

АССОЦИАЦИЯ КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ КРОВИ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ БЕГА НА ИЗБРАННОЙ ДИСТАНЦИИ

Е.В. Быков, bev58@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7506-8793>

О.В. Балберова, olga-balberova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5513-6384>

И.Н. Орешкина, gaika_ira@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0191-2805>

Н.В. Макарова, prim1207@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1343-3898>

Уральский государственный университет физической культуры, Челябинск, Россия

Аннотация. Цель: изучить ассоциацию между носительством аллелей кандидатных генов, регулирующих протеолитические системы крови со спортивной результативностью спортсменов с разной спецификой тренировок. **Материалы и методы.** У спортсменов-конькобежцев и легкоатлетов мужского пола, специализирующихся в беге на короткие, средние или длинные дистанции ($n = 123$), и у 50 здоровых добровольцев (неспорсмены) проведено генотипирование с помощью полимеразной цепной реакции на приборе StepOne Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). **Результаты** исследования продемонстрировали, что делеционный аллель D и гомозиготный генотип по аллелю D rs4340 гена ACE можно рассматривать как биомаркеры эффективности в спринтерском беге, а гомозиготный генотип по аллелю I ассоциирован со спортивной квалификацией бегунов-стайеров. **Заключение.** Использование в системе спортивного отбора генетических маркеров, ассоциированных с эффективностью в беге на избранной дистанции, поможет спортивным врачам и тренерам в разработке персонализированных стратегий отбора атлетов и выбора спортивной специализации. Такой персонализированный подход позволит повысить спортивную результативность и снизить риск перетренированности и срыва адаптации в сложный соревновательный период.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, калликреин-кининовая система, полиморфизм rs4340 гена ACE, полиморфизм rs5810761 гена BDKRB2, циклические виды спорта, спортивная квалификация

Для цитирования: Ассоциация кандидатных генов, регулирующих протеолитические системы крови с эффективностью бега на избранной дистанции / Е.В. Быков, О.В. Балберова, И.Н. Орешкина, Н.В. Макарова // Человек. Спорт. Медицина. 2025. Т. 25, № S1. С. 52–58. DOI: 10.14529/hsm25s106

Original article
DOI: 10.14529/hsm25s106

ASSOCIATION OF CANDIDATE GENES REGULATING PROTEOLYTIC SYSTEMS WITH RUNNING PERFORMANCES AT DIFFERENT DISTANCES

E.V. Bykov, bev58@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7506-8793>

O.V. Balberova, olga-balberova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5513-6384>

I.N. Oreshkina, gaika_ira@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0191-2805>

N.V. Makarova, prim1207@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1343-3898>

Ural State University of Physical Education, Chelyabinsk, Russia

Abstract. Aim. This study aimed to investigate the association between polymorphisms in candidate genes involved in proteolytic regulation and running performances on different distances. **Materials and methods.** Genotyping was performed in 123 male athletes (speed skaters and track and field runners specializing in short-, middle-, or long-distance events) and 50 healthy non-athlete controls using real-time polymerase chain reaction (StepOne Real-Time PCR System, Applied Biosystems, USA). **Results.** The deletion

allele (D) and homozygous genotype (DD) of the ACE rs4340 polymorphism were associated with enhanced sprint performance. The homozygous II genotype was linked to enhanced long-distance running performance. **Conclusion.** These findings suggest that genetic markers may serve as predictors for athletic performance at different running distances. Incorporating genetic profiling into sports selection could enable coaches and sports physicians to optimize athlete specialization, enhance performance, and mitigate risks of overtraining and maladaptation during competitive periods.

