

На правах рукописи

АХМЕТОВ Ильдус Ильясович

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
ФИЗИЧЕСКИХ КАЧЕСТВ ЧЕЛОВЕКА**

03.02.07 – Генетика

**14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная
физкультура, курортология и физиотерапия**

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва

2010

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

Научные консультанты: Заслуженный деятель науки РФ,
доктор биологических наук, профессор
Рогозкин Виктор Алексеевич

доктор биологических наук, профессор
Виноградова Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Петрин Александр Николаевич

доктор медицинских наук
Писарев Владимир Митрофанович

доктор медицинских наук, профессор
Смоленский Андрей Вадимович

Ведущая организация: ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится 4 октября 2010 г. в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д 001.016.01 при Учреждении Российской академии медицинских наук Медико-генетическом научном центре РАМН по адресу: 115478, Москва, ул. Москворечье, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской академии медицинских наук Медико-генетическом научном центре РАМН по адресу: 115478, Москва, ул. Москворечье, д.1.

Автореферат разослан «___» _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.016.01
по защите докторских и кандидатских диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор

Зинченко Р.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Определение генетической детерминированности проявления физических качеств человека играет важную роль во многих сферах профессиональной подготовки специалистов (спортсмены, спасатели, пожарные, космонавты, сотрудники специальных подразделений Министерства обороны, Министерства внутренних дел, Федеральной службы безопасности и других ведомств). Наиболее ярко это проявляется в спорте и именно поэтому изучение генетического полиморфизма, определяющего формирование, развитие и проявление физических качеств, целесообразно изучать на спортсменах различных специализаций. Именно у них, в силу специфических особенностей энергетического обмена в организме при выполнении различных по интенсивности и длительности физических нагрузок, можно с большой долей вероятности выявить генетические детерминанты, регулирующие этот процесс.

В последнее десятилетие в связи с расшифровкой структуры генома человека появилась возможность определения генетических маркеров, ассоциированных с развитием и проявлением физических качеств, а также с биохимическими, антропометрическими и физиологическими показателями, значимыми в условиях спортивной деятельности (Рогозкин В.А. и др., 2000, 2005; Roth S., 2007; Weedon M.N., Frayling T.M., 2008; Bray M.S. et al., 2009). Генетические маркеры физической работоспособности, выявляемые с помощью молекулярно-генетического анализа полиморфизма ДНК, представляют собой варианты генов, обуславливающие индивидуальные различия в развитии и проявлении фенотипических признаков.

Исследования по функциональной геномике показали сложность изучаемого явления и участия в нем многих генов. В настоящее время сделаны только первые открытия, и дальнейший путь лежит через выявление взаимосвязей генетических маркеров и физиологических показателей, определяющих проявление различных физических качеств человека. Согласно последним обобщающим данным («Карта генов физической активности человека»; Bray M.S. et al., 2009), зарубежными специалистами обнаружены полиморфизмы 8 генов (*ACE*, *ACTN3*, *ADRA2A*, *ADRB2*, *AMPD1*, *BDKRB2*, *EPAS1*, *PPARGC1A*), ассоциированных со спортивной деятельностью. Вместе с тем, проведенные исследования не обеспечивают целостного представления о молекулярных механизмах, лежащих в основе наследственной предрасположенности человека к двигательной деятельности. Остается неразработанной также методология поиска генетических маркеров физической работоспособности человека и их значимость в диагностике предрасположенности к выполнению физических упражнений различной направленности и длительности.

Главным преимуществом молекулярно-генетического метода выявления наследственной предрасположенности человека к двигательной деятельности является высокая информативность при оценке потенциала развития физических качеств и возможность осуществления ранней диагностики. К отличительным свойствам такой диагностики также следует отнести возможность определения наследственной предрасположенности к развитию профессиональных патологий – факторов, лимитирующих физическую работоспособность человека и ухудшающих его качество жизни.

Наличие функционально значимых ДНК-полиморфизмов в генах, участвующих в функционировании сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного

аппарата, предполагает выявление их взаимосвязи с физическими качествами человека, развивающимися в онтогенезе под значительным влиянием среды. Установление ассоциаций полиморфизмов данных генов с предрасположенностью к выполнению физических упражнений различной длительности и интенсивности, а также с фенотипами, значимыми в условиях спортивной деятельности, позволит разработать систему критериев прогностической оценки физических способностей человека.

Таким образом, внедрение молекулярно-генетических методов в практику профессионального отбора может существенно повысить прогностические возможности, улучшить профессиональную ориентацию в разных сферах деятельности человека и сохранить его здоровье.

Цель исследования – изучить молекулярно-генетические основы предрасположенности к двигательной деятельности, а также разработать и апробировать метод молекулярно-генетической диагностики развития физических качеств человека.

Задачи исследования:

1. Провести поиск и анализ полиморфных вариантов генов, определяющих функционирование сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата (*HIF1A* Pro582Ser, *NFATC4* Gly160Ala, *PPARA* rs4253778 G/C, *PPARG* Pro12Ala, *PPARD* rs2016520T/C, *PPARGC1A* Gly482Ser, *PPARGC1B* Ala203Pro, *PPP3R1* 5I/5D, *TFAM* Ser12Thr, *UCP2* Ala55Val, *UCP3* rs1800849 C/T и *VEGFA* rs2010963 G/C) у спортсменов, специализирующихся в различных видах спорта в зависимости от характера двигательной деятельности и спортивной квалификации, сравнить их с данными контрольной группы, а также оценить суммарный вклад полиморфизмов генов в предрасположенность к занятиям различными видами спорта.
2. Определить ассоциацию полиморфизмов генов *HIF1A*, *NFATC4*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3* и *VEGFA* с физической работоспособностью и силовыми показателями спортсменов, а также выявить влияние полиморфных вариантов генов на уровень двигательной подготовленности у детей 10-11 лет.
3. Установить связь полиморфизмов генов *HIF1A*, *NFATC4*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3* и *VEGFA* с составом тела и мышечной композицией у спортсменов и в контрольной группе.
4. Выявить ассоциацию полиморфизмов генов *HIF1A*, *NFATC4*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3* и *VEGFA* с показателями эхокардиографии у спортсменов.
5. Разработать методологию поиска генетических маркеров физической работоспособности человека и оценки их значимости.
6. Разработать принципы молекулярно-генетической диагностики наследственной предрасположенности человека к двигательной деятельности.

Научная новизна работы. Впервые разработана и апробирована молекулярно-генетическая диагностика развития физических качеств человека. В работе впервые изучены полиморфизмы генов *HIF1A*, *NFATC4*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3* и *VEGFA* у спортсменов. Показано, что

вариации в этих генах ассоциированы с предрасположенностью к занятиям различными видами спорта, а также с аэробной работоспособностью, силовыми, антропометрическими, композиционными и эхокардиографическими показателями и уровнем двигательной подготовленности. Впервые установлен суммарный вклад полиморфизмов 10 генов (*NFATC4*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3* и *VEGFA*) в развитие и проявление качества выносливости и полиморфизмов 4 генов (*HIF1A*, *PPARA*, *PPARG*, *PPARGC1B*) в развитие и проявление скоростно-силовых качеств. Разработана методология поиска генетических маркеров физической работоспособности человека и оценки их значимости.

