

**На правах рукописи**

**АХМЕТОВ ИЛЬДУС ИЛЬЯСОВИЧ**

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ-РЕГУЛЯТОРОВ С  
ФИЗИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ, АДАПТАЦИЕЙ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ И ТИПОМ  
МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН ЧЕЛОВЕКА**

**14.00.51 - Восстановительная медицина, лечебная физкультура и  
спортивная медицина, курортология и физиотерапия**

**03.00.15 - Генетика**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Санкт-Петербург**

**2006**

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры».

Научные руководители:

доктор медицинский наук профессор **Евдокимова Татьяна Александровна**  
доктор биологических наук профессор **Рогозкин Виктор Алексеевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинский наук профессор **Дорничев Вячеслав Михайлович**  
доктор медицинских наук профессор **Ларионова Валентина Ильинична**

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится 14 февраля 2007 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д208.089.05 при ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 191015, Санкт-Петербург, Кировская ул., д. 41.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 195196, Санкт-Петербург, Заневский пр., д. 1/82.

Автореферат разослан 29 декабря 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук профессор

В.В. Кирьянова

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Многочисленные работы свидетельствуют о наследственной предрасположенности к развитию и проявлению физических качеств человека (Rankinen et al., 2006). С углублением знаний о молекулярной структуре ДНК человека становится возможным вести поиск генетических маркеров предрасположенности к развитию и проявлению физических качеств. Согласно обнаруженным эффектам полиморфизмов генов, выделяют аллели, ассоциирующиеся с развитием и проявлением выносливости, быстроты и силы. Существуют также аллели, ограничивающие физическую деятельность человека посредством снижения или повышения экспрессии генов, изменения активности/структуры продуктов их экспрессии. Следствием такого ограничения физической деятельности в лучшем случае является прекращение роста спортивных результатов, в худшем – развитие патологических состояний, таких как, например, чрезмерная гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Так, с накоплением знаний о генетических маркерах предрасположенности к физической деятельности постепенно закладываются основы принципиально новой системы медико-генетического обеспечения физической культуры и спорта, которая позволит поднять его на более высокий уровень, внедрить в практику основы профилактической медицины и генетики, активно помогать в планировании и коррекции тренировочного процесса.

В последние годы активно изучается семейство ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR), регулирующих экспрессию большинства генов, вовлеченных в жировой и углеводный обмен. В это семейство входят альфа-, гамма- и дельта-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , PPAR $\delta$ ; гены, кодирующие эти белки обозначаются, соответственно, *PPARA*, *PPARG*, *PPARD*). В ходе исследований было выявлено, что семейство PPAR и один из их общих коактиваторов - 1-альфа-коактиватор PPAR $\gamma$  (PGC1 $\alpha$ ; обозначение гена – *PGC1A*) играют важнейшую роль в энергообеспечении скелетных мышц и миокарда (Lefebvre et al., 2006; Semple et al., 2006). На этом основании можно предположить, что вариации в генах семейства PPAR и в *PGC1A* способны повлиять на тип мышечной деятельности (состав мышечных волокон) и тип адаптации сердечно-сосудистой системы (ССС) к физическим нагрузкам.

**Цель исследования** заключалась в изучении ассоциации полиморфизмов генов *PPARA* (G/C полиморфизм 7-го интрона), *PPARG* (Pro12Ala), *PPARD* (+294T/C) и *PGC1A* (Gly482Ser) с предрасположенностью к выполнению физических нагрузок различной интенсивности и длительности, с развитием структурного и функционального ремоделирования ССС в ответ на физические нагрузки, а также с типом мышечных волокон человека.

### **Задачи исследования:**

1. Проанализировать полиморфные варианты генов *PPARA*, *PPARG*, *PPARD* и *PGC1A* у спортсменов и в контрольной группе.

2. Определить распределение частот генотипов и аллелей генов *PPARA*, *PPARG*, *PPARD*, *PGC1A* и их комбинации у спортсменов, специализирующихся в различных видах спорта в зависимости от характера физической деятельности, и сравнить их с данными контрольной группы.
3. Оценить роль полиморфизмов генов *PPARA*, *PPARG*, *PPARD*, *PGC1A* и их взаимодействие в адаптации ССС к физическим нагрузкам у спортсменов.
4. Определить ассоциацию полиморфизмов генов *PPARA*, *PPARG*, *PPARD* и *PGC1A* с типом мышечных волокон в группе испытуемых.

**Научная новизна.** В работе впервые изучены полиморфизмы генов-регуляторов у спортсменов. Показано, что вариации генов *PPARA*, *PPARD*, *PPARG* и *PGC1A* отдельно и в сочетании друг с другом играют важную роль в естественном спортивном отборе и могут влиять на успешность соревновательной деятельности. Данные о предрасположенности к определенной физической деятельности были подкреплены корреляцией между полиморфизмами генов и типом адаптации ССС к физическим нагрузкам различного характера, а также между составом мышечных волокон. При изучении полиморфизмов генов-регуляторов, впервые из них выделены генетические маркеры, ассоциируемые с риском развития ГМЛЖ у спортсменов.

**Практическая значимость.** Анализ полиморфизмов генов *PPARA*, *PPARD*, *PPARG* и *PGC1A* можно рекомендовать в качестве диагностического комплекса для оценки предрасположенности к развитию и проявлению физических качеств человека и риска развития чрезмерной ГМЛЖ в ответ на физические нагрузки различного характера, а также для косвенной оценки состава мышечных волокон в новой системе медико-генетического обеспечения физической культуры и спорта. Предлагаемый алгоритм исследований с использованием комплексного анализа может быть применен для обнаружения значимых генетических маркеров предрасположенности к физической деятельности.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Полиморфизмы генов *PPARA*, *PPARG*, *PPARD* и *PGC1A* ассоциируются с физической деятельностью человека: частота *PPARA* G, *PPARG* Ala, *PPARD* C и *PGC1A* Gly аллелей значимо выше в группе спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением выносливости по сравнению с контрольной группой, в то время как частота *PPARA* C, *PPARD* C и *PPARG* Ala аллелей превалирует в группе спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми видами спорта. На этом основании *PPARA* G и *PGC1A* Gly аллели можно рассматривать как маркеры предрасположенности к развитию и проявлению выносливости, а *PPARA* C аллель – как маркер предрасположенности к развитию и

проявлению скоростно-силовых качеств. С другой стороны, предполагается, что носительство *PPARG* Ala и *PPARD* C аллелей дает преимущество во всех видах физической деятельности, поскольку в первом случае связано с повышением чувствительности мышечной ткани к инсулину, а в другом случае - с увеличением утилизации жирных кислот.

2. Носительство *PPARA* C и *PPARD* C аллелей, а также в комплексе с *PPARG* Pro и *PGC1A* Ser аллелями ассоциируется с риском развития ГМЛЖ, а носительство *PPARA* C и *PPARG* Pro аллелей - с гиперкинетическим типом кровообращения у спортсменов. Таким образом, *PPARA* C, *PPARG* Pro, *PPARD* C и *PGC1A* Ser аллели являются факторами, ограничивающими кардиореспираторную выносливость; носителям этих аллелей не рекомендуется заниматься циклическими видами спорта с преимущественным проявлением выносливости.
3. Полиморфизмы генов *PPARA*, *PPARD*, *PPARG* и *PGC1A* связаны с типом мышечных волокон. Аллелями, ассоциированными с преобладанием медленных мышечных волокон (МВ) можно считать *PPARA* G, *PPARG* Ala, *PPARD* C и *PGC1A* Gly аллели; и, наоборот, аллелями, ассоциированными с преобладанием быстрых мышечных волокон (БВ) можно считать *PPARA* C, *PPARG* Pro, *PPARD* T и *PGC1A* Ser аллели. Такая корреляция полиморфизмов генов с типами мышечных волокон в некоторой степени объясняет связь аллелей с предрасположенностью к развитию и проявлению выносливости или скоростно-силовых качеств.

**Внедрение результатов.** Результаты научного исследования внедрены в практику спортивной ориентации и многолетней подготовки спортсменов СДЮШОР №2 по лыжному спорту Невского района г. Санкт-Петербурга и спортсменов ШИОР по велосипедному спорту г. Сестрорецка.

**Личный вклад автора.** Автором лично выполнены весь объем молекулярно-генетической диагностики (забор биологического материала, выделение ДНК из эпителиальных клеток, анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов), анализ и обработка полученных результатов.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены на X и XI конгрессах Европейского колледжа спортивных наук (2005 г., Белград, Сербия и Черногория; 2006 г., Лозанна, Швейцария), II Международной конференции «Молекулярная медицина и биобезопасность» (Москва, 2005 г.), III Всероссийской конференции «Дети России образованы и здоровы» (Москва, 2005 г.), IX Международном конгрессе «Олимпийский спорт и спорт для всех» (Киев, Украина, 2005 г.), IX Всероссийской конференции «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2006) и ежегодных конференциях аспирантов ФГУ СПбНИИФК (2005, 2006 гг.).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 23 печатных работы, в том числе 4 работы в изданиях, рекомендованных ВАК.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 149 страницах, содержит 21 рисунок и 27 таблиц. Список литературы включает 176 источников отечественных и иностранных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняло участие 2364 человека, из которых 1034 являлись спортсменами различной специализации и квалификации (283 женщины  $19,5 \pm 0,2$  лет, 751 мужчин  $20,3 \pm 0,2$  лет), 55 человек входили в группу испытуемых (мужчины  $22 \pm 0,4$  года) и 1275 человек (754 женщины и 521 мужчин) относились к контрольной группе.

