE входит в состав двух гормональных систем, регулирующих давление и объем крови: ренин-ангиотензиновую (отвечающую за превращение неактивного ангиотензина I в активную форму ангиотензина II путем отщепления концевой пептида) и кинин-калликреиновую (обеспечивающую разрушение брадикинина на неактивные фрагменты). Данный фермент участвует в вазоконстрикции и повышении кровяного давления [Ostergard et al., 2005], также найдены ассоциации данного полиморфизма с антропометрическими характеристиками [Макаров и др., 2007].

Ген ACE картирован в локусе 17q23. Известно более 100 аллельных вариантов этого гена, из которых наиболее важными в отношении физической активности является I/D полиморфизм.

В различных исследованиях [Myerson et al., 1999; Nazarov et al., 2001; Rankinen et al., 2006] было показано, что распределение генотипов гена *ACE* у спортсменов-цикликов имеет достоверные различия. У спортсменов – спринтеров преобладает генотип DD, а у стайеров генотип II [Лхагвасурэн, 2009]. Указанные различия можно объяснить тем, что наличие аллеля ACE\*D ассоциируется с увеличением содержания в скелетной мускулатуре быстрых гликолитических мышечных волокон, обеспечивающих проведение мощных кратковременных сокращений, что необходимо для успешного выполнения высокоинтенсивных упражнений [Ostergard et al., 2005]. Поскольку силовые упражнения обеспечиваются энергией за счет внутримышечных запасов АТФ и АТФ синтезированного во время реакций анаэробного метаболизма, становится очевидным, что эффективность снабжения мышц кислородом (увеличенная у носителей I аллеля) отходит на второй план. Время выполнения упражнений, требующих от спортсмена высокой анаэробной выносливости, не превышает 30 секунд, при этом отсутствует переход на аэробный способ синтеза АТФ, зависящий от количества доставляемого к скелетной мускулатуре кислорода. Таким образом, аллель ACE\*D гена *ACE* ассоциирован с предрасположенностью к выполнению кратковременных высокоинтенсивных упражнений.

Влияние I-аллеля на повышение аэробной выносливости может быть связано с увеличени-

ем кровотока в мышцах, повышением транспорта кислорода и энергетических ресурсов; увеличением числа митохондрий и повышением содержания миоглобина в мышцах. Пониженная активность фермента АСЕ в скелетных мышцах может снижать рабочую нагрузку на миокард во время физической активности и поддерживать мышечную массу и функции скелетной мускулатуры [Nazarov et al., 2001; Ostergard et al., 2005].

**Альфа-актинин 3 (ACTN3, -  $\alpha$ -actinin 3).** Ген ACTN3 является первым геном структурного белка скелетных мышц  $\alpha$ -актинина-3, для которого показана связь с проявлением физических качеств спортсменов, агенотип по ACTN3 – один из факторов, влияющих на нормальное функционирование мышц. Продукт гена ACTN3 отвечает за синтез  $\alpha$ -актина-3, являющегося основным компонентом Z-линий мышечных саркомеров, который определяет развитие быстрых мышечных волокон II типа [Yang et al., 2003] и экспрессируется только в волокнах скелетных мышц, в основном гликолитического типа, ответственных за проведение мощных сокращений с высокой скоростью [Moran et al., 2007]. Ген ACTN-3 локализован в длинном плече 11 хромосомы (11q13-q14) и состоит из 20 экзонов и 19 интронов. Значительная пропорция людей: 6% в Африке, 19% в Европе и до 25% в Азии являются гомозиготами по X-аллелю полиморфизма R577X этого гена. С/Т полиморфизм в 15 экзоне, приводящий к замене 577 аргининового кодона на стоп-кодон (R577X), ассоциирован со спортивной успешностью в циклических видах спорта. Янг с соавторами провели исследование полиморфизма R577X у австралийских спортсменов высшей квалификации [Yang et al., 2003]. Было показано, что частота аллеля 577R и генотипа RR в группе спринтеров и спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта, значительно выше, чем в контрольной группе. Напротив, частота генотипа XX среди спринтеров значительно ниже, чем в контрольной группе, причем в группе женщин-спринтеров данный генотип не идентифицирован. Представляется целесообразным отметить, что у спортсменов мужского пола, принимавших участие в Олимпийских играх в силовых видах спорта, присутствовал как минимум один аллель 577R. Кларксон с соавторами показали, что женщины с генотипом XX обладают меньшей мышечной силой, из чего следует, что обладатели генотипа XX менее предрасположены к выполнению силовых упражнений [Clarkson et al., 2005]. Более высокая пропорция X-аллеля у спортсменов, занимающихся видами спорта, требующих высокой выносливости, может свиде-