Практическая значимость работы. Анализ полиморфизмов генов *HIF1A*, *NFATC4*, *PPARA*, *PPARG*, *PPARD*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3* и *VEGFA* можно рекомендовать в качестве дополнительного диагностического комплекса для оценки предрасположенности к развитию и проявлению физических качеств человека. Результаты работы открывают новые возможности в разработке инновационной системы медико-генетического обеспечения физической культуры и спорта. Новая система, основанная на современных ДНК-технологиях, позволит оказывать помощь тренерам и спортивным врачам 1) в определении предрасположенности детей и подростков к конкретному виду двигательной деятельности; 2) в повышении роста спортивных показателей за счет оптимизации и коррекции тренировочного процесса; 3) в профилактике различных заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью спортсменов. Предлагаемая методология поиска генетических маркеров физической работоспособности и оценки их значимости может быть применена в рамках научных исследований по генетике физической активности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В основе индивидуальных различий в проявлении признаков, значимых в условиях спортивной деятельности, помимо средовых факторов, лежат полиморфизмы генов, регулирующих метаболизм скелетных мышц и миокарда (*HIF1A*, *NFATC4*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3* и *VEGFA*).
2. Варианты генов *HIF1A*, *NFATC4*, *PPARA*, *PPARG*, *PPARD*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3*, *VEGFA* и их комбинации являются объективными маркерами физических способностей человека.
3. Полиморфизмы генов *HIF1A*, *NFATC4*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3* и *VEGFA* оказывают суммирующее влияние на предрасположенность к занятиям различными видами спорта: чем большим числом аллелей выносливости/быстроты и силы обладает индивид, тем больше вероятность того, что он может стать выдающимся стайером/спринтером/«силовиком».
4. Проведение генотипирования по наиболее значимым полиморфизмам генов позволяет оценить степень предрасположенности к занятиям различными видами спорта, выявить слабые и сильные стороны организма, провести оптимизацию и коррекцию тренировочного процесса и питания, способствовать сохранению здоровья.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на X, XI и XII конгрессах Европейского колледжа спортивных наук (2005 г., Белград, Сербия и Черногория; 2006 г., Лозанна, Швейцария, 2007 г., Ювяскюля, Финляндия), V съезде Российского общества медицинских генетиков (Уфа, 2005); 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) итоговых конференциях ФГУ «СПбНИИФК» (2005, 2006 гг.), V Международной конференции по силовой тренировке (2006, Оденсе, Дания), IV Всероссийской с международным участием школы-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности «Инновационные направления в физиологии двигательной системы и мышечной деятельности» (2007, Москва), III Международном конгрессе «Человек, спорт, здоровье» (2007, Санкт-Петербург), Всероссийской медико-биологической научной конференции молодых учёных «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (2007, Санкт-Петербург), Европейской конференции по генетике человека 2007 (Ницца, Франция), Международной школе-конференции «Системный контроль генетических и цитогенетических процессов» (2007, Санкт-Петербург), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы физической культуры и спорта» (2008, Санкт-Петербург), Европейской конференции по генетике человека 2008 (Барселона, Испания), XX Международном конгрессе по генетике (2008, Берлин, Германия), Научно-практической конференции, посвященной 75-летию ВНИИФК «Проблемы и перспективы развития российской спортивной науки» (2008, Москва), V Всероссийской с международным участием Школы-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности «Системные и клеточные механизмы в физиологии двигательной системы и мышечной деятельности» (2009, Москва), Европейской конференции по генетике человека 2009 (Вена, Австрия), I Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (2010, Санкт-Петербург).

По итогам исследования получены три премии: 1) премия за лучший стендовый доклад («The role of gene variants in determination of individual differences in aerobic performance») в конкурсе молодых ученых 12-го ежегодного конгресса Европейского колледжа спортивных наук (Ювяскюля, Финляндия, 2007); 2) премия Академии наук Республики Татарстан в конкурсе молодых ученых за работу «Разработка и апробация метода на основе ДНК-технологий для изучения и молекулярной диагностики предрасположенности к занятиям спортом» (Казань, 2010); 3) грант Британского королевского общества за проект «Polygenic profiles of elite strength athletes» (Лондон, Великобритания, 2010).

Внедрение результатов. Результаты научного исследования внедрены в практику спортивной ориентации и многолетней подготовки спортсменов училищ олимпийского резерва Санкт-Петербурга и Казани, школы высшего спортивного мастерства по тяжелой атлетике г. Подольска, СДЮШОР №2 по лыжному спорту Невского района г. Санкт-Петербурга, ШИОР по велосипедному спорту г. Сестрорецка, учащихся общеобразовательных школ г. Набережные Челны и Сургут, членов олимпийской сборной команды РФ по лыжному двоеборью, гребле на байдарках и каноэ и сборной команды г. Москвы по самбо.

Личное участие автора. Автором лично определены цель и задачи исследования, разработаны методические подходы для их решения, выполнены не менее 80% объема молекулярно-генетической диагностики (забор биологического материала, выделение ДНК из эпителиальных клеток, анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов), анкетирование испытуемых, анализ, обработка и обобщение полученных результатов, написание и оформление рукописи.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 157 печатных работ (1 монография, 1 глава в зарубежной книге, 68 статей, 2 методических рекомендаций, 85 тезисов научных докладов), в том числе 36 статей в изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 344 страницах, содержит 38 рисунков и 50 таблиц. Список литературы включает 438 источников отечественных и иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Организация исследования. В исследовании приняло участие 2596 человек, из которых 1423 являлись спортсменами различной специализации и квалификации (425 женщин и 998 мужчин), 1132 человека относились к контрольной группе, 67 человек (41 физически активный мужчина и 26 конькобежцев-многоборцев) прошли биопсию скелетных мышц для изучения связи полиморфизмов генов с типом мышечных волокон. Из совокупной группы спортсменов 90 гребцов-академистов были отобраны для физиологического тестирования, 63 человека, занимающихся бодибилдингом, бодифитнесом и фитнесом (42 мужчины, 21 женщина) – для антропометрического и динамометрического обследования, 175 спортсменов, занимающихся академической греблей, конькобежным многоборьем и баскетболом – для выявления взаимосвязи полиморфизмов генов с длиной тела, 26 конькобежцев-многоборцев – для изучения состава мышечных волокон, 77 спортсменов, занимающихся академической греблей и конькобежным многоборьем – для определения ассоциации полиморфизмов генов с эхокардиографическими показателями. 455 детей среднего школьного возраста (215 мальчиков и 240 девочек; конец периода второго детства – начало подросткового возраста; $11 \pm 0,4$ лет) из состава контрольной группы были отобраны для оценки уровня двигательной подготовленности. Испытуемые были предупреждены об условиях эксперимента и дали письменное соглашение на добровольное участие в нем. Эксперимент был одобрен Физиологической секцией Российской Национальной комиссии по биологической этике.

В соответствии с типом энергообеспечения соревновательной нагрузки, спортсмены относились к одной из пяти групп: I) виды спорта с преимущественным проявлением выносливости умеренной мощности ($n=288$; продолжительность соревновательного упражнения > 30 мин; плавание 5-25 км ($n=21$), лыжные гонки 15-50 км ($n=78$), биатлон, спортивная ходьба, велшоссе, триатлон); II) виды спорта с преимущественным проявлением выносливости большой мощности ($n=290$; продолжительность соревновательного упражнения 5-30 мин; бег 3-10 км ($n=5$), конькобежный спорт 5-10 км ($n=4$), лыжные гонки 5-10 км ($n=64$), плавание 800-1500

м ($n=26$), академическая гребля); III) виды спорта с преимущественным проявлением выносливости субмаксимальной мощности ($n=116$; продолжительность соревновательного упражнения 45 с – 5 мин; плавание 200-400 м ($n=24$), бег 800-1500 м ($n=7$), конькобежный спорт 1500-3000 м ($n=53$), гребля на байдарках 500-1000 м); IV) виды спорта с проявлением смешанных качеств переменной мощности ($n=248$; баскетбол, бокс, хоккей с шайбой, футбол, большой теннис, различные виды борьбы); V) виды спорта с преимущественным проявлением скоростно-силовых качеств ($n=481$; плавание 50-100 м ($n=35$), бег 100-400 м ($n=122$), конькобежный спорт 500-1000 м ($n=52$), горнолыжный спорт, спортивная гимнастика, бодибилдинг, прыжковые виды в легкой атлетике, пауэрлифтинг, прыжки с трамплина, метания, толкание ядра и тяжелая атлетика). Спортсмены I и II группы относятся к стайерам. На момент получения биологического материала для генотипирования 58 спортсменов являлись заслуженными мастерами спорта (ЗМС), 177 – мастерами спорта международного класса (МСМК), 404 – мастерами спорта (МС), 401 – кандидатами в мастера спорта (КМС) и 383 спортсмена имели взрослый разряд.

Контрольная группа (без спортивного стажа) состояла из 1132 человек (595 женщин $17,3 \pm 0,2$ лет, 537 мужчин $17,1 \pm 0,3$ лет), в которую входили: 392 студента СПбГПУ (17-27 лет), 206 жителей Санкт-Петербурга (18-42 лет) и 534 учащихся школ г. Набережные Челны (11-12 лет).

Методы исследования

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 рестрикционных фрагментов. Для определения каждого полиморфизма генов использовали двухпраймерную систему. Для выявления однонуклеотидных замен ампликоны инкубировали вместе с эндонуклеазами рестрикции (*NmuCI (HIF1A)*, *Apa I (NFATC4)*, *TaqI (PPARA)*, *Bsc4I (PPARD)*, *Bsh1236I (PPARG)*, *Msp I (PPARGC1A)*, *PspN4 I (PPARGC1B)*, *VspI (PPP3R1)*, *Bst DEI (TFAM)*, *HincII (UCP2)*, *SmaI (UCP3)*, *BslF I (VEGFA rs2010963)*). Анализ длин рестрикционных продуктов проводился электрофоретическим разделением в 8% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете.