В соответствии с типом энергообеспечения соревновательной нагрузки, спортсмены относились к одной из четырех групп: I) виды спорта с преимущественным проявлением выносливости ( $n=296$ ; условно – «стайеры»); II) виды спорта с преимущественным проявлением скоростной/силовой выносливости ( $n=359$ ); III) виды спорта с проявлением смешанных качеств переменной мощности ( $n=191$ ); IV) виды спорта с преимущественным проявлением скорости и силы ( $n=188$ ; условно – «спринтеры»). В дальнейшем 77 спортсменов (43 мужчины и 34 женщины) прошли эхокардиографическое обследование.

Для молекулярно-генетического анализа использовали образцы ДНК испытуемых, выделенных методом щелочной экстракции или сорбентным методом, в зависимости от способа забора биологического материала (смыв либо соскоб эпителиальных клеток ротовой полости). Генотипирование осуществляли с помощью анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ). Для определения каждого полиморфизма генов использовали двухпраймерную систему (для *PPARA*: прямой праймер (п.п.) - 5'-ACAATCACTCCTTAAATATggTgg-3'; обратный праймер (о.п.) – 5'-AAgTAgggACAgACAaggACCAgTA-3'; для *PPARG*: п.п. - 5'-gCCAATTCAAgCCCAgTC-3' и о.п. – 5'-gATATgTTTgCAgACAgtgTATCAgTgAAggAATCgCTTTCCg-3'; для *PPARD*: п.п. - 5'-CATggTATAgCACTgCAggAA-3' и о.п. – 5'-CTTCCTCCTgTggCTgCTC-3'; для *PGC1A*: п.п. - 5'-gAgCCgAgCTgAACAAGCAC-3' и о.п. – 5'-ggAgAACAATgAACAATgAATAggATTg-3'). Для выявления однонуклеотидных замен ампликоны инкубировали вместе с эндонуклеазами рестрикции (для *PPARA* - *Taq I*, для *PPARG* - *Bsh1236I*, для *PPARD* - *Bsc4 I*, для *PGC1A* – *MspI*). Анализ длин рестриционных продуктов проводился электрофоретическим разделением в 8% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете.

Эхокардиографическая оценка морфо-функционального ремоделирования миокарда спортсменов проводилась на ультразвуковом сканере Aloka-3500 сотрудниками Института медико-биологических проблем

РАН (Москва) под руководством Линде Е.В. Определяли толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, см), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу ( $3C_{\text{ЛЖ}}$ , см), конечно-диастолический размер ЛЖ ( $KDP_{\text{ЛЖ}}$ , см), конечно-систолический размер ЛЖ ( $KCP_{\text{ЛЖ}}$ , см), конечно-диастолический объем ЛЖ ( $KDO_{\text{ЛЖ}}$ , мл), конечно-систолический объем ЛЖ ( $KCO_{\text{ЛЖ}}$ , мл), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), индекс ММЛЖ ( $ИММ_{\text{ЛЖ}}$ ), ударный объем в покое (УО, мл), ударный индекс (УИ,  $\text{мл}/\text{м}^2$ ) и минутный объем кровообращения в покое (МОК, л). Для оценки геометрии полости ЛЖ рассчитывалась относительная толщина миокарда (ОТМ, ед.) в соответствии с формулой:  $ОТМ = 2 * 3C_{\text{ЛЖ}} / KDP_{\text{ЛЖ}}$  (ед.). Типы ремоделирования миокарда левого желудочка оценивали по Devereux (1995). Тип кровообращения выявляли на основании показателя сердечного индекса (СИ,  $\text{л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$ ). Эукинетический тип кровообращения соответствовал значениям СИ – 3-3,9,  $\text{л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$  для мужчин и 2,5-3,5  $\text{л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$  для женщин. При величинах ниже или выше указанных, тип кровообращения оценивался соответственно, как гипокинетический или гиперкинетический.

Биопсия скелетных мышц из *m. vastus lateralis* у физически активных молодых мужчин проводилась сотрудниками Института медико-биологических проблем РАН (Москва) (Любаева Е.В., Таракин П.П., Шенкман Б.С.). Для иммуногистохимического выявления изоформ ТЦМ использовали иммунопероксидазную технику. Применяли антитела против медленных и быстрых цепей миозина (Novocastra Laboratories).

Статистическую обработку данных проводили с использованием критериев  $\chi^2$ , Фишера и Спирмена (с применением компьютерных программ “Statistica 6.0” и “GraphPad InStat”). Различия считались значимыми при  $P < 0.05$ .

## Результаты собственных исследований

### 1. Результаты генотипирования в контрольной группе и у спортсменов. 1.1. Распределение генотипов и аллелей по PPARA.

Частота PPARA C аллеля в контрольной выборке составила 16,8%, при этом она не отличалась от частоты в совокупной группе спортсменов (16,9%,  $P=0.95$ ). При распределении спортсменов на 4 группы с учетом проявления необходимых физических качеств (выносливость, скоростная/силовая выносливость, смешанные качества и скоростно-силовые качества), наблюдалась линейная зависимость в частоте C аллеля (10,5% → 14,9% → 22,8% → 25,0%;  $\chi^2=44.8$ ,  $P<0.0001$ ) при переходе от выраженной выносливости к преимущественному проявлению скоростно-силовых качеств (табл. 1.). Так, частота C аллеля была значимо ниже у стайеров (10,5% против 16,8%;  $P=0.0002$ ) и значимо выше в группе спортсменов, занимающихся видами спорта с проявлением смешанных качеств переменной мощности (22,8% против 16,8%;  $P=0.005$ ), а также у спринтеров (25,0% против 16,8%;  $P=0.0002$ ) по сравнению с контрольной группой. При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что у стайеров частота C аллеля снижается с ростом квалификации (КМС ( $n=86$ ) – 13,4%, МС

( $n=36$ ) – 12,5%, МСМК+ЗМС ( $n=15$ ) – 3,3%), а в группе спринтеров частота С аллеля наоборот повышается (КМС ( $n=54$ ) – 22,2%, МС ( $n=73$ ) – 21,9%, МСМК+ЗМС ( $n=11$ ) – 27,3%).

Таблица 1.

Распределение частот генотипов и аллелей по гену *PPARA* у спортсменов и в контрольной группе.

| Группа             | Вид спорта            | n    | Генотипы, % |      |         | $P_1$   | Аллель С, % | $P_2$   |
|--------------------|-----------------------|------|-------------|------|---------|---------|-------------|---------|
|                    |                       |      | GG          | GC   | CC      |         |             |         |
| I                  | Биатлон               | 33   | 72,7        | 27,3 | 0       | 0.6     | 13,6        | 0.6     |
|                    | Велоспорт             | 66   | 77,3        | 19,7 | 3,0     | 0.33    | 12,8        | 0.28    |
|                    | Коньки (3-10 км)      | 8    | 100         | 0    | 0       | 0.16    | 0           | 0.14    |
|                    | Лыжные гонки          | 134  | 82,1        | 16,4 | 1,5     | 0.007*  | 9,7         | 0.003*  |
|                    | Плавание (800-1500 м) | 25   | 88,0        | 8,0  | 4,0     | 0.085   | 8,0         | 0.14    |
|                    | Триатлон              | 30   | 80,0        | 20,0 | 0       | 0.36    | 10,0        | 0.22    |
|                    | Все                   | 296  | 80,7        | 17,6 | 1,7     | 0.0004* | 10,5        | 0.0002* |
| II                 | Академическая гребля  | 214  | 76,2        | 21,5 | 2,3     | 0.11    | 13,1        | 0.06    |
|                    | Гребля на байдарке    | 37   | 67,6        | 29,7 | 2,7     | 0.97    | 17,6        | 0.99    |
|                    | Коньки многоборье     | 69   | 58,0        | 39,1 | 2,9     | 0.13    | 22,5        | 0.11    |
|                    | Плавание (200-400 м)  | 30   | 83,3        | 16,7 | 0       | 0.21    | 8,3         | 0.11    |
|                    | Шорт-трек             | 9    | 77,8        | 22,2 | 0       | 0.79    | 11,1        | 0.74    |
|                    | Все                   | 359  | 72,4        | 25,3 | 2,2     | 0.47    | 14,9        | 0.24    |
| III                | Баскетбол             | 7    | 57,1        | 28,6 | 14,3    | 0.19    | 28,6        | 0.41    |
|                    | Бокс                  | 24   | 75,0        | 20,8 | 4,2     | 0.7     | 14,6        | 0.82    |
|                    | Борьба                | 67   | 61,2        | 32,8 | 6,0     | 0.19    | 22,4        | 0.12    |
|                    | Волейбол              | 6    | 33,3        | 66,7 | 0       | 0.1     | 33,3        | 0.25    |
|                    | Горнолыжный спорт     | 14   | 71,4        | 28,6 | 0       | 0.81    | 14,3        | 0.91    |
|                    | Гребной слалом        | 9    | 33,3        | 55,6 | 11,1    | 0.045*  | 38,9        | 0.03*   |
|                    | Настольный теннис     | 5    | 80,0        | 20,0 | 0       | 0.33    | 10,0        | 0.87    |
|                    | Современное пятиборье | 19   | 68,4        | 21,1 | 10,5    | 0.12    | 21,1        | 0.63    |
|                    | Теннис                | 15   | 66,7        | 20,0 | 13,3    | 0.052   | 23,3        | 0.66    |
|                    | Футбол                | 11   | 45,4        | 27,3 | 27,3    | 0.0001* | 40,9        | 0.006*  |
|                    | Хоккей с шайбой       | 14   | 71,4        | 14,3 | 14,3    | 0.028*  | 21,4        | 0.69    |
| Все                | 191                   | 62,8 | 28,8        | 8,4  | 0.0004* | 22,8    | 0.005*      |         |
| IV                 | Бег (60-400 м)        | 75   | 58,7        | 38,7 | 2,6     | 0.13    | 22,0        | 0.12    |
|                    | Коньки (500-1000 м)   | 27   | 59,3        | 40,7 | 0       | 0.26    | 20,4        | 0.61    |
|                    | Плавание (50-100 м)   | 31   | 38,7        | 45,2 | 16,1    | 0.0001* | 38,7        | 0.0001* |
|                    | Тяжелая атлетика      | 55   | 60,0        | 32,7 | 7,3     | 0.1     | 23,6        | 0.08    |
|                    | Все                   | 188  | 55,8        | 38,3 | 5,9     | 0.0006* | 25,0        | 0.0002* |
| Все спортсмены     | 1034                  | 70,0 | 26,1        | 3,9  | 0.26    | 16,9    | 0.95        |         |
| Контрольная группа | 1275                  | 69,2 | 28,0        | 2,8  | 1.000   | 16,8    | 1.000       |         |