тельствовать о преимуществах спортсменов-носителей этого фактора. Однако другие авторы не выявили значимых отличий в распределении генотипов между велосипедистами, принимающими участие в трёхнедельных велогонках, атлетами, участвующими в забегах на средние и длинные дистанции, и контрольной группой [Lucia et al., 2006, 2007].

Предположения о том, что носители 577R аллеля обладают большей предрасположенностью к спринту, где требуются высокая скорость и мощность мышечных сокращений, подтверждают исследования Морана с соавторами [Moran et al., 2007]. Спортсмены подростковой группы из Греции, являющиеся носителями R-аллеля, показали меньшее время спринта на дистанции 40 м, чем подростки с гомозиготным XX-генотипом.

Таким образом, к настоящему моменту проведенные исследования свидетельствуют о большей предрасположенности носителей аллеля 577R к спринту и силовым видам спорта [Yang et al., 2003; Clarkson et al., 2005; Lucia et al., 2006, 2007; Moran et al., 2007].

**Эндотелиальный PAS домен белка 1 (EPAS1, – endothelial PAS domain protein 1)** является геном, белковый продукт которого вовлечен в комплексный процесс потребления кислорода. Он находится во второй хромосоме, локус 2p21-p16. Экспрессируется в капиллярных клетках эндотелия, клетках эпителия в легких, а также в миоцитах сердца.

EPAS1 кодирует фактор транскрипции и активируется при условии низкого содержания кислорода. В частности, под контролем белка EPAS1 находится экспрессия эритропоэтина и VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактора роста эндотелия сосудов. Поэтому снижение уровня кислорода в крови и активация EPAS1 приводят к увеличению количества эритроцитов и усиленному росту капилляров и, следовательно, к лучшему снабжению ткани кислородом и метаболитами [Henderson et al., 2005]. Полиморфизмы в гене EPAS1 влияют на то, насколько эффективно осуществляется переключение организма от использования, главным образом, анаэробного метаболизма, эффективного для коротких интенсивных выбросов энергии, к аэробному потреблению энергии, требующемуся для продолжительных упражнений. При изучении популяционных выборок, включая также элитных спортсменов, были идентифицированы два однонуклеотидных (SNP) полиморфизма, образующих гаплотипические сочетания в первом интроне A/G и C/T гена EPAS1 [Henderson et al., 2005].

**Синтаза окиси азота (eNOS, – nitric oxide synthase).** Ген эндотелиальной NO-синтазы расположен в локусе 7q36 и кодирует фермент эндотелиальную NO-синтазу. Окись азота синтезируется в организме из L-аргинина под действием эндотелиальной изоформы фермента синтазы азота [Joynes, Dietz, 1997]. Вазодилатирующие свойства NO представляются необходимыми для снижения кровяного давления и предотвращения развития гипертонии во время выполнения физических упражнений [Dietz et al., 1997]. SNP полиморфизм G894T приводящий к аминокислотной замене в белке синтазы окиси азота ассоциирован со снижением синтеза NO и увеличением протеолитического распада данного фермента [Hingorani et al., 2000]. Было показано, что носители аллеля T в большей степени предрасположены к развитию гипертонии и инфаркту миокарда [Hibi et al., 1998; Miyamoto et al., 1998]. Таким образом, данный полиморфизм с одной стороны обеспечивает нормальное функционирование гладкомышечной мускулатуры кровеносных сосудов (генотипы GG и GT), а с другой – является фактором риска развития сердечнососудистых заболеваний (генотип TT).