Keywords: renin-angiotensin system, kallikrein-kinin system, rs4340 ACE gene polymorphism, BDKRB2 rs5810761 gene polymorphism, cyclic sports, sports qualification

For citation: Bykov E.V., Balberova O.V., Oreshkina I.N., Makarova N.V. Association of candidate genes regulating proteolytic systems with running performances at different distances. *Human. Sport. Medicine*. 2025;25(S1):52–58. (In Russ.) DOI: 10.14529/hsm25s106

Введение. Ведущая роль в функционировании и регуляции сердечно-сосудистой системы принадлежит эндотелию, который посредством своей секреторной активности реализует сосудистый гомеостаза [7, 10]. Эндотелий в зависимости от метаболической активности скелетных мышц и миокарда координирует кровоснабжение за счет секреции вазоконстрикторов (в том числе ангиотензин II) или вазодилататоров (брадикинин). Равновесие между этими двумя процессами обеспечивают протеолитические системы крови: ренин-ангиотензиновая (РАС) и калликреин-кининовая (ККС) за счет регуляции синтеза и распада ангиотензина II и брадикинина [9]. Тренировочные нагрузки различной направленности будут влиять на особенности взаимодействия этих систем, поскольку поперечно-полосатая мышечная ткань способна локально секретировать вазоактивные вещества и экспрессировать функциональные рецепторы [6]. Однако еще не установлено, каким образом взаимодействие этих РАС и ККС способствует формированию спортивного фенотипа, ассоциированного с эффективностью в беге на короткие, средние и длинные дистанции. Имеются сведения о том, что «брадикинин, действующий через рецепторы брадикинина, которые кодируются геном *BDKRB2*, может влиять на местный кровоток в скелетных мышцах и поглощение глюкозы скелетными мышцами во время физической активности, что определяет более высокую выносливость спортсменов» [3, 8].

Ассоциативные генетические исследования последних лет демонстрируют значимость полиморфизма rs4340 гена *ACE* как в регуляции сердечно-сосудистой системы [2, 5], так и в функционировании скелетной мускулатуры [3, 4, 6]. Ангиотензинпревращающий фер-

мент, кодируемый геном *ACE*, катализирует реакцию превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Последний, в свою очередь, является выраженным вазоконстриктором и ростовым фактором и оказывает непосредственное влияние на формирование гипертрофии скелетных мышц и миокарда. Теоретически это может способствовать повышению спринтерских показателей спортсменов [1]. Таким образом, идентификация генетических маркеров, определяющих эффективность в беге на короткие, средние и длинные дистанции, является важным направлением в спортивном отборе и выборе спортивной ориентации. Это дает возможность уточнить представления об аддитивном влиянии аллелей генов, регулирующих протеолитические системы крови, которые могут predispose к лучшей спортивной результативности в беге на короткие, средние или длинные дистанции, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы. У спортсменов-конькобежцев и легкоатлетов мужского пола, специализирующихся в беге на короткие, средние или длинные дистанции ($n = 123$), и у 50 здоровых добровольцев, не занимающихся спортом, проведено генотипирование (rs4340 гена *ACE*, rs5810761 гена *BDKRB2*) с помощью полимеразной цепной реакции на приборе StepOne Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Образцы ДНК были получены методом щелочной экстракции из буккального эпителия.

Для анализа распределения аллелей и генотипов по полиморфизмам rs4340 гена *ACE* и rs5810761 гена *BDKRB2* нами была использована мультипликативная и аддитивная модели наследования, также определяли соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Для исследования ассоциации полиморфиз-

мов, регулирующих протеолитические системы крови со спортивной результативностью в беге на разные дистанции, использовали отношения шансов (ОШ, 95 % доверительного интервала (ДИ)).

Результаты. Полиморфизм rs4340 гена *ACE* является инсерционно-делеционным. У носителей аллеля D активность фермента ACE в сыворотке крови выше, чем у носителей аллеля I, что может оказывать влияние на особенности метаболизма скелетных мышц и миокарда [1].

Полиморфизм rs5810761 гена *BDKRB2* также является инсерционно-делеционным и заключается «в носительстве аллеля I / (+9) (наличие фрагмента ДНК длиной из 9 пар нуклеотидов) или аллеля D / (-9) (отсутствие указанного фрагмента). У носителей аллеля D / (-9) отмечена более высокая экспрессия *BDKRB2* по сравнению с носительством аллеля I / +9, а значит, более выраженный сосудорасширяющий эффект» [1].