Определение показателей аэробной и анаэробной работоспособности в тесте со ступенчато повышающейся нагрузкой до отказа. Определение аэробных возможностей в тесте с нарастающей нагрузкой проводилось на механическом гребном эргометре РМ 3 (Concept II, США) сотрудниками Института медико-биологических проблем РАН Поповым Д.В. и Миссиной С.С. Начальная нагрузка составила 150 Вт для мужчин и 100 Вт – для женщин, длительность ступени 3 мин, время отдыха между ступенями 30 с. Работа выполнялась до отказа, по окончании которой определяли максимальную мощность (W_{max}). Во время теста постоянно регистрировали показатели газообмена и частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) (газоанализатор MetaMax 3B, Cortex, Германия и Vmax 229, SensorMedics, США). Максимальное потребление кислорода (МПК, л/мин или мл/мин/кг) определяли по значениям усредненных за последние 30 с каждой ступени теста показателей газообмена. Кислородный пульс (КП, мл/уд) оценивали по отношению

МПК к ЧСС. При достижении концентрации лактата 2 ммоль/л и 4 ммоль/л (порог аэробного обмена (АЭП) и порог анаэробного обмена (ПАНО), соответственно) определяли ЧСС (ЧСС на АЭП и ПАНО), абсолютную мощность (мощность на АЭП и ПАНО). Кроме того, регистрировали процент потребления кислорода на пороге анаэробного обмена от максимального потребления кислорода, полученного в тесте (ПАНО от МПК, %). Содержание лактата в крови определяли электрохимическим методом (Super GL easy, Dr. Mueller, Германия); капиллярную кровь (20 мкл) брали из пальца после каждой ступени и сразу в после окончания работы (L_{max} , ммоль/л).

Определение гистоморфометрических показателей мышечных волокон *m. vastus lateralis*. Биопсия скелетных мышц у физически активных молодых мужчин и конькобежцев-многоборцев проводилась сотрудниками Института медико-биологических проблем РАН Любаевой Е.В., Таракиным П.П. и Шенкманом Б.С. Для определения состава мышечных волокон, предварительно из *m. vastus lateralis* методом игольчатой биопсии по Бергстрему брали пробы мышечной ткани и замораживали в жидком азоте. Серийные поперечные срезы толщиной 10 μm готовили в криостате при -20°C и монтировали на предметные стекла. Для иммуногистохимического выявления изоформ ТЦМ использовали иммунопероксидазную технику. Применяли антитела против медленных (МНС) и быстрых (МНСf) цепей миозина (Novocastra Laboratories). Распределение волокон выражали как соотношение между числом волокон каждого типа на срезе к общему количеству волокон. Измеряли все волокна (200-300 волокон) на каждом срезе.

Оценку уровня двигательной подготовленности детей проводили под руководством Гаврилова Д.Н. (СПбНИИФК) с использованием ряда педагогических тестов: динамометрия, определение силового индекса (отношение показателей динамометрия в кг к собственному весу в кг), быстроты (тест падающая линейка), мышечной (поднимание туловища лежа на спине) и аэробной (сит-тест) выносливости, результатов прыжков в длину с места, индекса функциональных изменений по Баевскому Р.М. (ИФИ) и общей физической подготовки (ОФП). Кроме того, испытуемым проводили антропометрию, а также определяли некоторые показатели состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем (жизненная емкость легких (ЖЕЛ), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) в покое), ЧСС в покое, при физической нагрузке (сит-тест) и восстановлении.

Эхокардиографическое обследование спортсменов проводилось 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 левого желудочка (ЛЖ) в диастолу ($3C_{ЛЖ}$, см), конечно-диастолический размер ЛЖ ($KDP_{ЛЖ}$, см), конечно-систолический размер ЛЖ ($KCP_{ЛЖ}$, см), конечно-диастолический объем ЛЖ ($KDO_{ЛЖ}$, мл), конечно-систолический объем ЛЖ ($KCO_{ЛЖ}$, мл), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), индекс ММЛЖ ($ИММ_{ЛЖ}$), ударный объем в покое (УО, мл) и минутный объем кровообращения в покое (МОК, л).

Антропометрия. У всех спортсменов и школьников измеряли рост и вес тела, а также проводили расчет индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$). В группе бодибилдеров и женщин, занимающихся бодифитнесом и фитнесом кроме сбора анкетных данных по силовым параметрам (жим штанги от груди, приседание со штангой на плечах, становая тяга) под руководством Дондуковской Р.Р. (СПбНИИФК) проводили замеры различных антропометрических (масса тела, длина тела, окружность грудной клетки,

талии, бедра, голени, плеча, предплечья) и композиционных показателей (толщина кожно-жировых складок; КЖС). Обхватные размеры тела измеряли сантиметровой лентой, толщину КЖС – калипером. Теоретический расчет компонентов состава массы тела (абсолютная и относительная жировая и мышечная массы) проводили по формулам J. Matiegka (1921).

Методы статистической обработки материала. Для хранения и обработки результатов исследования была создана матрица данных в виде электронных таблиц «Excel». Последующий статистический анализ проводился на персональной ЭВМ с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0» и «GraphPad InStat». Определяли: средние значения (M), стандартную ошибку ($\pm SEM$) и среднее квадратическое отклонение (SD). Значимость различий в частоте аллелей, генотипов и комбинаций генотипов между сравниваемыми выборками определяли с использованием критерия хи-квадрат или точного теста Фишера. Сравнение групп по количественному признаку проводили с помощью непарного t теста либо дисперсионного анализа (ANOVA). При проведении корреляционного анализа использовали критерий Спирмена. Для оценки вклада генетического компонента в фенотипическую дисперсию использовали регрессионный анализ. Различия считались значимыми при $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследования были отобраны функционально значимые полиморфизмы 12 генов, белковые продукты которых взаимодействуют друг с другом и регулируют множество процессов в организме (ангиогенез, митохондриальный биогенез, обмен инсулина, жиров, кальция и углеводов, гипертрофия скелетных мышц и миокарда, регуляция состава мышечных волокон, термогенезе и др.) (рис. 1).

1. Результаты генотипирования спортсменов и лиц контрольной группы

В целом, показана значимо более высокая частота *NFATC4* Gly160 ($P = 2,5 \times 10^{-7}$), *PPARA* rs4253778 G ($P = 0.018$), *PPARD* rs2016520 C ($P = 0.006$), *PPARGC1A* Gly482 ($P = 6 \times 10^{-5}$), *PPARGC1B* 203Pro ($P = 0.004$), *PPP3R1* 5I ($P = 0.009$), *TFAM* 12Thr ($P = 6,1 \times 10^{-9}$), *UCP2* 55Val ($P = 0.0025$), *UCP3* rs1800849 T ($P = 3 \times 10^{-6}$) и *VEGFA* rs2010963 C ($P = 0.003$) аллелей в группе стайеров, и более высокая частота *HIF1A* 582Ser ($P = 0.0054$), *PPARA* rs4253778 C ($P = 0.048$), *PPARG* 12Ala ($P = 0.0017$) и *PPARGC1B* 203Pro ($P = 0.0017$) аллелей в группе спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми видами спорта, по сравнению с контрольной выборкой.

1.1. Распределение генотипов и аллелей по *HIF1A*

Частота 582Ser аллеля в группе спортсменов не отличалась от контрольной выборки (9,3% против 7,8%; $P = 0.136$). При распределении спортсменов на 5 групп с учетом проявления необходимых физических качеств, частота *HIF1A* 582Ser аллеля в IV группе значимо превышала популяционные данные (11,5% против 7,8%; $P = 0.027$). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что во II-й группе спортсменов частота 582Ser аллеля значимо снижается с ростом квалификации (10,1% (разряд+КМС) ← 6,9% (МС) ← 4,1% (МСМК+ЗМС); $P = 0.038$), а в IV (10,1% (разряд+КМС) → 13,5% (МС) → 33,3% (МСМК+ЗМС); $P = 0.007$) и V (6,4% (разряд+КМС) → 9,3% (МС) → 11,3% (МСМК+ЗМС); $P = 0.04$) группах спортсменов частота 582Ser аллеля значимо повышается.