### Материалы и методы

Было генотипировано 227 спортсменов-мужчин участвовавших в Чемпионате России по самбо в 2008 году, а также студентов-спортсменов РГУФКСИТ, занимающихся борьбой самбо. Для каждого спортсмена, участвовавшего в исследовании, был определен генотип по полиморфизмам четырех генов: *ACE* rs4646994, *ACTN3* rs1815739, *NOS3* rs1799983 и *EPAS1* rs1867785. Численное распределение по спортивному званию выглядит для данной выборки следующим образом: КМС (кандидаты в мастера спорта) – 25 человек, МС (мастера спорта) – 142 человека, МСМК (мастера спорта международного класса) – 48 человек, ЗМС (заслуженные мастера спорта) – 11 человек.

Этнический состав исследуемой группы спортсменов самбистов представлен следующим образом: около 95% от всей численности обследованных спортсменов принадлежат по своему этническому составу к русским. Преимущественная пропорция остальных обследованных относится к представителям кавказских этнических групп.

**Исследуемые образцы.** Образцы буккального эпителия для исследования были собраны с соблюдением процедуры информированного согласия. Геномную ДНК буккальных клеток полу-

чали с использованием коммерческого набора реагентов для выделения ДНК «Проба-ГС» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Россия).

В результате исследования были генотипированы 227 борцов-самбистов по I/D полиморфизму гена *ACE*. Частоты встречаемости генотипов сравнивали в двух репрезентативных выборках: в экспериментальной и контрольной. Использованные для сравнения частоты генотипов в контрольной выборке были взяты из работы И.Б. Назарова и соавторов [Nazarov et al., 2001].

**Генотипирование полиморфных локусов.** Генотипирование образцов по полиморфизму *ACE* I/D rs4646994 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с регистрацией результатов методом электрофореза в агарозном геле. В исследование брали не менее 500 геном-эквивалентов ДНК на реакцию. ПЦР проводили в амплификаторе «Терцик» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология») по программе: 94°C – 10 сек, 64°C – 10 сек, 72°C – 10 сек в течение 35 циклов. Каждый образец тестировали в двух повторах. Наличие на электрофореграмме фрагмента 256 п.н. означало гомозиготное состояние исследуемого образца по делеционному варианту. Наличие на электрофореграмме фрагмента 545 п.н. означало гомозиготность исследуемого образца по инсерционному варианту. Наличие на электрофореграмме одновременно обоих фрагментов означало гетерозиготность исследуемого образца. Генотипирование по остальным полиморфизмам проводили в ЗАО «НПФ ДНК-Технология» при помощи ПЦР-реакции в режиме реального времени.

Статистический анализ распределения генотипов в исследуемых группах проводили при помощи критерия  $\chi^2$  при 5%-ном уровне значимости ( $p = 0.05$ ), с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

### Результаты

Распределение частот генотипов изученных генов, в экспериментальной и контрольной группах, представлено в таблице 1. Значения частот встречаемости генотипов по данным полиморфизмам из контрольных групп были получены из литературных источников, а также из базы данных PubMed\*.

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия в распределении частот

\* URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (дата обращения 01.02.2010).

**Таблица 1. Распределение частот генотипов исследованных генов в экспериментальной и контрольной группах**

Ген	Генотип	Частота встречаемости генотипа в экспериментальной группе (n = 226)			Частота встречаемости генотипа в контроле (n = 269)		
		N <sub>о</sub>	N <sub>с</sub>	$\chi^2_{\text{HW}}$	N <sub>о</sub>	N <sub>с</sub>	$\chi^2_{\text{HW}}$
ACE	DD	48	52.09	1.1878 p>0.05	65	68.25	0.6298 p>0.05
	ID	121	112.82		141	134.49	
	II	57	61.09		63	66.25	
ACTN3	CC	89	89.88	0.0590 p>0.05	67	78.70	8.2519 p<0.01
	CT	107	105.30		157	133.60	
	TT	30	30.85		45	56.70	
EPAS1	AA	36	33.11	0.6634 p>0.05	9	31.81	37.9879 p<0.01
	AG	101	106.79		167	121.38	
	GG	89	86.11		93	115.81	
NOS3	GG	108	109.07	0.1119 p>0.05	61	67.25	2.3234 p>0.05
	GT	98	95.87		147	134.50	
	TT	20	21.07		61	67.25	