\* $P < 0.05$ , статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой (по критерию хи-квадрат или точному тесту Фишера).  $P_1$  - значение  $P$  при сравнении генотипов,  $P_2$  - при сравнении аллелей.

На основании выявленных различий в частоте генотипов и аллелей гена *PPARA* между выборками спортсменов и контрольной группой, можно предположить, что G аллель дает преимущество в развитии и проявлении выносливости, в то время как С аллель благоприятен для развития и проявления

скоростно-силовых качеств. Эти предположения находят поддержку в гипотезе об ассоциации G аллеля с преобладанием аэробного, а C аллеля – с преобладанием анаэробного метаболизма (Jamshidi et al., 2002).

### 1.2. Распределение генотипов и аллелей по *PPARG*.

Частота *PPARG* Ala аллеля в группе спортсменов ( $n=356$ ) была незначительно выше, чем в контрольной выборке (20,5% против 15,8%;  $P=0.061$ ). При распределении спортсменов на 4 группы только в группе спринтеров обнаружено значимое преобладание частоты Ala аллеля по сравнению с контрольной группой (32,5% против 15,8;  $P<0.0001$ ) (табл. 2.).

**Таблица 2.**

Распределение частот генотипов и аллелей по гену *PPARG* у спортсменов и в контрольной группе.

| Группа             | Вид спорта            | n    | Генотипы, % |         |         | $P_1$   | Аллель Ala, % | $P_2$   |
|--------------------|-----------------------|------|-------------|---------|---------|---------|---------------|---------|
|                    |                       |      | Pro/Pro     | Pro/Ala | Ala/Ala |         |               |         |
| I                  | Биатлон               | 6    | 83,3        | 16,7    | 0       | 0.77    | 8,3           | 0.7     |
|                    | Велошоссе             | 35   | 77,1        | 22,9    | 0       | 0.56    | 11,4          | 0.46    |
|                    | Коньки (3-10 км)      | 5    | 80,0        | 20,0    | 0       | 0.87    | 10,0          | 1.00    |
|                    | Лыжные гонки          | 17   | 64,7        | 35,3    | 0       | 0.67    | 17,6          | 0.8     |
|                    | Плавание (800-1500 м) | 2    | 50,0        | 50,0    | 0       | 0.76    | 25,0          | 0.5     |
|                    | Триатлон              | 16   | 62,5        | 37,5    | 0       | 0.59    | 18,8          | 0.61    |
|                    | Все                   | 81   | 71,6        | 28,4    | 0       | 0.41    | 14,2          | 0.69    |
| II                 | Академическая гребля  | 93   | 64,5        | 33,3    | 2,2     | 0.57    | 18,8          | 0.4     |
|                    | Гребля на байдарке    | 6    | 66,7        | 33,3    | 0       | 0.89    | 16,7          | 1.00    |
|                    | Коньки многоборье     | 51   | 68,6        | 25,5    | 5,9     | 0.37    | 18,6          | 0.55    |
|                    | Плавание (200-400 м)  | 6    | 50,0        | 33,3    | 16,7    | 0.07    | 33,3          | 0.11    |
|                    | Все                   | 156  | 65,4        | 30,8    | 3,8     | 0.46    | 19,2          | 0.26    |
| III                | Баскетбол             | 3    | 100         | 0       | 0       | 0.53    | 0             | 0.59    |
|                    | Бокс                  | 4    | 100         | 0       | 0       | 0.44    | 0             | 0.61    |
|                    | Борьба                | 11   | 81,8        | 18,2    | 0       | 0.69    | 9,1           | 0.55    |
|                    | Волейбол              | 2    | 100         | 0       | 0       | 0.66    | 0             | 1.00    |
|                    | Гребной слалом        | 5    | 40,0        | 60,0    | 0       | 0.37    | 30,0          | 0.2     |
|                    | Настольный теннис     | 3    | 66,7        | 33,3    | 0       | 0.94    | 16,7          | 1.00    |
|                    | Современное пятиборье | 3    | 33,3        | 33,3    | 33,3    | 0.003*  | 50,0          | 0.057   |
|                    | Теннис                | 7    | 57,1        | 42,9    | 0       | 0.63    | 21,4          | 0.48    |
|                    | Футбол                | 3    | 100         | 0       | 0       | 0.53    | 0             | 0.59    |
|                    | Все                   | 41   | 73,2        | 24,4    | 2,4     | 0.92    | 14,6          | 0.86    |
| IV                 | Бег (60-400 м)        | 18   | 44,5        | 33,3    | 22,2    | 0.0001* | 38,9          | 0.002*  |
|                    | Коньки (500-1000 м)   | 17   | 41,2        | 52,9    | 5,9     | 0.041*  | 32,4          | 0.028*  |
|                    | Плавание (50-100 м)   | 10   | 80,0        | 10,0    | 10,0    | 0.17    | 15,0          | 1.000   |
|                    | Тяжелая атлетика      | 33   | 39,4        | 51,5    | 9,1     | 0.001*  | 34,8          | 0.0005* |
|                    | Все                   | 78   | 46,2        | 42,3    | 12      | 0.0001* | 32,7          | 0.0001* |
| Все спортсмены     | 356                   | 63,5 | 32          | 4,5     | 0.15    | 20,5    | 0.061         |         |
| Контрольная группа | 187                   | 70,6 | 27,3        | 2,1     | 1.000   | 15,8    | 1.000         |         |

\* $P<0.05$ , статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой (по критерию хи-квадрат или точному тесту Фишера).

При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в группе стайеров частота Ala аллеля повышается с ростом квалификации (КМС ( $n=15$ ) – 6,7%, МС ( $n=29$ ) – 15,5%, МСМК ( $n=9$ ) – 22,2%, ЗМС ( $n=3$ ) – 33,3%;  $\chi^2=4.7$ ,  $P=0.029$ ). Она также повышается в группе спортсменов, занимающихся видами спорта с проявлением смешанных качеств переменной мощности (КМС ( $n=6$ ) – 0%, МС ( $n=21$ ) – 21,4%, МСМК ( $n=4$ ) – 25,0%, ЗМС ( $n=1$ ) – 50,0%;  $\chi^2=3.8$ ,  $P=0.05$ ) и у спринтеров (КМС ( $n=2$ ) – 0%, МС ( $n=62$ ) – 33,9%, МСМК ( $n=7$ ) – 42,9%, ЗМС ( $n=3$ ) – 50,0%;  $\chi^2=2.8$ ,  $P=0.09$ ).

Полученные результаты позволяют сделать предположение, что носительство *PPARG* Ala аллеля, повышающее чувствительность к инсулину (Jacob et al., 2000), а значит, усиливающее его анаболическое действие на скелетные мышцы, предрасполагает к развитию и проявлению скоростно-силовых качеств. По-видимому, Ala аллель также благоприятствует развитию и проявлению выносливости, поскольку у высококвалифицированных стайеров отмечена высокая частота Ala аллеля по сравнению с менее квалифицированными спортсменами. Это может быть связано с влиянием повышенной чувствительности инсулина на гипертрофию как медленных, так и быстрых мышечных волокон.