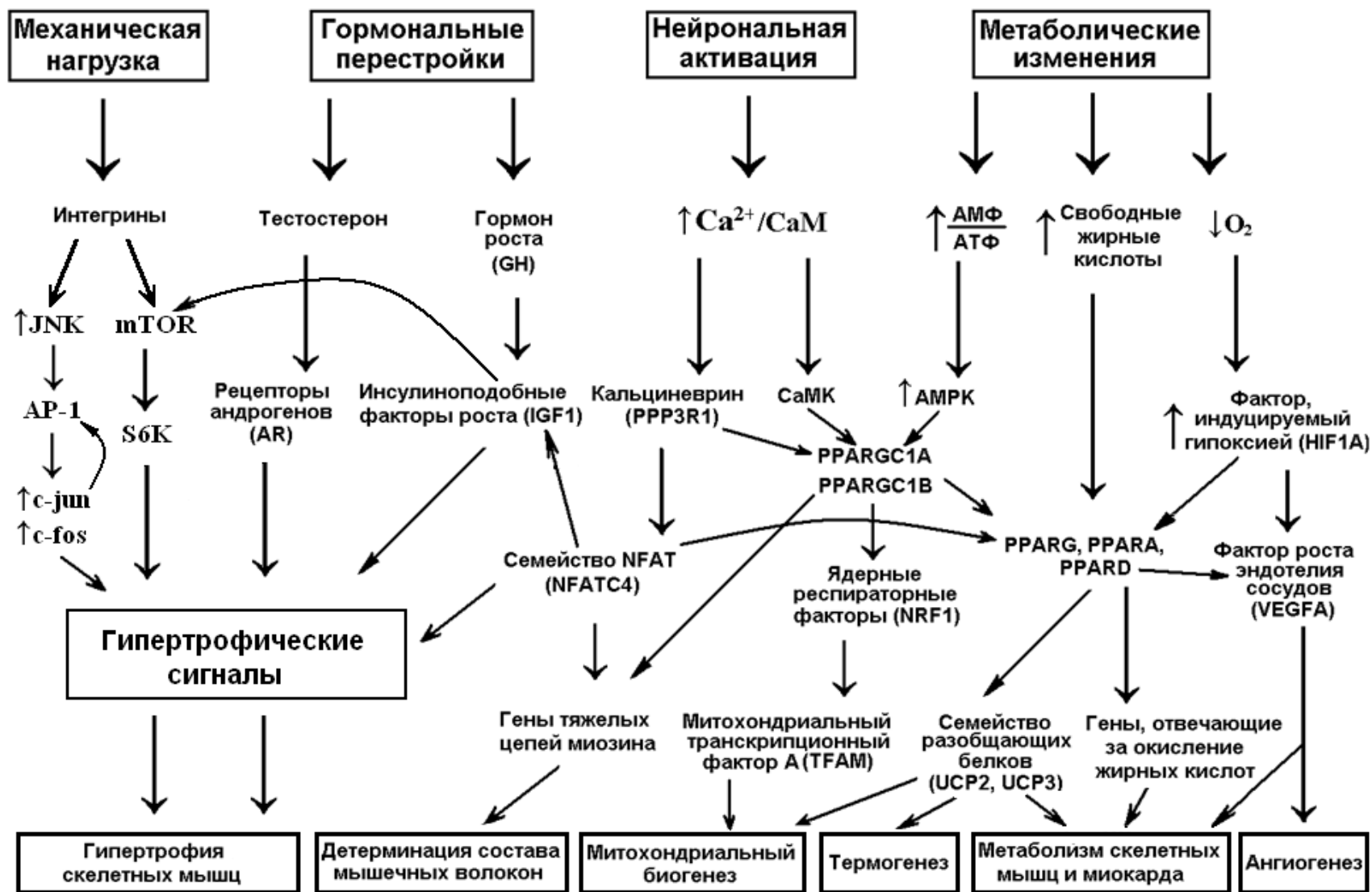


Рис. 1. Схема влияния основных стрессорных факторов на экспрессию некоторых генов нервно-мышечного аппарата человека, ответственных за развитие различных фенотипов.

Таким образом, можно предположить, что 582Ser аллель благоприятен для развития и проявления скоростно-силовых качеств. Значимо более высокий процент носителей 582Ser аллеля среди спортсменов IV и V групп по сравнению с контрольной группой, а также повышение у них частоты 582Ser аллеля с ростом спортивной квалификации, возможно, связан с постепенным спортивным отбором, поскольку 582Ser аллель ассоциируется с высокими гликолитическими возможностями (Tanimoto K. et al., 2003).

1.2. Распределение генотипов и аллелей по *NFATC4*

Частота Gly160 аллеля в группе спортсменов значимо отличалась от контрольной выборки (47,6% против 43,9%; $P=0.008$). При распределении спортсменов на 5 групп частота *NFATC4* Gly160 аллеля в I-III группах значимо превышала популяционные данные (53,0%, 49,5% и 51,3% против 43,9%, соответственно; $P < 0.05$).

При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в I-III группах спортсменов частота Gly160 аллеля значимо повышается с ростом квалификации (I группа: 48,3% (разряд+КМС) → 59,2% (МС) → 60,9% (МСМК+ЗМС); $P = 0.008$; II группа: 43,6% (разряд+КМС) → 53% (МС) → 55,1% (МСМК+ЗМС); $P = 0.027$; III группа: 41% (разряд+КМС) → 55,8% (МС) → 58,8% (МСМК+ЗМС); $P = 0.037$).

Обнаруженная более высокая частота *NFATC4* Gly160 аллеля у спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением выносливости, по сравнению с контрольной группой и ее повышение с ростом спортивной квалификации может свидетельствовать о том, что носительство *NFATC4* Gly160 аллеля благоприятствует развитию аэробных механизмов энергообеспечения.

1.3. Распределение генотипов и аллелей по *PPARA*

Частота *PPARA* С аллеля в группе спортсменов ($n=1423$) не отличалась от контрольной выборки (17,3% против 16,4%; $P=0.434$). Распределение спортсменов на 5 групп показало, что частота *PPARA* С аллеля во II группе значимо ниже, чем в контрольной группе (11,9% против 16,4%; $P = 0.0085$), и значимо выше в группах IV и V (21,9% и 19,3% против 16,4%, соответственно; $P < 0.05$). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в I и II группах спортсменов частота *PPARA* С аллеля имеет тенденцию к снижению с ростом квалификации, при этом частота *PPARA* С аллеля среди высококвалифицированных стайеров (I и II группы) встречается значимо реже по сравнению с контрольной группой (9,0% против 16,4%, $P = 0.01$).

На основании выявленных различий в частоте аллелей *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 подтверждаются предыдущими исследованиями, в которых была показана связь *PPARA* С аллеля с риском развития ГМЛЖ (Jamshidi Y. et al., 2002), а также обнаружена более высокая частота генотипов *PPARA* GC и CC среди израильских спринтеров по сравнению со стайерами (Eunon N. et al., 2009).

1.4. Распределение генотипов и аллелей по *PPARD*

Частота С аллеля в группе спортсменов не отличалась от контрольной выборки (16,4% против 14,3%; $P=0.052$). При распределении спортсменов на 5 групп, частота *PPARD* С аллеля в I-III группах значимо превышала популяционные данные (18,6%, 17,9% и 20,7% против 16,4%, соответственно; $P < 0.05$). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в I группе спортсменов частота *PPARD* С аллеля достигает максимальных значений (23,6%; $P=0.01$) у высококвалифицированных спортсменов.

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 жирных кислот, благоприятствует развитию и проявлению качества выносливости. В пользу данной гипотезы свидетельствует высокая частота *PPARD* С аллеля у стайеров и ее повышение с ростом спортивной квалификации.

1.5. Распределение генотипов и аллелей по *PPARG*

Частота *PPARG* 12Ala аллеля в группе спортсменов не отличалась от контрольной выборки (17,1% против 15,3%; $P=0.085$). При распределении спортсменов на 5 групп, частота *PPARG* 12Ala аллеля в V группе (занимающиеся видами спорта с преимущественным развитием скоростно-силовых качеств) значимо превышала популяционные данные (19,9% против 15,3%; $P = 0.0017$). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в V группе спортсменов частота 12Ala аллеля значимо ($P < 0.0001$) повышается с ростом квалификации: у квалифицированных (26,3%) и высококвалифицированных спортсменов частота *PPARG* 12Ala аллеля достигла максимальных значений (26%).

Полученные результаты позволяют сделать предположение, что носительство *PPARG* 12Ala аллеля, повышающее чувствительность мышечной ткани к инсулину, а значит, усиливающее его анаболическое действие на скелетные мышцы, предрасполагает к развитию и проявлению скоростно-силовых качеств.

1.6. Распределение генотипов и аллелей по *PPARGC1A*

Частота *PPARGC1A* 482Ser аллеля в группе спортсменов значимо отличалась от контрольной выборки (30,6% против 34,5%; $P=0.0038$). При распределении спортсменов на 5 групп частота *PPARGC1A* 482Ser аллеля в I и II группах была значимо ниже по сравнению с популяционными данными (29,7% и 26,1% против 34,5%, соответственно; $P < 0.05$). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что во II группе спортсменов частота 482Ser аллеля значимо понижается с ростом квалификации (МС: 24,6%; $P = 0.0015$; МСМК+ЗМС: 20,5%; $P = 0.014$). Отдельный анализ также выявил значимо более низкую частоту 482Ser аллеля среди МСМК III группы (15,4%; $P = 0.041$).