**Таблица 2. Частоты аллелей изученных генов в группах спортсменов самбистов и в контрольных выборках**

Ген	Аллель	Частоты аллелей у борцов самбо	Частоты аллелей в контрольной группе
ACE	ACE*D	0.4801±0.0235	0.5037±0.0216
	ACE*I	0.5199±0.0235	0.4963±0.0216
ACTN3	ACTN3*C	0.6305±0.0227	0.5409±0.0215
	ACTN3*T	0.3695±0.0227	0.4591±0.0215
EPAS1	EPAS1*A	0.3827±0.0229	0.3439±0.0205
	EPAS1*G	0.6173±0.0229	0.6561±0.0205
NOS3	NOS3*G	0.6947±0.0217	0.5000±0.0216
	NOS3*T	0.3053±0.0217	0.5000±0.0216

**Таблица 3. Распределение частот генотипов у борцов-самбистов различной спортивной квалификации**

Ген	N	Спортивное звание								
		Спортсмены массовых разрядов (КМС)			Спортсмены высокой квалификации (МС)			Элитные спортсмены (МСМК, ЗМС)		
		25			141			60		
генотип	N <sub>o</sub>	N <sub>e</sub>	$\chi^2_{HW}$	N <sub>o</sub>	N <sub>e</sub>	$\chi^2_{HW}$	N <sub>o</sub>	N <sub>e</sub>	$\chi^2_{HW}$	
ACTN3	CC	7	7.84	0.4649 p>0.05	59	58.73	0.0098 p>0.05	24	24.70	0.1563 p>0.05
	CT	14	12.32		64	64.54		29	27.59	
	TT	4	4.84		18	17.73		7	7.70	
ACE	DD	6	5.29	0.3268 p>0.05	31	35.25	2.0496 p>0.05	10	11.27	0.4435 p>0.05
	ID	11	12.42		79	70.50		32	29.47	
	II	8	7.29		31	35.25		18	19.27	
EPAS1	AA	3	3.24	0.0434 p>0.05	22	19.31	0.9452 p>0.05	11	10.84	0.0074 p>0.05
	AG	12	11.52		60	65.37		29	29.33	
	GG	10	10.24		58	55.31		20	19.84	
NOS3	GG	10	10.24	0.0434 p>0.05	70	73.79	2.5408 p>0.05	27	24.70	1.6616 p>0.05
	GT	12	11.52		64	56.43		23	27.59	
	TT	3	3.24		7	10.79		10	7.70	

**Таблица 4. Частоты аллелей изученных генов у борцов-самбистов различной спортивной квалификации**

Ген	Аллель	Спортивное звание		
		Спортсмены массовых разрядов (КМС)	Спортсмены высокой квалификации (МС)	Элитные спортсмены (МСМК, ЗМС)
<i>ACTN3</i>	<i>ACTN3*C</i>	0.5600±0.0702	0.6454±0.0285	0.6417±0.0438
	<i>ACTN3*T</i>	0.4400±0.0702	0.3546±0.0285	0.3583±0.0438
<i>ACE</i>	<i>ACE*D</i>	0.4600±0.0705	0.5000±0.0278	0.4333±0.0452
	<i>ACE*I</i>	0.5400±0.0705	0.5000±0.0278	0.5667±0.0452
<i>EPAS1</i>	<i>EPAS1*A</i>	0.3600±0.0679	0.3714±0.0289	0.4250±0.0451
	<i>EPAS1*G</i>	0.6400±0.0679	0.6286±0.0289	0.5750±0.0451
<i>NOS3</i>	<i>NOS3*G</i>	0.6400±0.0679	0.7234±0.0266	0.6417±0.0438
	<i>NOS3*T</i>	0.3600±0.0679	0.2766±0.0266	0.3585±0.0438

генотипов между экспериментальной и контрольной группами по системам *ACTN3* ( $\chi^2=11.93$ ), *EPAS1* ( $\chi^2=29.03$ ) и *NOS3* ( $\chi^2=40.19$ ) при 2 d.f. Однако сопоставляемые группы оказались однородными в отношении распределения генотипов системы *ACE* ( $\chi^2=0.65$ ) при 2 d.f.

Распределение частот аллелей изученных генов представлено в таблице 2.

Ограниченность численностей субъектов изученных спортсменов и контрольных выборок позволяют свидетельствовать о достоверности различий в частотах аллелей между ними лишь по факторам системы *NOS3*.