Как видно из табл. 1, распределение генотипов полиморфизма rs4340 гена *ACE* у здоровых добровольцев, не занимающихся спортом, было следующим: I/I – 20,0 %; I/D – 66,0 %; D/D – 14,0 %; в группе спортсменов: I/I – 13,8 %; I/D – 59,4 %; D/D – 26,8 %. Полученное распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга: в группе спортсменов – $\chi^2 = 2,67$ ($p = 0,1$); в группе не спортсменов – $\chi^2 = 2,66$ ($p = 0,1$).

Распределение генотипов полиморфизма rs5810761 гена *BDKRB2* в группе контроля (неспортсмены) составило: I/I (+9/+9) – 8,0 %; I/D (+9/-9) – 92,0 %; D/D – 0,0 %; в группе спортсменов: I/I (+9/+9) – 9,8 %; I/D (+9/-9) – 88,6 %; D/D – 1,6 %, что также соответствовало равновесию Харди – Вайнберга: контрольная группа (неспортсмены) – $\chi^2 = 0,26$ ($p = 0,61$); спортсмены – $\chi^2 = 1,68$ ($p = 0,2$).

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизмов генов, регулирующих протеолитические системы крови (rs4340 гена *ACE* и rs5810761 гена *BDKRB2*), в группе спортсменов и неспортсменов статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$).

Далее было проведено изучение ассоциации между аллельными вариантами / генотипами полиморфизмов, регулирующих протеолитические системы крови (rs4340 гена *ACE* и rs5810761 гена *BDKRB2*) в зависимости от спортивной специализации участников основной группы (спринтеры, средневики и стайеры) (табл. 2).

Как видно из табл. 2, установлена статистически значимая ассоциация между носительством аллеля D и спринтерским бегом: в группах сравнения спринтеры / неспортсмены ($p = 0,01$), спринтеры / стайеры ($p = 0,007$); а также между гомозиготным генотипом DD rs4340 гена *ACE* и спринтерским бегом: в группах сравнения спринтеры / неспортсмены ($p = 0,007$) и спринтеры / стайеры ($p = 0,003$).

Таблица 1
Table 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов кандидатных генов, регулирующих протеолитические системы крови
Allele and genotype distribution for candidate genes involved in proteolytic regulation

Аллели, генотипы Alleles, genotypes	Спортсмены Athletes (n = 123)	Неспортсмены Non-athletes (n = 50)	χ^2	p	ОШ OR	95 % ДИ 95% CI
rs4340 гена <i>ACE</i> / rs4340 <i>ACE</i> gene						
I	107 (43,5 %)	53 (53,0 %)	2,58	0,11	0,68	0,43–1,09
D	139 (56,5 %)	47 (47,0 %)			1,46	0,92–2,34
I/I	17 (13,8 %)	10 (20,0 %)	3,37	0,07	0,64	0,27–1,52
I/D	73 (59,4 %)	33 (66,0 %)			0,75	0,38–1,49
D/D	33 (26,8 %)	7 (14 %)			2,25	0,92–5,50
rs5810761 гена <i>BDKRB2</i> / <i>BDKRB2</i> rs5810761 gene						
I (+9)	133 (54,1 %)	54 (54,0 %)	0,01	0,99	1,00	0,63–1,60
D (–9)	113 (45,9 %)	46 (46,0 %)			1,00	0,63–1,59
I/I (+9/+9)	12 (9,8 %)	4 (8,0 %)	0,98	0,61	1,24	0,38–4,06
I/D (+9/–9)	109 (88,6 %)	46 (92,0 %)			0,68	0,21–2,17
D/D (–9/–9)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)			2,08	0,10–44,06

Таблица 2
Table 2

Отношение шансов носительства аллелей и генотипов генов, кодирующих
протеолитические системы крови у спортсменов с разной спортивной специализацией
Odds ratios for alleles and genotypes of blood proteolytic system
genes across athletic specializations