Полученные результаты подтвердили данные Lucia A. et al. (2005) о том, что частота *PPARGC1A* 482Ser аллеля значимо ниже в группе элитных стайеров по сравнению с контрольной группой, а Gly482 аллель ассоциируется с повышенными показателями максимального потребления кислорода. В нашем исследовании, как у стайеров, так и спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным

проявлением смешанных качеств переменной мощности, частота 482Ser аллеля была значимо ниже по сравнению с контрольной группой. Поскольку Ser аллель ассоциируется со снижением экспрессии гена *PPARGC1A* (Ling C. et al., 2004), то это также влияет на окислительные процессы и митохондриальный биогенез в клетках, а значит, снижает аэробный потенциал организма.

1.7. Распределение генотипов и аллелей по *PPARGC1B*

Частота 203Pro аллеля в группе спортсменов значимо отличалась от контрольной выборки (7,2% против 4,9%; $P=0.0009$). Распределение спортсменов на 5 групп показало, что в I, II, IV и V группах, в которые входят виды спорта, развивающие как выносливость, так и скоростно-силовые качества, частота *PPARGC1B* 203Pro аллеля значимо выше, чем в контрольной группе (7,1%, 7,2%, 7,9% и 7,1%, соответственно, против 4,9%; $P < 0.05$). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что во всех группах спортсменов частота 203Pro аллеля значимо повышается с ростом квалификации. Особенно наглядно это представлено в III (0% (разряд+КМС) → 8,3% (МС) → 14,7% (МСМК+ЗМС); $P = 0.0017$) и объединенной (I-V: 6,5% (разряд+КМС) → 6,8% (МС) → 10,2% (МСМК+ЗМС); $P < 0.0001$) группах.

Таким образом, носительство *PPARGC1B* 203Pro аллеля может благоприятствовать занятиям видами спорта, направленными на развитие, как выносливости, так и скоростно-силовых качеств.

1.8. Распределение генотипов и аллелей по *PPP3R1*

Частота *PPP3R1* 5D аллеля в группе спортсменов значимо отличалась от контрольной выборки (6,5% против 8,7%; $P=0.004$). Распределение спортсменов на 5 групп показало, что в I (4,7%; $P = 0.0019$) и III (3,0%; $P = 0.0039$) группах частота *PPP3R1* 5D аллеля значимо ниже, чем в контрольной группе. При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в I-III группах спортсменов частота 5D аллеля понижается с ростом квалификации. В объединенной группе стайеров и средневиков (I-III группы) это наглядно представлено (6,1% ($P = 0.035$) → 5,3% ($P = 0.015$) → 3,2% ($P = 0.006$)). Стоит отметить, что среди наиболее высококвалифицированных спортсменов (ЗМС) I-III групп отсутствовали носители *PPP3R1* 5D аллеля.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что носительство *PPP3R1* 5D аллеля может оказывать неблагоприятный эффект на развитие и проявление качества выносливости. Это предположение согласуется с данными о том, что наличие *PPP3R1* 5D аллеля ассоциировано с предрасположенностью к развитию ГМЛЖ у больных гипертензией (фактор, лимитирующий физическую работоспособность) (Tang W. et al., 2005).

1.9. Распределение генотипов и аллелей по *TFAM*

Частота *TFAM* 12Thr аллеля в группе спортсменов значимо отличалась от контрольной выборки (12,3% против 9,1%; $P=0.0004$). При распределении спортсменов на 5 групп, частота *TFAM* 12Thr аллеля в I, II и IV группах значимо превышала популяционные данные (15,6%, 13,6% и 12,6% против 9,1%, соответственно; $P < 0.05$). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в I, II и IV группах спортсменов

частота 12Thr аллеля значительно повышается с ростом квалификации (I группа: 14,5% (разряд+КМС) → 16,7% (МС) → 18,2% (МСМК+ЗМС); II группа: 7,2% (разряд+КМС) → 17,5% (МС) → 19,2% (МСМК+ЗМС); $P = 0.0006$; IV группа: 11,1% (разряд+КМС) → 13,2% (МС) → 25% (МСМК+ЗМС); $P = 0.02$).

Таким образом, носительство *TFAM* 12Thr аллеля благоприятствует развитию и проявлению выносливости. Данное предположение согласуется с ранее опубликованными данными, где была показана ассоциация *TFAM* 12Thr аллеля с низким риском развития ГМЛЖ у спортсменов (Goriyeva S.B. et al., 2009) и высокой физической работоспособностью дайверов (Linde E.V. et al., 2009).

1.10. Распределение генотипов и аллелей по *UCP2*

Частота *UCP2* 55Val аллеля в группе спортсменов значительно отличалась от контрольной выборки (41,5% против 36,7%; $P=0.0006$). При распределении спортсменов на 5 групп, частота *UCP2* 55Val аллеля в I, III и IV группах значительно превышала популяционные данные (44,4%, 45,3% и 44,9% против 36,7%, соответственно; $P < 0.05$). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в совокупной выборке, состоящей из спортсменов I-III групп, частота *UCP2* 55Val аллеля повышается с ростом квалификации и значительно отличается от данных контрольной группы (разряд+КМС: 41,8%, $P=0.019$; МС: 43,3%, $P=0.0065$; МСМК+ЗМС: 43,7%, $P = 0.047$).

Предположение, что носительство *UCP2* 55Val аллеля благоприятствует развитию и проявлению выносливости, согласуется с данными об ассоциации *UCP2* 55Val аллеля с высокой метаболической эффективностью мышечной деятельности и физической активностью, а также с пониженным расходом энергии в покое (Astrup A. et al., 1999; Vuemann B. et al., 2001).

1.11. Распределение генотипов и аллелей по *UCP3*

Частота *UCP3* rs1800849 Т аллеля в группе спортсменов значительно отличалась от контрольной выборки (28,5% против 24,2%; $P=0.0007$). При распределении спортсменов на 5 групп, частота *UCP3* rs1800849 Т аллеля в I-III группах значительно превышала популяционные данные (33,0%, 29,7% и 35,3% против 24,2%, соответственно; $P < 0.05$). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в совокупной выборке, состоящей из спортсменов I-III групп, частота *UCP3* rs1800849 Т аллеля значительно повышается с ростом квалификации (28,9% (разряд+КМС) → 33,7% (МС) → 37,4% (МСМК+ЗМС; $P = 0.011$).

Таким образом, носительство *UCP3* rs1800849 Т аллеля благоприятствует развитию аэробных механизмов энергообеспечения. Это предположение согласуется с данными о том, что наличие *UCP3* rs1800849 Т аллеля ассоциировано с высокой активностью гена (Schrauwen P. et al., 1999), пониженным индексом массы тела, сниженным уровнем жира отложения и минимальным приростом толщины межжелудочковой перегородки в течение года тренировок у гребцов (Halsall D.J. et al., 2001; Liu Y.J. et al., 2005; Goriyeva S.B. et al., 2008).

1.12. Распределение генотипов и аллелей по *VEGFA*

Частота rs2010963 С аллеля в группе спортсменов значительно отличалась от контрольной выборки (29,5% против 24,5%; $P<0.0001$). При распределении

спортсменов на 5 групп частота *VEGFA* rs2010963 С аллеля в I, III, IV и V группах значимо превышала популяционные данные (31,1%, 32,8%, 29,8% и 28,5% против 24,5%, соответственно; $P < 0.05$). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в совокупной выборке спортсменов (I-V группы) частота *VEGFA* rs2010963 С аллеля повышается с ростом квалификации (разряд+КМС: 28,1%, $P=0.015$; МС: 31,2%, $P=0.0003$; МСМК+ЗМС: 31,3%, $P = 0.0027$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что носительство *VEGFA* rs2010963 С аллеля благоприятствует развитию и проявлению аэробных механизмов энергообеспечения. Данное предположение согласуются с ранее опубликованными данными на примере 148 добровольцев, ведущих малоподвижный образ жизни в возрасте 50–75 лет (Prior S.J. et al., 2006). Прирост МПК в результате 24 недель аэробных тренировок был значимо большим у носителей *VEGFA* гаплотипов, содержащих –634С (rs2010963 С) аллель. В той же работе обнаружено, что в культуре миоцитов человека *VEGFA* rs2010963 С аллель экспрессируется в большей степени, чем rs2010963 G аллель. Высокая экспрессия *VEGFA* rs2010963 С аллеля предполагает более выраженный адаптационный рост капилляров в ответ на физические нагрузки аэробного характера.