### 1.3. Распределение генотипов и аллелей по *PPARD*

Частота *PPARD* С аллеля в группе спортсменов ( $n=508$ ) была значимо выше, чем в контрольной выборке (16,9% против 10,3%;  $P<0.0001$ ). При распределении спортсменов на 4 группы только в группе спортсменов, занимающихся видами спорта с проявлением смешанных качеств переменной мощности, не было обнаружено статистически значимых различий в частоте С аллеля по сравнению с контрольной группой (13,8% против 10,3;  $P=0.25$ ). В остальных случаях частота С аллеля была значимо выше (I группа – 21,4%,  $P<0.0001$ ; II группа – 14,8%,  $P=0.01$ ; IV группа – 17,0%,  $P=0.004$ ) (табл. 3.).

При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в группе стайеров, частота *PPARD* С аллеля повышается с ростом квалификации (КМС+МС ( $n=80$ ) – 15,0%, МСМК ( $n=6$ ) – 25,0%).

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать предположение, что носительство *PPARD* С аллеля, ассоциирующееся с повышенной экспрессией самого транскрипционного фактора, а значит, и с увеличением окисления ЖК (Skogsberg et al., 2003), благоприятствует развитию и проявлению качества выносливости. В пользу данной гипотезы свидетельствует высокая частота С аллеля у стайеров и ее повышение с ростом спортивной квалификации. Возможно, С аллель также дает преимущество в развитии и проявлении скоростно-силовых качеств, что может быть связано с повышением локальной физической работоспособности.

Таблица 3.

Распределение частот генотипов и аллелей по гену *PPARD* у спортсменов и в контрольной группе.

| Группа             | Вид спорта            | n    | Генотипы, % |      |         | P <sub>1</sub> | Аллель<br>С, % | P <sub>2</sub> |
|--------------------|-----------------------|------|-------------|------|---------|----------------|----------------|----------------|
|                    |                       |      | ТТ          | ТС   | СС      |                |                |                |
| I                  | Биатлон               | 3    | 33,3        | 66,7 | 0       | 0,09           | 33,3           | 0,12           |
|                    | Велоспорт             | 45   | 64,4        | 26,7 | 8,9     | 0,0001*        | 22,2           | 0,0007*        |
|                    | Коньки (3-10 км)      | 5    | 80,0        | 0    | 20,0    | 0,0004*        | 20,0           | 0,27           |
|                    | Лыжные гонки          | 52   | 59,6        | 32,7 | 7,7     | 0,0001*        | 24,0           | 0,0001*        |
|                    | Плавание (800-1500 м) | 7    | 100         | 0    | 0       | 0,43           | 0              | 0,38           |
|                    | Триатлон              | 26   | 69,2        | 23,1 | 7,7     | 0,009*         | 19,2           | 0,06           |
|                    | Все                   | 138  | 65,2        | 26,8 | 8,0     | 0,0001*        | 21,4           | 0,0001*        |
| II                 | Академическая гребля  | 118  | 69,5        | 28   | 2,5     | 0,014*         | 16,5           | 0,005*         |
|                    | Гребля на байдарке    | 4    | 100         | 0    | 0       | 0,61           | 0              | 1,00           |
|                    | Коньки многоборье     | 59   | 71,2        | 27,1 | 1,7     | 0,21           | 15,3           | 0,11           |
|                    | Плавание (200-400 м)  | 11   | 100         | 0    | 0       | 0,26           | 0              | 0,15           |
|                    | Все                   | 192  | 72,4        | 25,5 | 2,1     | 0,032*         | 14,8           | 0,01*          |
| III                | Баскетбол             | 2    | 100         | 0    | 0       | 0,78           | 0              | 1,00           |
|                    | Бокс                  | 4    | 100         | 0    | 0       | 0,61           | 0              | 1,00           |
|                    | Борьба                | 42   | 66,7        | 31   | 2,3     | 0,08           | 17,9           | 0,041*         |
|                    | Настольный теннис     | 3    | 66,7        | 33,3 | 0       | 0,78           | 16,7           | 0,48           |
|                    | Теннис                | 12   | 75,0        | 25,0 | 0       | 0,78           | 12,5           | 0,73           |
|                    | Футбол                | 3    | 100         | 0    | 0       | 0,69           | 0              | 1,00           |
|                    | Хоккей с шайбой       | 3    | 100         | 0    | 0       | 0,69           | 0              | 1,00           |
|                    | Все                   | 69   | 73,9        | 24,6 | 1,5     | 0,4            | 13,8           | 0,25           |
| IV                 | Бег (60-400 м)        | 37   | 78,4        | 21,6 | 0       | 0,72           | 10,8           | 0,87           |
|                    | Коньки (500-1000 м)   | 20   | 60,0        | 35,0 | 5,0     | 0,039*         | 22,5           | 0,025*         |
|                    | Плавание (50-100 м)   | 7    | 42,8        | 28,6 | 28,6    | 0,0001*        | 42,9           | 0,002*         |
|                    | Тяжелая атлетика      | 45   | 71,1        | 26,7 | 2,2     | 0,27           | 15,6           | 0,15           |
|                    | Все                   | 109  | 69,7        | 26,6 | 3,7     | 0,008*         | 17,0           | 0,004*         |
| Все спортсмены     | 508                   | 70,1 | 26,0        | 3,9  | 0,0001* | 16,9           | 0,0001*        |                |
| Контрольная группа | 985                   | 80,6 | 18,3        | 1,1  | 1,00    | 10,3           | 1,00           |                |

\* $P < 0.05$ , статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой (по критерию хи-квадрат или точному тесту Фишера).

#### 1.4. Распределение генотипов и аллелей по *PGC1A*

Частота Ser аллеля в группе спортсменов ( $n=795$ ) была значимо ниже, чем в контрольной выборке (28,9% против 36,2%;  $P=0.0002$ ). Во всех группах, кроме спринтеров частота Ser аллеля была значимо ниже по сравнению с контрольной группой (I группа – 27,6%,  $P=0.003$ ; II группа – 28,1%,  $P=0.001$ ; III группа – 23,5%,  $P=0.0003$ ) (табл. 4.).

При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в группе спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением скоростной/силовой выносливости, частота *PGC1A* Ser аллеля снижается с ростом квалификации (КМС+МС ( $n=236$ ) – 29,7%, МСМК+ЗМС ( $n=30$ ) – 21,7%).

Таблица 4.

Распределение частот генотипов и аллелей по гену *PGC1A* у спортсменов и в контрольной группе.

| Группа             | Вид спорта            | n    | Генотипы, % |         |         | P <sub>1</sub> | Аллель Ser, % | P <sub>2</sub> |
|--------------------|-----------------------|------|-------------|---------|---------|----------------|---------------|----------------|
|                    |                       |      | Gly/Gly     | Gly/Ser | Ser/Ser |                |               |                |
| I                  | Биатлон               | 33   | 54,5        | 39,4    | 6,1     | 0.22           | 25,8          | 0.11           |
|                    | Велшосссе             | 35   | 42,9        | 51,4    | 5,7     | 0.45           | 31,4          | 0.44           |
|                    | Коньки (3-10 км)      | 6    | 33,3        | 50      | 16,7    | 0.92           | 41,7          | 0.76           |
|                    | Лыжные гонки          | 72   | 48,6        | 43,1    | 8,3     | 0.33           | 29,9          | 0.15           |
|                    | Плавание (800-1500 м) | 20   | 75,0        | 20,0    | 5,0     | 0.009*         | 15,0          | 0.006*         |
|                    | Триатлон              | 30   | 56,7        | 36,7    | 6,6     | 0.19           | 25,0          | 0.09           |
|                    | Все                   | 196  | 52,1        | 40,8    | 7,1     | 0.01*          | 27,6          | 0.003*         |
| II                 | Академическая гребля  | 184  | 53,3        | 41,3    | 5,4     | 0.002*         | 26,1          | 0.0006*        |
|                    | Гребля на байдарке    | 36   | 52,8        | 41,7    | 5,5     | 0.24           | 26,4          | 0.09           |
|                    | Коньки многоборье     | 67   | 40,3        | 52,2    | 7,5     | 0.4            | 33,6          | 0.63           |
|                    | Плавание (200-400 м)  | 24   | 54,2        | 29,2    | 16,6    | 0.24           | 31,3          | 0.54           |
|                    | Все                   | 311  | 50,5        | 42,8    | 6,7     | 0.0036*        | 28,1          | 0.001*         |
| III                | Баскетбол             | 2    | 50,0        | 50,0    | 0       | 0.85           | 25,0          | 1.00           |
|                    | Бокс                  | 19   | 78,9        | 21,1    | 0       | 0.003*         | 10,5          | 0.0008*        |
|                    | Борьба                | 60   | 50,0        | 40,0    | 10,0    | 0.37           | 30,0          | 0.18           |
|                    | Волейбол              | 1    | 100         | 0       | 0       | 0.48           | 0             | 0.53           |
|                    | Горнолыжный спорт     | 2    | 50,0        | 0       | 50,0    | 0.21           | 50,0          | 0.62           |
|                    | Настольный теннис     | 3    | 33,3        | 66,7    | 0       | 0.71           | 33,3          | 1.00           |
|                    | Теннис                | 12   | 66,7        | 33,3    | 0       | 0.14           | 16,7          | 0.05*          |
|                    | Футбол                | 4    | 75,0        | 25,0    | 0       | 0.35           | 12,5          | 0.27           |
|                    | Хоккей с шайбой       | 12   | 66,7        | 33,3    | 0       | 0.14           | 16,7          | 0.05*          |
|                    | Все                   | 115  | 59,1        | 34,8    | 6,1     | 0.001*         | 23,5          | 0.0003*        |
| IV                 | Бег (60-400 м)        | 74   | 29,7        | 58,1    | 12,2    | 0.16           | 41,2          | 0.27           |
|                    | Коньки (500-1000 м)   | 26   | 50,0        | 42,3    | 7,7     | 0.55           | 28,8          | 0.3            |
|                    | Плавание (50-100 м)   | 20   | 45,0        | 45,0    | 10,0    | 0.89           | 32,5          | 0.74           |
|                    | Тяжелая атлетика      | 53   | 45,3        | 47,2    | 7,5     | 0.5            | 31,1          | 0.33           |
|                    | Все                   | 173  | 39,3        | 50,9    | 9,8     | 0.47           | 35,3          | 0.79           |
| Все спортсмены     | 795                   | 49,7 | 42,9        | 7,4     | 0.0006* | 28,9           | 0.0002*       |                |
| Контрольная группа | 425                   | 40,5 | 46,6        | 12,9    | 1.000   | 36,2           | 1.00          |                |