Аллели, генотипы Alleles, genotypes	1 – спринт 1 – sprinters	2 – средневики 2 – middle-distance runners	3 – стайеры 3 – long-distance runners	4 – неспортсмены 4 – non-athletes	p
rs4340 (I/D 287) гена ACE / rs4340 (I/D 287) ACE gene					
I	27 (33,8 %)	31 (40,8 %)	49 (54,4 %)	53 (53,0 %)	p > 0,05
D	53 (66,2 %)	45 (59,2 %)	41 (45,6 %)	47 (47,0 %)	p ₁ = 0,01 p ₂ = 0,007
I/I	3 (7,5 %)	4 (10,5 %)	10 (22,2 %)	9 (18,0 %)	p > 0,05
I/D	21 (52,5 %)	23 (60,5 %)	29 (64,5 %)	35 (70,0 %)	p > 0,05
D/D	16 (40,0 %)	11 (29,0 %)	6 (13,3 %)	6 (12 %)	p ₁ = 0,007 p ₂ = 0,003
rs4340 (I/D 9) гена BDKRB2 / BDKRB2 rs4340 (I/D 9) gene					
I (+9)	45 (56,3 %)	41 (53,9 %)	47 (52,2 %)	54 (54,0 %)	p > 0,05
D (-9)	35 (43,7 %)	35 (46,1 %)	43 (47,8 %)	46 (46,0 %)	p > 0,05
I/I (+9/+9)	5 (12,5 %)	4 (10,5 %)	3 (6,7 %)	4 (8,0 %)	p > 0,05
I/D (+9/-9)	35 (87,5 %)	33 (86,8 %)	41 (91,1 %)	46 (92,0 %)	p > 0,05
D/D (-9/-9)	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (2,2 %)	0 (0,0 %)	p > 0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий между спринтерами и неспортсменами; p₂ – достоверность различий между спринтерами и стайерами.

Note: p₁ – significance of differences between sprinters and non-athletes; p₂ – significance of differences between sprinters and long-distance runners.

По мере увеличения беговой дистанции было отмечено повышение частоты инсерционного аллеля I и гомозиготного генотипа II rs4340 гена ACE. Так, в группе спринтеров носителями данного аллеля являлись 33,8 %, а носителями гомозиготного генотипа II – 7,5 % спортсменов, в группе средневиков – 40,8 и 10,5 %, а в группе стайеров – 54,4 и 22,2 % соответственно. Однако достоверных различий зарегистрировано не было (p > 0,05).

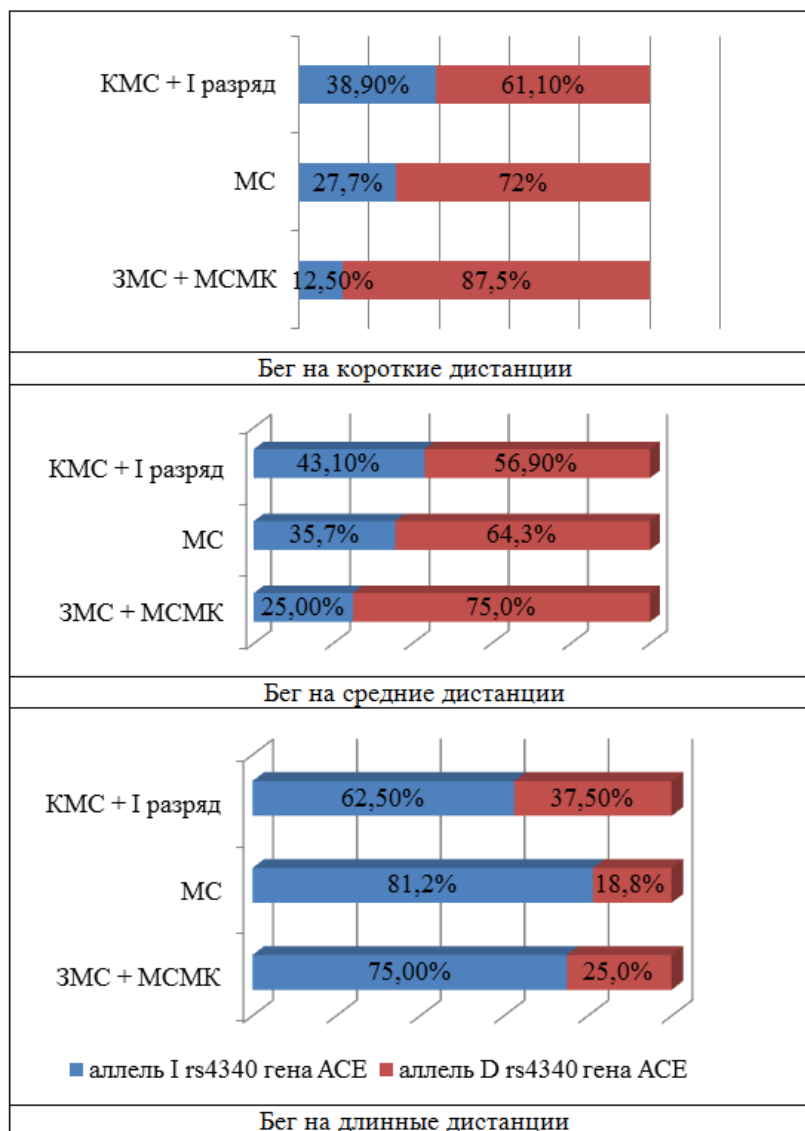
Поскольку спортсмены с разной спортивной ориентацией в беговых дисциплинах имели разную квалификацию, была поставлена задача изучить ассоциацию между аллельными вариантами / генотипами полиморфизмов, регулирующих протеолитические системы крови (rs4340 гена ACE и rs5810761 гена BDKRB2) в зависимости от квалификации (мастер спорта международного класса, мастер спорта, кандидат в мастера спорта и I спортивный разряд) участников основной группы (спринтеры, средневики и стайеры) (см. рисунок).