Для рассмотрения особенностей распределения частот генотипов у борцов-самбистов различной спортивной квалификации была проведена сортировка экспериментальных данных, представленная в таблице 3. В таблице 4 представлено распределение частот аллелей в группах борцов-самбистов различной квалификации.

В любом случае эмпирическое распределение частот генотипов по 4 изученным генам соответствует теоретически ожидаемому в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга.

Дальнейший статистический анализ показал отсутствие различий в распределении частот генотипов по всем четырем генетическим системам между спортсменами в зависимости от уровня их классификации. А именно:  $\chi^2=1.80$  (*ACTN3*),  $\chi^2=2.87$  (*ACE*),  $\chi^2=1.51$  (*EPAS1*),  $\chi^2=7.65$  (*NOS3*) при d.f. = 4.

Наблюдаемые генетически обусловленные различия между спортсменами самбистами и контролем по большинству из изученных полиморфных систем, но отсутствие различий между самими спортсменами в процессе роста динамики их специализации подчеркивает роль изначального отбора индивидов для успешных перспектив в данном виде спорта в зависимости от наследственных особенностей. Такой отбор имеет место уже на ранних стадиях специализации спортсменов в отношении борьбы самбо.

В таблице 5 представлены результаты уровня гетерозиготности среди борцов-самбистов и в контрольной выборке.

В группе спортсменов наблюдаемый уровень гетерозиготности оказался значительно ниже, чем в соответствующей контрольной когорте. Этот факт может свидетельствовать о превалировании среди них определенных гомозиготных генотипов.

**Таблица 5. Наблюдаемый и ожидаемый показатели гетерозиготности и их производная в изученных группах**

Группа	$H_{obs}^*$	$H_{exp}^*$	$F^{**}$
Спортсмены	0.4724	0.4655	-0.0148
Контрольная выборка	0.5706	0.4870	-0.1717

Примечания: \*  $H_{obs}$  и  $H_{exp}$  – наблюдаемый и ожидаемый уровень гетерозиготности. \*\* – Средний индекс фиксации

### Обсуждение результатов

Обоснованный отбор перспективных спортсменов и выбор спортивной специализации в циклических видах спорта возможен на основании результатов оценки генетической предрасположенности к конкретному виду двигательной деятельности [Спицын, 2004; Rankinen et al., 2000, 2004; Wolfarth et al., 2005]. Однако чем реже в популяции встречается генотип определяющий успешность, тем в большей степени он лимитирует отбор перспективных спортсменов. Также, учитывая существенные фенотипические отличия в условиях и характере соревновательной и тренировочной деятельности спортсменов, специализирующихся в нециклических видах спорта, требуется дополнительное уточнение и экспериментальная проверка возможности трансформации данных, полученных в циклических видах, на другие спортивные дисциплины.

При отборе спортсменов с необходимыми генотипами «успешности» неизбежно придется столкнуться с различной частотой их встречаемости в контроле из популяций. Таким образом, возможны три альтернативных ситуации при генетическом отборе в спорте, которые реализуются в борьбе самбо: в наиболее благоприятном для отбора случае лучшая перспективность к самбо обуславливается носительством генотипов *CC* и *CT* гена альфа-актина 3 против генотипа *TT*. Гомозиготы *CC* и гетерозиготы *CT* преобладают в популяции (25.0 и 58.3 %) по сравнению с носителями генотипа *TT* (16.7%). Второй сценарий, также являющийся значимым для отбора, реализуется на примере учета гомозигот *GG* и гетерозигот *GT* для гена *NOS3*. Частоты встречаемости аллелей *G* и *T* в европейской популяции равны 50.0%, поэтому вероятность найти носителя искомого генотипа составляет около 75.0 %. И последний вариант реализован в преимущественном

отборе гомозигот AA гена *EPAS1*. Вероятность найти носителя такого генотипа в популяции составляет 3.0%. Однако наши данные свидетельствуют о значительном увеличении частоты встречаемости данного гомозиготного сочетания у борцов (от 12.0 до 16.9 %). Таким образом, низкая частота встречаемости генотипа AA в исходной популяции будет лимитировать отбор перспективных самбистов в наибольшей степени.