\* $P < 0.05$ , статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой (по критерию хи-квадрат или точному тесту Фишера).

Полученные результаты подтвердили данные Lucia et al. (2005) о том, что частота *PGC1A* Ser аллеля значимо ниже в группе элитных стайеров по сравнению с контрольной группой, а Gly аллель ассоциируется с повышенными показателями максимального потребления кислорода. Поскольку Ser аллель ассоциируется со снижением экспрессии гена *PGC1A* (Ling et al., 2004), то это также влияет на окислительные процессы и митохондриальный биогенез в клетках, а значит, снижает аэробный потенциал организма.

### 1.5. Комплексный анализ по результатам генотипирования

Для комплексного анализа ассоциаций нескольких генов с физической деятельностью человека могут быть использованы различные подходы. Один из них предполагает выявление наиболее часто встречающихся комбинаций генотипов среди спортсменов и в контрольной группе. Так, в совокупной выборке спортсменов ( $n=793$ ) самой частой комбинацией по генам *PPARA-PGC1A* являлась комбинация GG-Gly/Gly (34,3%), а в контрольной группе - GG-Gly/Ser (31,1%), при этом частота комбинации GG-Gly/Gly в группе спортсменов была значимо выше, чем в контрольной выборке (34,3% против 28,5%;  $P=0.039$ ). В I и III группах частота комбинации GG-Gly/Gly, которую можно определить как комбинацию, наиболее благоприятную для развития и проявления выносливости, была значимо выше (I - 41,3% против 28,5%,  $P=0.0017$ ; III – 40,9% против 28,5%,  $P=0.012$ ), чем в контрольной группе.

Второй подход, который можно использовать для комплексной оценки ассоциации изучаемых полиморфизмов генов, основан на суммировании аллелей, одинаково влияющих на какое-либо физическое качество. Если принять *PPARA G*, *PPARD C* и *PGC1A Gly* аллели в качестве аллелей, благоприятствующих развитию и проявлению выносливости («аллели выносливости»), а *PPARA C*, *PPARG Ala* и *PPARD C* аллели как «аллели скорости/силы», то представляется возможным проведение сравнений частоты этих групп аллелей между спортсменами и контрольной группой. В целом, в совокупной выборке спортсменов частота аллелей, как выносливости (56,9% против 51,5%;  $P=0.0012$ ), так и скорости/силы (17,3% против 13,8%;  $P=0.017$ ), была значимо выше, чем в контрольной группе. При распределении спортсменов на 4 группы наблюдалась линейная зависимость в частоте аллелей выносливости (60,1% → 56,5% → 55,5% → 54,6%;  $\chi^2=3,9$ ,  $P=0.047$ ) и аллелей скорости/силы (14,0% → 16,3% → 15,1% → 23,5%;  $\chi^2=13.1$ ,  $P=0.0003$ ) при переходе от выраженной выносливости к преимущественному проявлению скоростно-силовых качеств.

### 2. Ассоциация полиморфизмов генов с эхокардиографическими показателями у спортсменов

77 спортсменов, специализирующихся в академической гребле ( $n=51$ ) и конькобежном многоборье ( $n=26$ ), приняли участие в ЭХО-КГ исследовании.

У высококвалифицированных мужчин-конькобежцев, носителей генотипа GC по *PPARA*, степень ГМЛЖ была значимо больше, чем у носителей генотипа GG. Об этом свидетельствуют более высокие значения ММЛЖ (363,2 (24,9) г против 292,4 (31,9) г;  $r=0.82$ ,  $P=0.024$ ), ИММ<sub>ЛДЖ</sub> (173,4 (5,4) г/м<sup>2</sup> против 143,2 (13,6) г/м<sup>2</sup>;  $r=0.90$ ,  $P=0.005$ ) и МЖП (1,38 (0,13) см против 1,2 (0) см;  $r=0.83$ ,  $P=0.034$ ) у носителей GC генотипа.

В группе женщин-гребцов, носительниц генотипа GC по *PPARA*, ИММ<sub>ЛДЖ</sub> был больше, чем у носительниц генотипа GG с уровнем значимости близким к  $P=0.05$  (135,4 (17,2) г/м<sup>2</sup> против 119,6 (17,7) г/м<sup>2</sup>,  $r=0.36$ ,  $P=0.08$ ). Одновременно с этим УИ в покое (43 (0,8) мл/м<sup>2</sup> против 35,1 (6,6) мл/м<sup>2</sup>;  $r=0.52$ ,  $P=0.011$ ) и СИ

в покое (2,89 (0,42) л/(мин·м<sup>2</sup>) против 2,23 (0,6) л/(мин·м<sup>2</sup>);  $r=0.45$ ,  $P=0.031$ ) у них был больше.

Таким образом, *PPARA C* аллель ассоциируется с гипертрофией миокарда у мужчин-конькобежцев и с неэкономным типом кровообращения (высокие значения УИ и СИ) у женщин-гребцов, что может препятствовать достижению высоких спортивных результатов в видах спорта на выносливость.

Анализ данных генотипирования по *PPARG* не выявил значимых различий между носителями генотипов Pro/Pro и Pro/Ala, как у мужчин, так и женщин, занимающихся академической греблей. Кроме того, у мужчин-гребцов, носителей генотипа Pro/Ala были обнаружены низкие показатели МОК (4,7 (1,4) л/мин против 5,8 (1,5) л/мин;  $r=0.34$ ,  $P=0.09$ ) и СИ (2,12 (0,5) л/(мин·м<sup>2</sup>) против 2,63 (0,66) л/(мин·м<sup>2</sup>);  $r=0.38$ ,  $P=0.058$ ), что может указывать на предрасположенность носителей Ala аллеля к гипокинетическому типу кровообращения.

В группе женщин-конькобежцев носительницы *PPARD TC* генотипа имели более высокие значения МЖП (1,2 (0) см против 0,97 (0,15) см;  $r=0.74$ ,  $P=0.025$ ) и ЗС<sub>ЛЖ</sub> (1,3 (0) см против 1,03 (0,11) см;  $r=0.78$ ,  $P=0.013$ ) и, соответственно, ОТМ (0,61 (0,03) ед. против 0,44 (0,06) ед.;  $r=0.79$ ,  $P=0.012$ ). В группе женщин-гребцов *PPARD C* аллель ассоциировался с утолщением МЖП (ТТ – 1,09 (0,08) см, ТС/СС – 1,17 (0,07) см;  $r=0.41$ ,  $P=0.05$ ). У мужчин-гребцов, носителей генотипов ТС/СС степень ГМЛЖ была также выше, чем у носителей генотипа ТТ, но лишь на уровне тенденции.

Таким образом, +294Т/С полиморфизм гена *PPARD* ассоциируется с ремоделированием ССС у женщин, занимающихся конькобежным спортом и академической греблей. Носительство *PPARD C* аллеля является фактором риска развития ГМЛЖ в процессе длительных физических тренировок.

Корреляционный анализ генотипических данных по *PGC1A* с эхокардиографическими показателями в целом не выявил каких-либо закономерностей в совокупной выборке спортсменов. Отметим лишь некоторую тенденцию к увеличению ММЛЖ, ИММ<sub>ЛЖ</sub> у носителей Ser аллеля в группах квалифицированных мужчин-конькобежцев и всех гребцов.