1.13. Комплексный анализ по результатам генотипирования

В таблицах 1-2 представлены наиболее значимые генетические маркеры выносливости и быстроты/силы в отдельных видах спорта. При проведении комплексного анализа для каждой группы и видов спорта определялись суммарные частоты аллелей, а также процент носителей высокого числа аллелей выносливости либо быстроты/силы.

Суммарная частота аллелей выносливости и быстроты/силы

Один из подходов комплексного анализа предполагает определение суммарной частоты аллелей выносливости или быстроты/силы среди спортсменов и лиц контрольной группы. Для этого общее число аллелей разных генов со сходным эффектом суммируется и определяется их процент от общего числа всех аллелей. В таблице 3 представлено распределение аллелей выносливости и быстроты/силы у спортсменов различной специализации (при анализе не учитывались данные по разрядникам). В целом, в совокупной выборке спортсменов частота аллелей, как выносливости (43,6% против 39,8%; $P<0.0001$), так и быстроты/силы (12,8% против 11,4%; $P=0.014$), была статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Еще один «аллельный» подход предполагает сравнение процентного соотношения индивидов с высоким и низким числом аллелей, благоприятствующих развитию и проявлению какого-либо физического качества между спортсменами и контрольной группой. Каждому индивиду присваивается свой балл (число аллелей выносливости) и устанавливается соотношение носителей высокого (например, от 9 до 14) и низкого (например, от 3 до 8) числа аллелей выносливости (табл. 4). Можно видеть, что в I (64,3%), II (56,2%), III (56,9%) и IV (49,2) группах индивидов с высоким числом аллелей выносливости значимо больше по сравнению с контролем (37,8%). Эти различия становятся еще более выраженными при стратификации спортсменов на подгруппы с учетом спортивной квалификации (рис. 2). В этом случае в I-IV группах спортсменов процент носителей высокого числа аллелей выносливости повышается с ростом спортивной квалификации.

Таблица 1

Значимые генетические маркеры выносливости в отдельных видах спорта

Группа	Вид спорта	Аллели выносливости									
		<i>NFATC4</i> Gly160	<i>PPARA</i> rs4253778 G	<i>PPARD</i> rs2016520 C	<i>PPARGC1A</i> Gly482	<i>PPARGC1B</i> 203Pro	<i>PPP3R1</i> 5I	<i>TFAM</i> 12Thr	<i>UCP2</i> 55Val	<i>UCP3</i> rs1800849 T	<i>VEGFA</i> rs2010963 C
I	Биатлон					+		+		+	+
	Велошоссе			+				+	+		+
	Лыжные гонки 15-50 км	+	+	+		+	+	+	+	+	+
	Плавание 5-25 км			+				+		+	
	Спортивная ходьба	+				+		+			+
	Триатлон		+	+		+		+	+	+	
	Все	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
II	Академическая гребля	+	+		+	+		+	+	+	
	Бег 3-10 км							+			
	Коньки 5-10 км							+			
	Лыжные гонки 5-10 км		+	+				+			
	Плавание 800-1500 м			+	+	+			+	+	+
	Все	+	+	+	+	+		+	+	+	+
III	Бег 800-1500 м										
	Гребля на байдарках			+							
	Коньки 1,5-3 км	+			+	+	+			+	+
	Плавание 200-400 м										+
	Все	+		+	+	+	+		+	+	+
IV	Баскетбол					+		+			
	Бокс				+				+		
	Борьба				+		+	+			+
	Теннис	+			+				+		
	Футбол								+		
	Хоккей с шайбой									+	+
	Все				+	+		+	+		+

Аналогичным образом проведен комплексный анализ по определению соотношения спортсменов различных групп с высоким числом аллелей быстроты и силы (от 3 до 5 аллелей) и низким (от 0 до 2 аллелей) (табл. 5). Как видно, в I (7,4%), IV (8,3%) и V (7,9%) группах индивидов с 3-5 аллелями быстроты/силы значимо больше по сравнению с контролем (3,4%). При стратификации спортсменов на подгруппы с учетом спортивной квалификации соотношение носителей с высоким числом аллелей быстроты/силы (3-5) возрастает с ростом спортивной квалификации в III-V группах (рис. 3). Эти данные также свидетельствуют о том, что вероятность достижения высоких результатов в видах спорта, в различной степени направленных на развитие быстроты и силы, повышается с увеличением носительства числа аллелей, ассоциированных с этими качествами.

Таблица 2

Значимые генетические маркеры быстроты/силы

Вид спорта	Аллели быстроты/силы			
	<i>HIF1A</i> 582Ser	<i>PPARA</i> rs4253778 C	<i>PPARG</i> 12Ala	<i>PPARGC1B</i> 203Pro
Бег 60-400 м	+		+	+
Бодибилдинг			+	
Горнолыжный спорт				+
Коньки 500-1000 м		+	+	
Метания		+	+	+
Пауэрлифтинг		+		
Плавание 50-100 м			+	
Прыжки в длину		+		
Прыжки с шестом			+	
Прыжки с трамплина				
Спортивная гимнастика			+	
Тяжелая атлетика	+	+	+	+
Все	+	+	+	+

Таблица 3

Распределение аллелей выносливости и быстроты/силы у спортсменов различной специализации

Группа	Вид спорта	Аллели			
		выносливости		быстроты/силы	
		%	<i>P</i>	%	<i>P</i>
I	Биатлон	47,4	<0.0001*	13,0	0.549
	Велососсе	46,9	0.024*	18,8	0.009*
	Лыжные гонки 15-50 км	47,3	<0.0001*	10,6	0.628
	Плавание 5-25 км	42,9	0.225	7,8	0.262
	Спортивная ходьба	49,1	<0.0001*	12,5	0.736
	Триатлон	47,3	0.0004*	10,3	0.682
	Все	47,0	<0.0001*	11,7	0.766
II	Академическая гребля	44,3	<0.0001*	11,7	0.777
	Бег 3-10 км	47,0	0.173	18,8	0.595
	Коньки 5-10 км	49,0	0.077	9,4	0.938
	Лыжные гонки 5-10 км	48,8	0.0015*	6,7	0.141
	Плавание 800-1500 м	46,6	0.0025*	9,9	0.599
	Все	45,0	<0.0001*	11,2	0.827
III	Бег 800-1500 м	48,6	0.043*	5,0	0.308
	Гребля на байдарках	44,1	0.029*	13,7	0.307
	Коньки 1,5-3 км	44,8	0.0015*	14,4	0.096
	Плавание 200-400 м	43,1	0.156	13,0	0.564
	Все	44,5	<0.0001*	13,4	0.093
IV	Баскетбол	40,8	0.736	15,6	0.178
	Бокс	47,0	0.0025*	7,2	0.143
	Борьба	42,1	0.061	12,0	0.669
	Теннис	45,4	0.089	12,5	0.875
	Футбол	46,3	0.289	18,8	0.304

	Хоккей с шайбой	46,7	0.151	8,3	0.663
	Все	43,3	0.0003*	11,9	0.689
V	Бег 60-400 м	40,5	0.575	14,3	0.048*
	Бодибилдинг	41,5	0.407	10,6	0.771
	Горнолыжный спорт	44,6	0.151	12,5	0.858
	Коньки 500-1000 м	38,8	0.554	13,3	0.297
	Метания	45,0	0.059	21,1	0.001*
	Пауэрлифтинг	42,2	0.561	13,9	0.633
	Плавание 50-100 м	42,2	0.302	10,9	0.921
	Прыжки (легк. атлетика)	41,7	0.605	15,3	0.398
	Прыжки с трамплина	40,4	0.902	12,5	0.893
	Спортивная гимнастика	39,4	0.851	10,7	0.883
	Тяжелая атлетика	41,1	0.409	19,0	<0.0001*
	Все	40,9	0.115	14,3	0.0003*
	Все спортсмены		43,6	<0.0001*	12,8
Контрольная группа		39,8	1.000	11,4	1.000

* $P < 0.05$, статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной выборкой.

Таблица 4

Соотношение индивидов (%) с различным числом аллелей выносливости в 5 группах спортсменов и в контрольной группе

Число аллелей выносливости	Контроль	Группы				
		V	IV	III	II	I
14	0	0,2	0	0	1,4	0
13	0,8	0,2	1,2	0	1,0	2,1
12	1,9	2,7	2,8	4,3	4,8	8,7
11	6,2	5,4	7,7	9,5	11,4	9,4
10	11,9	14,1	13,3	19,8	14,8	17,7
9	17,0	18,1	24,2	23,3	22,8	26,4
8	21,7	23,5	20,2	28,5	19,3	16,3
7	18,8	18,1	16,1	10,3	13,5	12,8
6	12,9	10,4	9,7	4,3	7,9	5,6
5	5,6	6,0	3,2	0	3,1	1,0
4	3,0	1,1	1,6	0	0	0
3	0,2	0,2	0	0	0	0
9-14	37,8	40,7	49,2	56,9	56,2	64,3
3-8	62,2	59,3	50,8	43,1	43,8	35,7
<i>P*</i>	–	0.253	$8,2 \times 10^{-4}$	$5,7 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^{-8}$	$4,9 \times 10^{-16}$

* P значения, полученные при сравнении соотношения носителей высокого числа аллелей выносливости (9–14) и низкого числа (3–8) между спортсменами I–V групп и контрольной группой.