Каждый из аллелей исследованных генов соответствует предрасположенности человека либо к скоростно-силовым качествам, либо к выносливости. Из изученных нами данных, только по I/D полиморфизму гена *ACE* не установлено статистически значимых отличий по частотам генотипов между экспериментальной и контрольной группами. Таким образом, использование I/D полиморфизма гена *ACE* представляется малооправданным для прогноза спортивной перспективы в борьбе самбо. Полученный результат является подтверждением гипотезы о том, что маркеры спортивной успешности, разработанные для циклических видов спорта, не всегда могут быть использованы для ациклических. Увеличение частот встречаемости генотипов CC и CT гена *ACTN3* в экспериментальной группе свидетельствует о скоростно-силовом направлении отбора по данному гену. С-аллель в циклических видах спорта является маркером предрасположенности к спринту [Moran et al., 2007]. Также по полиморфизмам генов креатинкиназы (*CKMM* rs8111989) и аденозинмонофосфат дезаминазы (*AMPD1* rs17602729) спортсмены, занимающиеся самбо, демонстрируют отбор по генотипам, обеспечивающим повышенные скоростно-силовые качества (данные не приведены). Что касается отбора по генам *eNOS* и *EPAS1*, то в случае синтазы окиси азота, преимущество получают носители G-аллеля. Данный аллель обеспечивает нормальный уровень синтеза NO в эндотелии сосудов, что приводит к их расслаблению [Jouner et al., 1997]. По-видимому, нормальное функционирование синтазы окиси азота и, как следствие, вазодилатация необходимы во время серий борьбы с малой интенсивностью и пауз отдыха по ходу поединка, так как в это время происходит восстановление организма после высокоинтенсивных нагрузок. Расслабление стенок сосудов приводит к увеличению кровотока в мышцах, увеличению доставки кислорода и метаболитов к ней и удалению продуктов гликолиза.

Выбранный нами для изучения полиморфизм *EPAS1* ассоциирован с переключением способа получения энергии с анаэробного на аэробный. Генотип AA, являющийся относительно редким в европейской популяции, обеспечивает наиболее

эффективное использование аэробных возможностей организма по сравнению с генотипами AG и GG. Одним из способов улучшить физическое состояние спортсменов и увеличить аэробные возможности организма являются тренировки, провоцирующие состояние гипоксии в организме. В ответ на недостаток кислорода активируются системы организма, призванные компенсировать недостаток кислорода за счет увеличения числа эритроцитов (эритропоэз), роста капилляров в мышцах (ангиогенез) и увеличения количества рецепторов глюкозы на поверхности миоцитов [Henderson et al., 2005]. *EPAS1* кодирует фактор транскрипции и активируется при условии низкого содержания кислорода. В частности, под контролем белка *EPAS1* находится экспрессия эритропоэтина и фактора роста эндотелия сосудов. Можно предположить, что механизм, обеспечивающий преимущество спортсменов с генотипом AA, основан на их большей аэробной работоспособности, носители генотипа AA быстрее восстанавливаются во время отдыха и низких по интенсивности нагрузок.

## Заключение

Полиморфизмы генов *ACE*, *ACTN3*, *eNOS* и *EPAS1* достаточно хорошо изучены в современной спортивной генетике и позволяют прогнозировать спортивную успешность для спортсменов-циклических. Анализ распределения частот генотипов данных генов в группе спортсменов-единоборцев позволил выявить три возможных сценария спортивного отбора в самбо. Повышенные частоты встречаемости гомозиготных генотипов CC гена *ACTN3*, GG гена *eNOS* и AA гена *EPAS1* в группе спортсменов-самбистов свидетельствуют о преимуществе их носителей перед наличием альтернативных сочетаний. Частоты встречаемости генотипов CC гена *ACTN3* и GG гена *NOS3* в среднем по группе спортсменов и в группах, характеризующихся высоким уровнем спортивного мастерства, практически одинаковы: 39.3 против 41.5 и 38.9, и 47.7 против 49.3 и 45.7. Таким образом, для подавляющего большинства перспективных спортсменов характерно наличие генотипов CC и GG. Статистически достоверных различий в частотах встречаемости генотипов DD, ID и DD гена *ACE* между группой спортсменов – самбистов и контрольной группой выявлено не установлено. Полученные результаты свидетельствуют о том, что I/D полиморфизм гена *ACE* не ассоциирован со спортивной успешностью в самбо. На-



против, полиморфизмы генов *ACTN3*, *eNOS* и *EPAS1* могут быть использованы для отбора перспективных спортсменов-единоборцев. Тем не менее, остается открытым вопрос о вкладе каждого из генов в предрасположенность к конкретному виду двигательной деятельности. На это вопрос должны ответить дальнейшие популяционно-генетические и функционально-генетические исследования различных видов спорта с участием спортсменов различных специализаций и квалификаций.