При использовании метода комплексного учета трех предполагаемых аллелей риска (*PPARG Pro*, *PPARD C* и *PGC1A Ser*), в группе мужчин-гребцов был обнаружен аддитивный эффект в приросте ИММ<sub>ЛЖ</sub> (носители 1 аллеля риска – 147,2 (9,8) г/м<sup>2</sup>, 2 аллелей – 153,6 (31,7) г/м<sup>2</sup>, 3-4 аллелей – 177 (32,4) г/м<sup>2</sup>;  $r=0.41$ ,  $P=0.03$ ). При учете всех четырех аллелей риска (*PPARA C*, *PPARG Pro*, *PPARD C* и *PGC1A Ser*) в группе женщин-гребцов, у носителей минимального числа аллелей риска (1-2) показатели ИММ<sub>ЛЖ</sub> были значимо меньше по сравнению с носителями большего (3-6) числа аллелей риска (114,6 (14,4) г/м<sup>2</sup> против 131 (18,7) г/м<sup>2</sup>;  $r=0.45$ ,  $P=0.028$ ).

В группе спортсменов ( $n=17$ ) с нормальной геометрией ЛЖ или концентрическим ремоделированием частота аллелей риска составила 29,1%, а

в группе ( $n=17$ ) с концентрической или эксцентрической гипертрофией – 41,5% ( $P=0.039$ ).

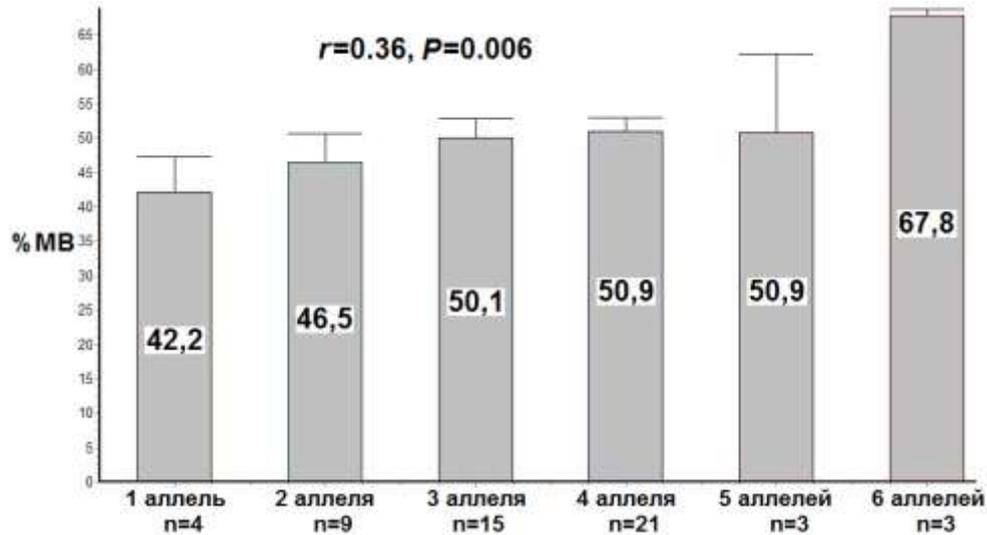
Анализ по выявлению ассоциации полиморфизмов генов с типами кровообращения показал следующее. У женщин была выявлена линейная зависимость в частоте *PPARA* С аллеля (5,0% → 20,8% → 50,0%;  $\chi^2=6.1$ ,  $P=0.013$ ) при переходе от гипокинетического к гиперкинетическому типу кровообращения. В группе женщин с гипокинетическим типом кровообращения также отмечена высокая частота (26,2%,  $P=0.0047$ ) протективного *PPARG* Ala аллеля, в то время как среди женщин с эукинетическим либо гиперкинетическим типом кровообращения носительницы Ala аллеля отсутствовали.

Таким образом, впервые показана ассоциация полиморфизмов генов с типами геометрии ЛЖ и кровообращения. Носительство *PPARA* С, *PPARG* Pro, *PPARD* С, *PGC1A* Ser аллелей ассоциируется с предрасположенностью к развитию концентрической и эксцентрической гипертрофии миокарда у женщин, занимающихся академической греблей и конькобежным многоборьем. *PPARA* С и *PPARG* Pro, и в меньшей степени *PGC1A* Ser аллели можно рассматривать как аллели риска развития неблагоприятных для проявления выносливости типов кровообращения – эукинетического и гиперкинетического.

### 3. Ассоциация полиморфизмов генов с типом мышечных волокон

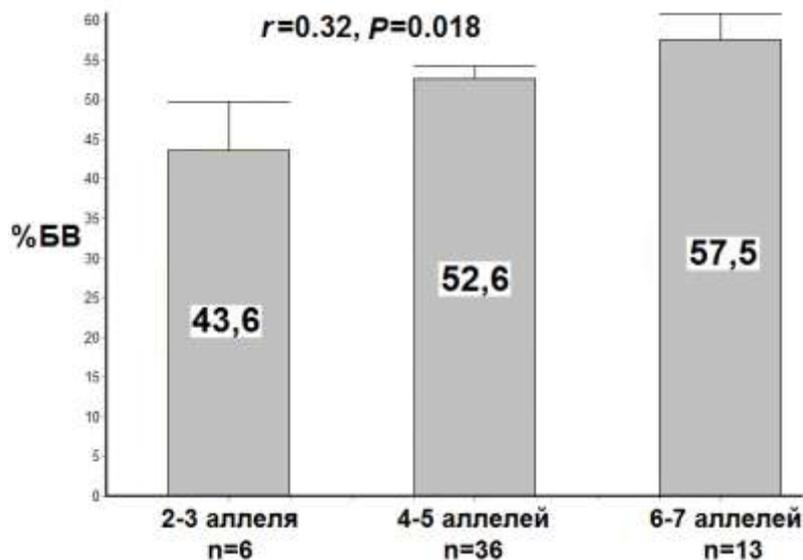
Корреляционный анализ выявил ассоциацию *PPARA* G/C и *PPARD* +294T/C полиморфизмов с типом мышечных волокон *m. vastus lateralis*. Так, средний процент МВ у носителей генотипа GG по *PPARA* был значимо больше, чем у носителей генотипа CC (52,0 (11,6)% против 42,1 (8,8)%;  $r=0.31$ ,  $P=0.047$ ), в то время как у гетерозигот этот показатель занимал промежуточное положение (48,7 (11,3)%). Кроме того, *PPARD* Т аллель ассоциировался с большим содержанием БВ (ТТ - 53,9 (11,3)%, ТС - 41,6 (13,0)%, СС - 42,7%;  $r=0.29$ ,  $P=0.034$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых результатов по другим данным состава мышечных волокон, необходимо отметить тенденцию к корреляции *PPARG* Ala ( $r=0.25$ ,  $P=0.09$ ), *PPARD* С ( $r=0.26$ ,  $P=0.053$ ) и *PGC1A* Gly ( $r=0.16$ ,  $P=0.24$ ) аллелей с большим процентным содержанием МВ, а *PPARA* С ( $r=0.17$ ,  $P=0.22$ ), *PPARG* Pro ( $r=0.16$ ,  $P=0.23$ ), *PGC1A* Ser ( $r=0.12$ ,  $P=0.37$ ) аллелей - с большим процентным содержанием БВ.

Для оценки сочетанного влияния полиморфизмов генов на состав мышечных волокон необходимо выделить аллели предрасположенности к высокому содержанию МВ (*PPARA* G, *PPARG* Ala, *PPARD* С и *PGC1A* Gly) и аллели предрасположенности к высокому содержанию БВ (*PPARA* С, *PPARG* Pro, *PPARD* Т и *PGC1A* Ser). В этом случае, при суммировании аллелей предрасположенности к высокому содержанию МВ, была обнаружена корреляция между числом аллелей и процентным соотношением МВ (1 аллель ( $n=4$ ) – 42,2 (9,9)%, 2 аллеля ( $n=9$ ) – 46,5 (12,4)%, 3 аллеля ( $n=15$ ) – 50,1 (10,3)%, 4 аллеля ( $n=21$ ) – 50,9 (9,4)%, 5 аллелей ( $n=3$ ) – 60,9 (5,8)%, 6 аллелей ( $n=3$ ) – 67,8 (1,5)%;  $r=0.36$ ,  $P=0.006$ ) (рис. 1.).



**Рис. 1.** Распределение процентного соотношения МВ в *m. vastus lateralis* у носителей различного числа аллелей предрасположенности к высокому содержанию МВ.

С другой стороны, при суммировании аллелей предрасположенности к высокому содержанию БВ, была обнаружена корреляция между числом аллелей и процентным соотношением БВ (2-3 аллеля ( $n=6$ ) – 43,6 (14,9)%, 4-5 аллелей ( $n=36$ ) – 52,6 (10,4)%, 6-7 аллелей ( $n=13$ ) – 57,5 (12)%;  $r=0.32$ ,  $P=0.018$ ) (рис. 2.).



**Рис. 2.** Распределение процентного соотношения БВ в *m. vastus lateralis* у носителей различного числа аллелей предрасположенности к высокому содержанию БВ.