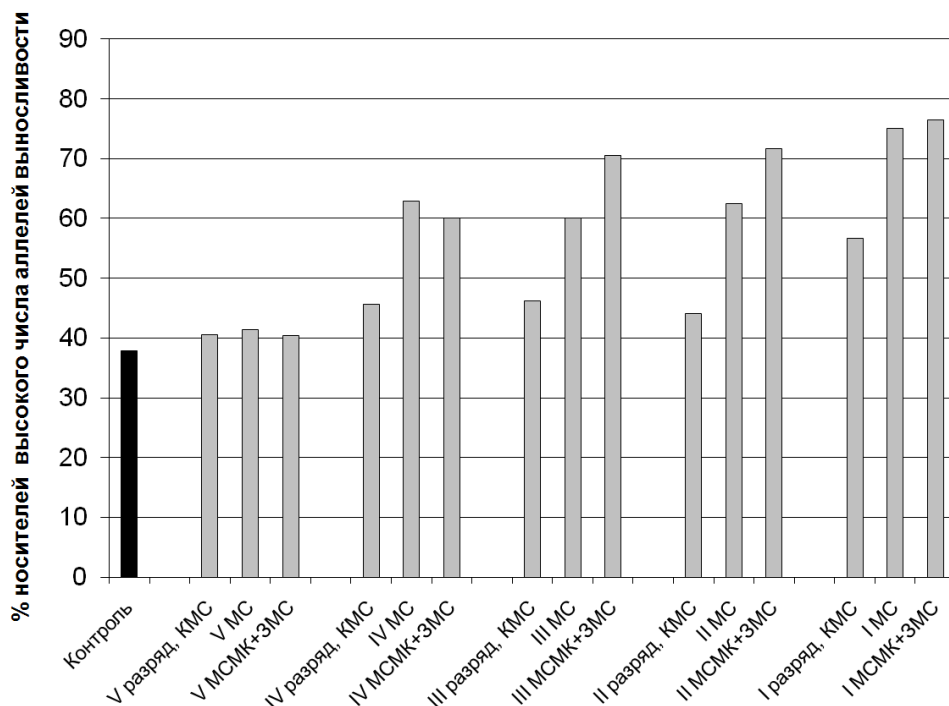


Рис. 2. Соотношение индивидов (%) с различным числом аллелей выносливости в 5 группах спортсменов разной квалификации и в контрольной группе (37,8%). I группа: разряд, КМС – 56,6%, $P = 2,3 \times 10^{-6}$; МС – 75,0%, $P = 8,7 \times 10^{-9}$; МСМК+ЗМС – 76,4%, $P = 1,0 \times 10^{-8}$. II группа: разряд, КМС – 44,1%, $P = 0,18$; МС – 62,4%, $P = 4,0 \times 10^{-8}$; МСМК+ЗМС – 71,7%, $P = 1,8 \times 10^{-5}$. III группа: разряд, КМС – 46,2%, $P = 0,28$; МС – 60,0%, $P = 5,6 \times 10^{-4}$; МСМК+ЗМС – 70,5%, $P = 6,0 \times 10^{-3}$. IV группа: разряд, КМС – 45,6%, $P = 3,8 \times 10^{-2}$; МС – 62,9%, $P = 2,6 \times 10^{-3}$; МСМК+ЗМС – 60,0%, $P = 4,2 \times 10^{-2}$. V группа: разряд, КМС – 40,6%; МС – 41,4%; МСМК+ЗМС – 40,4%.

Таблица 5

Соотношение индивидов (%) с различным числом аллелей быстроты/силы в 5 группах спортсменов и в контрольной группе

Число аллелей быстроты/силы	Контроль	Группы				
		V	IV	III	II	I
5		0,2		0,9		
4	0,4	1,2	1,5	1,8	0,7	0,8
3	3,0	6,5	6,9	3,7	3,5	6,7
2	21,6	20,2	26,0	21,1	15,9	17,8
1	37,2	43,3	28,9	38,5	42,1	37,5
0	37,8	28,6	36,7	34,0	37,8	37,2
3-5	3,4	7,9	8,3	6,4	4,2	7,4
0-2	96,6	92,1	91,7	93,6	95,8	92,6
<i>P*</i>	–	0.0017	0.0064	0.173	0.575	0.015

**P* значения, полученные при сравнении соотношения носителей высокого числа аллелей быстроты/силы (3–5) и низкого числа (0–2) между спортсменами I–V групп и контрольной группой.

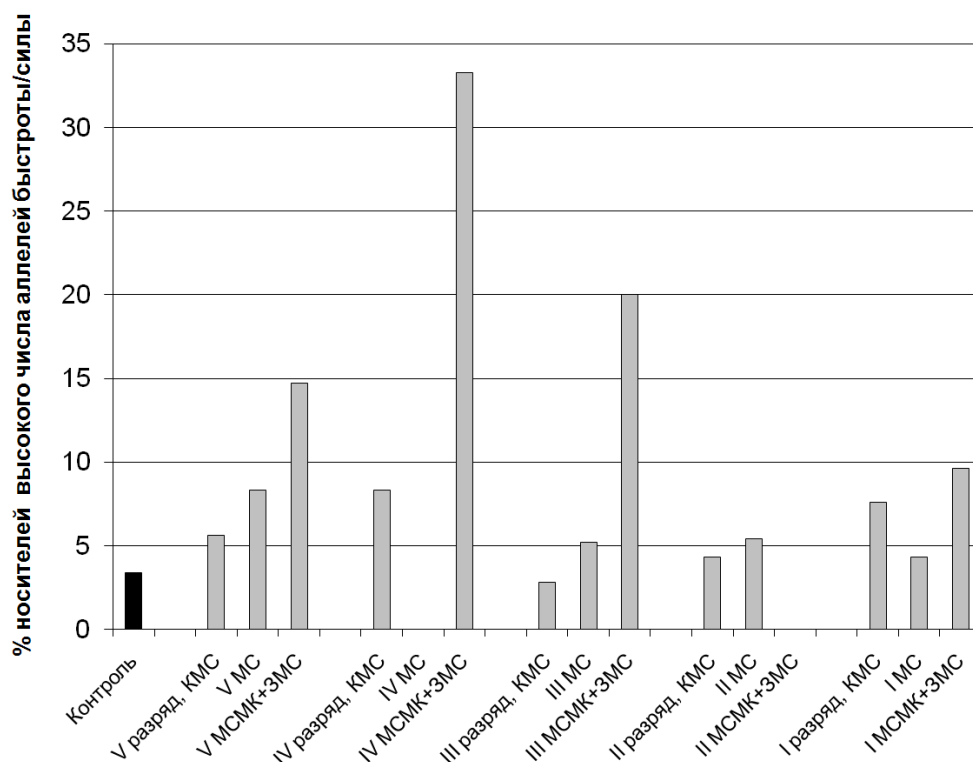


Рис. 3. Соотношение индивидов (%) с высоким (3-5) числом аллелей быстроты/силы в 5 группах спортсменов разной квалификации и в контрольной группе (3,4%).

I группа: разряд, KMC – 7,6%, $P = 0.02$; MC – 4,3%, $P = 0.677$; MСМК+3МС – 9,6%, $P = 0.044$. II группа: разряд, KMC – 4,3%, $P = 0.592$; MC – 5,4%, $P = 0.311$; MСМК+3МС – 0%, $P = 0.627$. III группа: разряд, KMC – 2,8%, $P = 1.00$; MC – 5,2%, $P = 0.455$; MСМК+3МС – 20%, $P = 0.016$. IV группа: разряд, KMC – 8,3%, $P = 0.01$; MC – 0%, $P = 1.00$; MСМК+3МС – 33,3%, $P = 0.0036$. V группа: разряд, KMC – 5,6%, $P = 0.174$; MC – 8,3%, $P = 0.032$; MСМК+3МС – 14,7%, $P = 0.0002$.