### Библиография

- Бондарева Э.А., Ростовцева Е.В., Шебанова А.С., Агапов И.И. Молекулярно-генетические маркеры спортивной успешности // Биотехнология. 2008. № 4. С. 3–21.
- Лхагвасурэн Гундэдэмаа. Морфофункциональные особенности студенческой молодежи Монголии в зависимости от генетических и средовых факторов: Автореф. дисс. ... канд биол. наук. М., 2009.
- Макаров С.В., Негашева М.А., Мильготина А.Б., Пискорская И.В., Бычковская Л.С., Спицын В.А. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, альфа-актинина-3 и антропометрические характеристики // Медицинская генетика. 2007. Т. 6. № 1 (55). С. 43–47.
- Спицын В.А. Проблемы современной антропологии. Сборник, посвященный 70-летию со дня рождения профессора Б.А. Никитюка / Под ред. В.В. Кузина, О.В. Матыцына, Е.З. Годинои. М.: Флинта, Наука, 2004. С. 113–128.
- Clarkson P.M., Devaney J. M., Gordish-Dressman H., Thompson P.D., Hubal M.J., Urso M., Price T.B., Angelopoulos T.J., Gordon P.M., Moyna N.M., Pescatello L.S., Visich P.S., Zoeller R.F., Seip R.L. and Hoffman E.P. ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women // J. Appl. Physiol. 2005. Vol. 99. P. 154–163.
- Dietz N.M., Engelke K.A., Samuel T.T., Fix R.T., Joyner M.J. Evidence for nitric oxide-mediated sympathetic forearm vasodilatation in humans // J. Physiol. 1997. Vol. 498. P. 531–540.
- Gayagay G., Yu B., Hambly B. Elite endurance athletes and the ACE I allele: the role of genes in athletic performance // Hum. Genet. 1998. Vol. 103. P. 48–50.
- Henderson J., Jason M. Withford-Cave J.M., David L. Duffy D.L., Stuart J. Cole S.J., Nicole A. Sawyer N.A., Jason P. Gulbin J. P., Allan Hahn A., Ronald J. Trent R.J., Bing Yu Bing. The EPAS1 gene influences the aerobic-anaerobic contribution in elite endurance athletes // Hum. Genet. 2005. Vol. 118. P. 416–423.
- Hibi K., Ishigami T., Tamura K., Mizushima S., Nyui N., Fujita T., Ochiai H., Kosuge M., Watanabe Y., Yoshii Y., Kihara M., Kimura K., Ishii M., Umemura S. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction // Hypertension. 1998. Vol.32. P. 521–526.
- Hingorani AD. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and atherogenesis: John French Lecture 2000 // Atherosclerosis. 2001. Vol. 154. P. 521–527.
- Joyner M.J., Dietz N.M. Nitric oxide and vasodilation in human limbs // J. Appl. Physiol. 1997. Vol. 83. P. 1785–1796.
- Lucia A., Gomez-Gallego F., Santiago C., Bandres F., Earnest C., Rabadan M., Alonso J.M., Hoyos J., Cordova A., Villa G., and Foster C. ACTN3 genotype in professional endurance cyclists // Int. J. Sports Med. 2006. Vol. 27. P. 880–884.
- Lucia A., Olivan J., Gomez-Gallego F., Santiago C., Montil M., and Foster C. Citius and longius (faster and longer) with no alpha-actinin-3 in skeletal muscles? // Br. J. Sports Med. 2007. Vol. 8. P. 430–435.
- Miyamoto Y., Saito Y., Kajiyama N., Yoshimura M., Shimasaki Y., Nakayama M., Kamitani S., Harada M., Ishikawa M., Kuwahara K., Ogawa E., Hamanaka I., Takahashi N., Kaneshige T., Teraoka H., Akamizu T., Azuma N., Yoshimasa Y., Yoshimasa T., Itoh H., Masuda I., Yasue H., Nakao K. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension // Hypertension. 1998. Vol. 32. P. 3–8.
- Moran C.N., Yang N., Bailey M.E., Tsiokanos A., Jamurtas A., MacArthur D.G., North K., Pitsiladis Y.P., and Wilson R.H. Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism and complex quantitative body composition and performance phenotypes in adolescent Greeks // Eur. J. Hum. Genet. 2007. Vol. 15. P. 88–93.
- Myerson S., Hemingway H., Budget R., Martin J., Humphries S., and Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance // J. Appl. Physiol. 1999. Vol. 87. P. 1313–1316.
- Nazarov I.B., Woods D.R., Montgomery H.E., Shneider O.V., Kazakov V.I., Tomilin N.V., and Rogozkin V.A. The angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes // Eur. J. Hum. Genet. 2001. Vol. 9. P. 797–801.
- Ostergard T., Ek J., Hamid Y., Saltin B., Pedersen O.B., Hansen T., and Schmitz O. Influence of the PPAR-gamma2 Pro12Ala and ACE I/D polymorphisms on insulin sensitivity and training effects in healthy offspring of type 2 diabetic subjects // Horm. Metab. Res. 2005. Vol. 37. P. 99–105.
- Rankinen T., Bray M.S., Hagberg J.M., Perusse L., Roth S.M., Wolfarth B., and Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2005 update // Med. Sci. Sports Exerc. 2006. Vol. 38. P. 1863–1888.
- Rankinen T., Gagnon J., Perusse L., Chagnon Y.C., Rice T., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore, J.H., Rao D.C., and Bouchard C. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000. Vol. 279. P. 368–374.
- Rankinen T., Perusse L., Rauramaa R., Rivera M.A., Wolfarth B., and Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2003 update // Med. Sci. Sports Exerc. 2004. Vol. 36. P. 1451–1469.