46 образцов биопсии *m. vastus lateralis* было отобрано для дальнейшего определения площади поперечного сечения (ППС) МВ и БВ. В результате проведения корреляционного анализа выявлена ассоциация *PPARG* Ala аллеля с большей ППС МВ (Pro/Pro - 5103 (1049)  $\mu\text{m}^2$ , Pro/Ala - 5836 (1049)  $\mu\text{m}^2$ ;  $r=0.34$ ,  $P=0.02$ ). Носители генотипа Pro/Ala также имели большую ППС БВ

(Pro/Pro - 5608 (1246)  $\mu\text{m}^2$ , Pro/Ala - 6402 (1195)  $\mu\text{m}^2$ ;  $r=0.26$ ,  $P=0.07$ ), чем носители генотипа Pro/Pro.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Новизна данного исследования заключалась не только в проведении комплексного анализа полиморфизмов четырех генов, но и в самом выборе вариантов генов-кандидатов. В их качестве были выбраны полиморфизмы генов-регуляторов, координирующих экспрессию десятков генов, вовлеченных в жировой и углеводный обмена. Предполагалось, что значимая вариация в гене-регуляторе по влиянию сопоставима с суммирующим эффектом многих подчиненных им рядовых генов. Исследование было организовано таким образом, что выявление ассоциации полиморфизмов генов-регуляторов с 1) проявлением физических качеств, 2) ремоделированием ССС и 3) типом мышечных волокон и при условии согласованности предлагаемой гипотезы с данными клинических исследований, позволило создать единую и обоснованную картину предрасположенности к физической деятельности человека.

Так, *PPARA* G аллель можно рассматривать как маркер предрасположенности к развитию и проявлению выносливости. Такое заключение основано на том, что в группе стайеров частота G аллеля значимо выше, чем в контрольной выборке и в группе спринтеров; ее частота повышается с ростом спортивной квалификации у стайеров. С другой стороны, эхокардиографическое обследование спортсменов показало, что G аллель ассоциируется со значимо низкими величинами ММЛЖ, нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ по сравнению с С аллелем. Следовательно, относительно небольшие величины ММЛЖ и умеренный темп развития ГМЛЖ у спортсменов с генотипом GG по *PPARA*, благоприятствует развитию и проявлению кардиореспираторной выносливости. Кроме того, в нашем исследовании была обнаружена связь GG генотипа с гипокинетическим типом кровообращения, который является энергетически наиболее выгодным для проявления высокой кардиореспираторной выносливости. И, наконец, положительная корреляция G аллеля с процентным содержанием МВ в *m. vastus lateralis* в группе испытуемых является убедительным доказательством предрасположенности носителей GG генотипа к развитию и проявлению выраженной мышечной выносливости.

В противоположность *PPARA* G аллелю, *PPARA* С аллель выступает в роли маркера предрасположенности к развитию и проявлению скоростно-силовых качеств. Доказательство данному утверждению – значимо высокая частота С аллеля у спринтеров по сравнению с контрольной группой, а также повышение частоты С аллеля с ростом спортивной квалификации. К этому следует добавить ассоциацию С аллеля с ГМЛЖ, а также с развитием гиперкинетического типа кровообращения, который рассматривается как наиболее оптимальный тип для мгновенной мобилизации ССС при выполнении

спринтерских упражнений и подъеме штанги (Дембо и Земцовский, 1989). Кроме того, в нашем исследовании показана ассоциация С аллеля с преобладанием в *m. vastus lateralis* быстрых мышечных волокон, что предрасполагает к развитию и проявлению скоростно-силовых качеств.

В отношении Pro12Ala полиморфизма *PPARG* предварительно можно говорить о предрасположенности носителей Ala аллеля к развитию и проявлению высокой физической работоспособности. Это связано со значимо высокой частотой Ala аллеля в группе спринтеров по сравнению с контрольной группой, а также с повышением частоты Ala аллеля с ростом спортивной квалификации у стайеров. Клинические данные, свидетельствующие об ассоциации Ala аллеля с повышенной чувствительностью к инсулину (Jacob et al., 2000), позволяют предположить об усилении анаболического действия инсулина на мышечную ткань, а значит, носительство Ala аллеля может давать преимущество спринтерам и тяжелоатлетам. В нашем исследовании при проведении корреляции Pro12Ala полиморфизма *PPARG* с площадью поперечного сечения мышечных волокон эта гипотеза нашла свое подтверждение: Ala аллель ассоциировался с большей ППС как МВ, так и БВ.

Носительство *PPARD* С аллеля, ассоциируемое со сверхэкспрессией *PPARD*, гипотетически может привести к увеличению окисления ЖК, а значит, повысить мышечную выносливость. Данное предположение подтверждается значимо более высокой частотой *PPARD* С аллеля у стайеров, спортсменов II группы и спринтеров по сравнению с контрольной группой. Связь С аллеля с высокой физической работоспособностью подкрепляется данными ассоциации Т аллеля с преобладанием быстрых, а С аллеля – с преобладанием медленных мышечных волокон. С другой стороны, нами была обнаружена ассоциация С аллеля с риском развития ГМЛЖ у спортсменов. Таким образом, *PPARD* С аллель ассоциируется с высокой локальной физической работоспособностью, с другой стороны, он может выступать в виде лимитирующего фактора развития и проявления кардиореспираторной выносливости.

Результаты генотипирования спортсменов по Gly482Ser полиморфизму *PGC1A* подтвердили данные Lucia et al. (2005) о том, что частота *PGC1A* Ser аллеля значимо ниже в группе высококвалифицированных стайеров по сравнению с контрольной группой. В нашем исследовании, как у стайеров, так и спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением скоростной/силовой выносливости или смешанных качеств переменной мощности, частота Ser аллеля была значимо ниже по сравнению с контрольной группой. Поскольку Ser аллель ассоциируется со снижением экспрессии *PGC1A* (Ling et al., 2004), то это также влияет на окислительные процессы и митохондриальный биогенез в клетках, а значит, снижает аэробный потенциал организма. В пользу данной гипотезы свидетельствует высокая частота Gly/Gly генотипа у стайеров и ее повышение с ростом спортивной квалификации, а также тенденция к ассоциации Gly аллеля с преобладанием МВ в *m. vastus lateralis* у мужчин.

В работе была показана возможность использования комбинационного подхода при анализе генотипических данных у спортсменов различного пола, специализаций и квалификаций. На основании сочетаний генотипов разных генов были определены генетические маркеры, ассоциированные с физической деятельностью. С другой стороны, формирование групп аллелей выносливости либо скорости/силы позволило выявить суммарный вклад отдельных полиморфизмов генов в развитие и проявление физических качеств человека. Преимущество таких подходов наглядно продемонстрировано при анализе эхокардиографических и физиологических данных.