Результаты исследования в группе спринтеров продемонстрировали тенденцию к увеличению частоты аллеля D rs4340 гена ACE и

к увеличению частоты аллеля I (+9) rs4340 гена BDKRB2 с ростом их квалификации, статистически значимой ассоциации не выявлено (p > 0,05).

У спортсменов, бегунов на средние дистанции, частота аллеля D rs4340 гена ACE также увеличивалась в зависимости от их квалификации. Исследуемые аллели и генотипы rs4340 гена BDKRB2 не выявили статистически значимой ассоциации с квалификацией спортсменов в данной группе (p > 0,05).

Результаты исследования в группе стайеров продемонстрировали статистически значимую ассоциацию между носительством аллеля I и гомозиготного генотипа II rs4340 гена ACE с квалификацией мастера спорта международного класса (ОШ = 10,0 [95 % ДИ: 1,01 – 98,88]). Исследуемые аллели и генотипы rs4340 гена BDKRB2 не выявили статистически значимой ассоциации с квалификацией спортсменов в данной группе (p > 0,05). Однако следует отметить, что в группах сравнения у стайеров (мастер спорта международного класса против кандидата в мастера спорта + I спортивный разряд) носительство гапло-



Отношение шансов носительства аллелей и генотипов генов, кодирующих протеолитические системы крови у спортсменов с разной спортивной квалификацией
Odds ratios for alleles and genotypes of blood proteolytic system genes across athletic performance levels

типа I/D rs4340 гена *ACE* + D/D (–9/–9) rs4340 гена *BDKRB2* статистически значимо ($p = 0,006$) увеличивало отношение шансов стать мастером спорта международного класса на избранной дистанции ОШ = 25,29 [95 % ДИ: 0,98 – 147,91]).

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало статистически значимое повышение шансов достижения высокой результативности в спринтерском беге у носителей аллеля D и гомозиготного генотипа

DD rs4340 гена *ACE*, достижения высокой результативности в беге на длинные дистанции у носителей гомозиготного генотипа II rs4340 гена *ACE*. Отношение шансов стать мастером спорта международного класса на длинной дистанции увеличивалась в случае носительства аллеля I rs4340 гена *ACE* и гомозиготного генотипа –9/–9 гена *BDKRB2*, т. е. у спортсменов с высокой экспрессией лиганда брадикинина и с большой функциональной активностью брадикининовых рецепторов.