- Wolfarth B., Bray M.S., Hagberg J.M., Perusse L., Rauramaa R., Rivera M.A., Roth S.M., Rankinen T., and Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2004 update // *Med Sci Sports Exerc.* 2005. V.37. P. 881-903.
- Yang N., MacArthur D.G., Gulbin J.P., Hahn A.G., Beggs A.H., Eastel S., and North K. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 73. P. 627-631.

---

Контактная информация:  
Бондарева Э.А. E-mail: Bondareva.E@gmail.com;  
Шиян В.В. E-mail: ShiyanVV@mail.ru;  
Спицын В.А. E-mail: Ecolab@med-gen.ru;  
Година Е.З. E-mail: godina@antropos.msu.ru

## ASSOCIATIONS OF FOUR POLIMORPHISMS (ACE, EPAS1, ACTN3 И NOS3) WITH HIGH ACHIEVEMENTS IN SAMBO WRESTLING

E. Bondareva<sup>1</sup>, V. Shiyanyan<sup>2</sup>, V. Spitsyn<sup>3</sup>, E. Godina<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Anthropology, Biological Faculty, MSU, Moscow

<sup>2</sup> Institute of Sport, Russian State University of Physical Education, Sport and Tourism, Moscow

<sup>3</sup> Research Centre for Medical Genetics RAMS, Moscow

<sup>4</sup> Institute and Museum of Anthropology of MSU, Moscow

Numerous genetic researches have revealed strong associations between high achievements in cyclic sports and polymorphisms in several genes. Now it is possible to select persons with genetic predisposition to short-term (sprint) or long-term physical work. But there are significant differences between sambo wrestling and cyclic sports performance. Therefore associations found for cyclic sports cannot be applied for sambo wrestling in the same way. The aim of the study was to explore whether polymorphisms in ACE, ACTN3, eNOS and EPAS1 genes were associated with high achievements in sambo wrestling. Two hundred and twenty seven Russian male elite sambo athletes were tested. There was no association found between ACE I/D (rs4646994) genotype distributions amongst sambo athletes and non-athletes cohort. Genotype distributions amongst sambo athletes and non-athletes cohort were different for ACTN3 rs1815739, eNOS rs1799983 and EPAS1 rs1867785 gene polymorphisms.

Key words: *polimorphisms, high achievements in sambo wrestling, ACE, ACTN3, eNOS, EPAS1*