### ВЫВОДЫ

1. Впервые проанализированы полиморфные варианты генов-регуляторов *PPARA*, *PPARG*, *PPARD* и *PGC1A* у российских спортсменов и в контрольной выборке. Частота редких аллелей у них составила, соответственно: по *PPARA* - 16,9% и 16,8%; по *PPARG* – 20,5% и 15,8%; по *PPARD* – 16,9% и 10,3%; по *PGC1A* – 28,9% и 36,2%. В целом, частоты редких аллелей генов в контрольной выборке не отличались от данных европейских популяций.
2. На основании сравнения данных распределения частот генотипов и аллелей генов *PPARA*, *PPARG*, *PPARD*, *PGC1A* и их комбинаций у спортсменов различной специализации и квалификации и в контрольной выборке, выявлена ассоциация *PPARA* G и *PGC1A* Gly аллелей с предрасположенностью к развитию и проявлению выносливости, *PPARA* C аллеля – с предрасположенностью к развитию и проявлению скоростно-силовых качеств, а *PPARG* Ala и *PPARD* C аллелей – с предрасположенностью к повышенной физической работоспособности.
3. Корреляционный анализ полиморфизмов генов *PPARA*, *PPARG*, *PPARD* и *PGC1A* с данными эхокардиографического обследования спортсменов показал ассоциацию *PPARA* C и *PPARD* C аллелей с риском развития гипертрофии миокарда левого желудочка, а *PPARA* C и *PPARG* Pro аллелей – с риском развития гиперкинетического типа кровообращения. При проведении комплексного анализа обнаружен аддитивный эффект *PPARA* C, *PPARG* Pro, *PPARD* C и *PGC1A* Ser аллелей на развитие выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка.
4. Обнаружена ассоциация *PPARA* G аллеля с преобладанием медленных мышечных волокон, а *PPARD* T аллеля – с преобладанием быстрых мышечных волокон в *m. vastus lateralis* в группе испытуемых. При комплексном учете *PPARA* G, *PPARG* Ala, *PPARD* C и *PGC1A* Gly аллелей выявлен аддитивный эффект на процентное соотношение медленных мышечных волокон и *PPARA* C, *PPARG* Pro, *PPARD* T и *PGC1A* Ser аллелей – на процентное соотношение быстрых мышечных волокон.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности медико-генетического отбора в спорте, полиморфизмы генов *PPARA*, *PPARG*, *PPARD* и *PGC1A* могут быть использованы в качестве генетических маркеров предрасположенности к физической деятельности. Носителям генотипов GG по *PPARA*, Gly/Gly либо Gly/Ser по *PGC1A* могут быть предложены занятия видами спорта с преимущественным проявлением выносливости; носителям генотипов GC либо CC по *PPARA* - занятия видами спорта с преимущественным проявлением скоростно-силовых качеств; носителям генотипов Pro/Ala либо Ala/Ala по *PPARG*, TC либо CC по *PPARD* - занятия любыми видами спорта.
2. Носителям *PPARA* С аллеля следует избегать длительных физических упражнений циклического характера с большой нагрузкой на сердечно-сосудистую систему с целью предупреждения развития чрезмерной ГМЛЖ. В свою очередь носителям *PPARD* С аллеля рекомендуется больше развивать локальную мышечную, нежели кардиореспираторную выносливость (для профилактики развития чрезмерной ГМЛЖ).
3. Предлагаемые алгоритмы исследований и комплексного анализа могут быть применены для обнаружения значимых генетических маркеров предрасположенности к физической деятельности.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ахметов И.И. Влияние генов-регуляторов на метаболизм при различных типах мышечной деятельности / И.И. Ахметов // Сб. науч. тр. аспирантов СПбНИИФК. – СПб: СПбНИИФК, 2005. - С.7-9.
2. Ahmetov I.I. *PPARD* +294T/C polymorphism and endurance performance / I.I. Ahmetov, I. Mozhayskaya, I. Astratenkova, A. Komkova, V. Rogozkin // 10th Ann. Congr. ECSS, July 13-16, 2005, Belgrade, Serbia. – Abs. Book. - 2005. - P.54.
3. Ahmetov I.I. *PPARA* intron 7 polymorphism and response to power training / I.I. Ahmetov, I. Astratenkova, A. Komkova, V. Rogozkin // 10th Ann. Congress ECSS, July 13-16, 2005. - Belgrade, Serbia, Abs. Book. - 2005. - P.213-214.
4. Рогозкин В.А. Генетическое тестирование пловцов – новая технология спортивного совершенствования / В.А. Рогозкин, И.В. Астратенкова, И.И. Ахметов, А.И. Комкова, И.А. Корнева // Материалы III Междунар. науч. – практ. конф. «Плавание. Исследования, тренировка, гидрореабилитация», Санкт-Петербург, 14-19 сент. 2005 г. - СПб: «Плавин», 2005. - С.158-161.
5. Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена *PPARA* с типом мышечной деятельности у спортсменов / И.И. Ахметов, И.А. Можайская, И.В. Астратенкова, А.И. Комкова, В.А. Рогозкин // Тез. докл. IX

- Международ. научн. конгр. «Олимпийский спорт и спорт для всех». Киев, 20-23 сент. 2005 г. – Киев, 2005. - С.646.
6. Ахметов И.И. Анализ полиморфизма гена *PPARA* в популяции Санкт-Петербурга / И.И. Ахметов, И.А. Можайская, И.В. Астратенкова, А.И. Комкова, В.А. Рогозкин // Тез. докл. II Международ. конф. «Молекулярная медицина и биобезопасность». Москва, 20-21 окт. 2005 г. – М., 2005. - С.71.
  7. Астратенкова И.В. Разработка и применение молекулярно-генетических методов для отбора учащихся в детско-юношеские спортивные школы / И.В. Астратенкова, И.И. Ахметов, А.М. Дружевская, А.И. Комкова, О.Н. Федотовская, В.А. Рогозкин // Сб. тр. СПбНИИФК. Итог. науч. конф. Санкт-Петербург, 19-20 дек. 2005 г. - СПб., 2005. - С.113-117.
  8. Ахметов И.И. Влияние полиморфизмов генов на адаптационные изменения в мышечных волокнах при различных типах физических нагрузок / И.И. Ахметов // Сб. тр. СПбНИИФК. Итог. науч. конф. Санкт-Петербург, 19-20 дек. 2005 г. - СПб., 2005. - С.118-122.
  9. Рогозкин В.А. Применение ДНК-технологий для выявления генетической предрасположенности к физическим нагрузкам у спортсменов / В.А. Рогозкин, И.В. Астратенкова, И.И. Ахметов, А.М. Дружевская, А.И. Комкова, В.М. Лебединский, О.Н. Федотовская, М.И. Шепелева // Сб. тр. СПбНИИФК. Итог. науч. конф. Санкт-Петербург, 19-20 дек. 2005 г. - СПб., 2005. - С.134-138.
  10. Ахметов И.И. Значение комплексного анализа факторов генетической предрасположенности к мышечной деятельности человека / И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова, А.М. Дружевская, А.И. Комкова, Е.В. Любаева, П.П. Таракин, А.И. Нетреба, Д.В. Попов, А.Б. Вдовина, О.Л. Виноградова, Б.С. Шенкман, В.А. Рогозкин // Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. Сб. статей. - М., 2006. – С.23-38.
  11. Линде Е.В. Морфо-функциональное ремоделирование миокарда спортсменов и генетический полиморфизм / Е.В. Линде, И.В. Астратенкова, И.И. Ахметов, А.Б. Простова, Д.В. Попов // Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. Сб. статей. - М., 2006. – С.80-96.
  12. Ахметов И.И. Использование ДНК-технологий для реализации концепции спортивно-ориентированного физического воспитания учащихся школ г. Набережные Челны / И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова, А.И. Комкова, В.А. Рогозкин, В.К. Бальсевич // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 2006. - №1. – С.5-8.
  13. Кочергина А.А. Оптимизация тренировочного процесса юных лыжников с учетом их генетической предрасположенности / А.А. Кочергина, И.И. Ахметов // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 2006. - №1. – С.35-36.

14. Можайская И.А. Изучение Pro12Ala полиморфизма гена *PPARG* у спортсменов / И.А. Можайская, И.И. Ахметов // Материалы IX Всерос. мед. – биол. конф. молодых исследователей «Человек и его здоровье». Санкт-Петербург, 22 апр. 2006 г. - СПб., 2006. - С.218-219.
15. Ahmetov I.I. *PPARA* gene variation and physical performance in Russian athletes / I.I. Ahmetov, I.A. Mozhayskaya, D.M. Flavell, I.V. Astratenkova, A.I. Komkova, E.V. Lyubaeva, P.P. Tarakin, B.S. Shenkman, A.B. Vdovina, A.I. Netreba, D.V. Popov, O.L. Vinogradova, H.E. Montgomery, V.A. Rogozkin // *Eur J Appl Physiol.* – 2006. – V.97(1). – P.103-108.
16. Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизмов генов с типом мышечных волокон / И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова, А.М. Дружевская, А.И. Комкова, Е.В. Любаева, П.П. Таракин, Б.С. Шенкман, В.А. Рогозкин // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* – 2006. – Т.92. - №7. – С.883-888.
17. Рогозкин В.А. Перспективы использования ДНК-технологий в спорте / В.А. Рогозкин, И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова // *Теория и практика физической культуры.* – 2006. - №7. – С.45-47.
18. Ahmetov I.I. Regulation of muscle fiber type composition by gene polymorphisms / I.I. Ahmetov, A.S. Glotov, E.V. Lyubaeva, O.S. Glotov, I.V. Astratenkova, A.M. Druzhevskaya, O.N. Fedotovskaya, V.A. Rogozkin // 11th Ann. Congress ECSS, July 5-8, 2006, Lausanne, Switzerland. - Book of Abs. - 2006. - P.253.
19. Dondukovskaya R.R. Physical performance, fitness and gene polymorphisms / R.R. Dondukovskaya, I.I. Ahmetov, A.A. Topanova, I.A. Mozhayskaya // 11th Ann. Congress ECSS, July 5-8, 2006, Lausanne, Switzerland. - Book of Abs. - 2006. - P.343-344.
20. Ahmetov I.I. Effects of gene variants on cardiovascular system of athletes / I.I. Ahmetov, E.V. Linde, I.A. Mozhayskaya, I.V. Astratenkova, A.B. Prostova, D.V. Popov, S.S. Misina, H.E. Montgomery // 11th Ann. Congress ECSS, July 5-8, 2006, Lausanne, Switzerland. – Book of Abs. - 2006. - P.416.
21. Ахметов И.И. Роль полиморфизма гена *PPARA* в энергетическом обеспечении мышечной деятельности спортсменов / И.И. Ахметов // *Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов. Сб. науч. тр.* – СПб., 2006. – С.81-90.
22. Можайская И.А. Ассоциация Gly482Ser полиморфизма гена *PGC1A* с аэробной выносливостью у спортсменов / И.А. Можайская, И.И. Ахметов // *Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов. Сб. науч. тр.* – СПб., 2006. – С.91-94.
23. Ахметов И.И. Анализ комбинаций генетических маркеров мышечной деятельности / И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова, А.М. Дружевская, А.И. Комкова, И.А. Можайская, О.Н. Федотовская, В.А. Рогозкин // *Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов. Сб. науч. тр.* – СПб., 2006. – С.95-102.