Список литературы / References

1. Спортивная генетика: моногр. / под ред. Н.А. Шнайдер, О.В. Балберовой. М.: Русайнс, 2023. 343 с. [Schneider N.A., Balberova O.V. (Eds.) *Sportivnaya genetika: monografiya* [Sports Genetics. Monograph]. Moscow, Rusains Publ., 2023. 343 p.]
2. Ярышева В.Б., Шибкова Д.З. Генетические предикторы адаптации сердечно-сосудистой системы подростков к физическим нагрузкам // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 1. С. 63–66. [Yarysheva V.B., Shibkova D.Z. [Genetic Predictors of Adaptation of the Cardiovascular System of Adolescents to Physical Activity]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2017, vol. 98, no. 1, pp. 63–66. (in Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-63
3. Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P.T. et al. Bradykinin Receptor Gene Variant and Human Physical Performance. *Journal Applied Physiology*, 2004, vol. 96 (3), pp. 938–942. DOI: 10.1152/jappphysiol.00865.2003
4. Ahmetov I.I., Egorova E.S., Gabdrakhmanova L.J., Fedotovskaya O.N. Genes and Athletic Performance: an Update. *Medical Sports Sciences*, 2016, vol. 61, pp. 41–54. DOI: 10.1159/000445240
5. Balberova O.V., Bykov E.V., Sidorkina E.G., Shnayder N.A. Genetic Biomarkers of Cardiovascular and Cerebrovascular Reserves in Athletes. *Personalized Psychiatry and Neurology*, 2022, vol. 2 (2), pp. 3–27. DOI: 10.52667/2712-9179-2022-2-2-3-27
6. La Montagna R., Canonico R., Alfano L. et al. Genomic Analysis Reveals Association of Specific SNPs with Athletic Performance and Susceptibility to Injuries in Professional Soccer Players. *Journal Cell Physiology*, 2020, vol. 235 (3), pp. 2139–2148. DOI: 10.1002/jcp.29118
7. Huey K.A. Potential Roles of Vascular Endothelial Growth Factor During Skeletal Muscle Hypertrophy. *Exercise Sport Sciences Review*, 2018, vol. 46 (3), pp. 195–202. DOI: 10.1249/JES.0000000000000152
8. Linde E.V., Akhmetov I.I., Ordzhonikidze Z.G. Genetic Factors and the Formation of Left Ventricular Myocardial Hypertrophy in Highly Qualified Athletes. *Science and Sport: Modern Trends*, 2014, vol. 2 (3), pp. 242–245.
9. Schmaier A.H. The Kallikrein-kinin and the Renin-angiotensin Systems have a Multilayered Interaction. *American Journal Physiology Regulation Integral Physiology*, 2003, vol. 285 (1), pp. 1–13. DOI: 10.1152/ajpregu.00535.2002
10. Balberova O.V., Bykov E.V., Shnayder N.A. et al. The “Angiogenic Switch” and Functional Resources in Cyclic Sports Athletes. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, 6496. DOI: 10.3390/ijms22126496

Информация об авторах

Быков Евгений Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе, Уральский государственный университет физической культуры, Челябинск, Россия.

Балберова Ольга Владиславовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института олимпийского спорта, Уральский государственный университет физической культуры, Челябинск, Россия.

Орешкина Ирина Николаевна, кандидат педагогических наук, доцент, заведующий кафедрой теории и методики конькобежного спорта, Уральский государственный университет физической культуры, Челябинск, Россия.

Макарова Наталья Владимировна, кандидат педагогических наук, доцент кафедры теории и методики легкой атлетики, Уральский государственный университет физической культуры, Челябинск, Россия.

Information about the authors

Evgeny V. Bykov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Research, Ural State University of Physical Education, Chelyabinsk, Russia.

Olga V. Balberova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Scientific Research Institute of Olympic Sports, Ural State University of Physical Education, Chelyabinsk, Russia.

Irina N. Oreshkina, Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Theory and Methodology of Speed Skating, Ural State University of Physical Education, Chelyabinsk, Russia.

Natalia V. Makarova, Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor of the Department of Theory and Methodology of Athletics, Ural State University of Physical Education, Chelyabinsk, Russia.

Вклад авторов:

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors:

The authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflict of interests.

Статья поступила в редакцию 02.12.2024

The article was submitted 02.12.2024