В целом, было показано, что индивиды с наличием 9 и более аллелей выносливости (какие-либо из *NFATC4* Gly160, *PPARA* rs4253778 G, *PPARD* rs2016520 C, *PPARGC1A* Gly482, *PPARGC1B* 203Pro, *PPP3R1* 5I, *TFAM* 12Thr, *UCP2* 55Val, *UCP3* rs1800849 T и *VEGFA* rs2010963 C аллелей) имеют шансы стать выдающимися стайерами в 3 раза больше, чем носители меньшего числа аллелей выносливости. Индивиды с наличием 3 и более аллелей быстроты/силы (какие-либо из *HIF1A* 582Ser, *PPARA* rs4253778 C, *PPARG* 12Ala, *PPARGC1B* 203Pro аллелей) имеют шансы стать выдающимися спортсменами в видах спорта, направленных на развитие быстроты и силы в 2,4 раза больше, чем носители меньшего числа аллелей быстроты/силы.

Таким образом, показана возможность использования комбинационного подхода (учет генотипов и групп аллелей) при анализе генотипических данных у спортсменов различных специализаций и квалификаций. На основании сочетаний генотипов разных генов существует возможность определения генетических маркеров (самые частые либо уникальные комбинации генотипов), ассоциированных с двигательной деятельностью. С другой стороны, формирование групп аллелей выносливости либо быстроты/силы позволяет выявлять суммарный вклад

(аддитивный эффект) отдельных полиморфизмов генов в развитие и проявление физических качеств человека.

2. Ассоциация полиморфизмов генов с показателями физической работоспособности у спортсменов

Значимые результаты данной части исследования по типу «генотип-фенотип» представлены в таблице 6. Они свидетельствуют об ассоциации *HIF1A* Pro582, *NFATC4* Gly160, *PPARA* rs4253778 G, *PPARGC1A* Gly482, *PPARGC1B* 203Pro, *PPP3R1* 5I, *TFAM* 12Thr, *UCP2* 55Val, *UCP3* rs1800849 T, *VEGFA* rs2010963 C аллелей с высокой физической работоспособностью у гребцов-академистов. Суммарный вклад этих аллелей в фенотипическую дисперсию МПК составил 21,1%. Эти результаты отчасти объясняют факт превалирования данных аллелей у спортсменов, занимающихся видами спорта, направленными на развитие выносливости.

Таблица 6

Генетические маркеры, ассоциированные с некоторыми показателями физической работоспособности у гребцов-академистов.

Генетический маркер	Фенотипы						
	МПК	КП	ПАНО от МПК	W_{max}	W на АэП	W на ПАНО	Лактат
<i>HIF1A</i> Pro			М-КМС		М-МС		
<i>NFATC4</i> Gly160	Ж-КМС Ж-МС		М-МС				
<i>PPARA</i> G		М-МС Ж-МС					Ж-МС
<i>PPARGC1A</i> Gly482			М-МС	М-МС			
<i>PPARGC1B</i> 203Pro		М-МС		М-МС			
<i>PPP3R1</i> 5I	Ж-КМС Ж-МС М-КМС			Ж-КМС Ж-МС			
<i>TFAM</i> 12Thr	М-МС			М-МС			
<i>UCP2</i> 55Val	М-КМС						
<i>UCP3</i> T	Ж-МС				Ж-МС	Ж-МС	
<i>VEGFA</i> C	М-МС			М-МС			Ж-МС

Примечание: Ж-КМС – женщины, кандидаты в мастера спорта; Ж-МС – женщины, мастера спорта; М-КМС – мужчины, кандидаты в мастера спорта; М-МС – мужчины, кандидаты в мастера спорта.

3. Ассоциация полиморфизмов генов с типом мышечных волокон

3.1. Результаты биопсии скелетных мышц у физически активных мужчин

Процент медленных (МВ) и быстрых (БВ) мышечных волокон в группе испытуемых составил в среднем 53,3 (10)% и 50 (10,6)%, соответственно. Сравнительный анализ выявил ассоциацию полиморфизмов некоторых генов с гистоморфометрическими показателями. Так, *PPARA* GG и *PPARD* TC/CC генотипы статистически значимо ассоциируются с преобладанием МВ (*PPARA*: GG - 54,5 (9,9)%, CC - 39,9 (5)%; $P = 0.018$. *PPARD*: TC/CC - 59,4 (9,7)%, TT - 51,1 (9,4)%; $P = 0.017$), а *PPARD* TT генотип – с высоким соотношением БВ (*PPARD*: TC/CC - 44,3

(9,8)%, ТТ - 52,1 (10,3)%; $P = 0.035$). Поскольку продукты этих генов относятся к детерминантам состава мышечных волокон и/или регулируют мышечный метаболизм, гипотеза о возможности ассоциации полиморфизмов генов-регуляторов семейства PPAR с типом мышечных волокон находит свое подтверждение.

Для оценки сочетанного влияния полиморфизмов генов на состав мышечных волокон мы выделили аллели предрасположенности к высокому содержанию МВ (*PPARA* G, *PPARD* C; в том числе другие аллели, ассоциированные с высоким соотношением МВ на уровне тенденции: *PPARGC1A* Gly482, *PPARGC1B* 203Pro, *PPP3R1* 5I) и аллели предрасположенности к высокому содержанию БВ (*PPARA* C, *PPARD* T; в том числе другие аллели, ассоциированные с высоким соотношением БВ на уровне тенденции: *PPARGC1A* 482Ser, *PPARGC1B* Ala203, *PPP3R1* 5D). В этом случае, при суммировании аллелей предрасположенности к высокому содержанию МВ, была обнаружена корреляция между числом аллелей и процентным соотношением МВ (2-3 аллеля ($n=2$) – 39 (5,6)%, 4-5 аллелей ($n=20$) – 51,5 (9,4)%, 6 аллелей ($n=12$) – 55,1 (9,8)%; 7-8 аллелей ($n=7$) – 59,6 (9,2)%; $r=0.36$, $P=0.02$). С другой стороны, при суммировании аллелей предрасположенности к высокому содержанию БВ, была обнаружена корреляция между числом аллелей и процентным соотношением БВ (2-3 аллеля ($n=7$) – 43,8 (9,1)%, 4 аллеля ($n=12$) – 48 (12,3)%, 5 аллелей ($n=15$) – 52,3 (9,4)%; 6-7 аллелей ($n=6$) – 53,8 (9,9)%; 8 аллелей ($n=1$) – 62%; $r=0.42$, $P=0.006$). Суммарный вклад аллелей выносливости в фенотипическую дисперсию состава медленных мышечных волокон составил 25,0%.

3.2. Результаты биопсии скелетных мышц у конькобежцев

Процент медленных и быстрых мышечных волокон в группе конькобежцев ($n = 26$) составил в среднем у мужчин 64,3 (11,2)% и 41,5 (10,1)%, соответственно, и у женщин 64,2 (11,1)% и 37,2 (10,4)%, соответственно (различия статистически не значимые). Ассоциативный анализ показал взаимосвязь *PPARD* TC генотипа с преобладанием МВ (ТТ: 59,9 (10,9)%, ТС: 72,3 (7,1)%; $P = 0.043$) в подгруппе мужчин-конькобежцев ($n = 14$). В подгруппе женщин-конькобежцев ($n = 12$) *HIF1A* Pro582 (Pro/Pro - 67,7 (6,3)% Pro/Ser - 47 (16,9)%; $P = 0.0076$), *PPARA* G (GG - 69,6 (6,3)%, GC - 56,8 (12,6)%; $P = 0.042$) и *PPARG* Pro12 (Pro/Pro - 68 (6,7)%, Pro/Ala - 53 (15,7)%; $P = 0.035$) аллели статистически значимо ассоциируются с преобладанием МВ, а *HIF1A* 582Ser (Pro/Pro - 32,1 (6,4)% Pro/Ser - 53 (16,9)%; $P = 0.0076$), *PPARA* C (GG - 30,1 (6,4)%, GC - 43,2 (12,7)%; $P = 0.039$) и *PPARG* 12Ala (Pro/Pro - 31,7 (6,8)%, Pro/Ala - 47 (15,7)%; $P = 0.034$) аллели – с высоким соотношением БВ.

В физиологическом отношении результаты по мышечным волокнам соотносятся с данными, полученными в ходе ассоциативного исследования по сравнению частот аллелей генов-регуляторов между спортсменами и контрольной группой, а также с данными по тестированию физической работоспособности гребцов-академистов.

4. Ассоциация полиморфизмов генов с двигательной подготовленностью

Средний рост девочек составил 147,7 (6,8) см (от 129 до 167 см), что значимо больше, чем у мальчиков того же возраста (145,7 (6,9) см (от 128 до 169 см); $P = 0.002$). Очевидно, что индивиды, отличающиеся по стадии онтогенеза, демонстрируют различные результаты педагогического тестирования. На этом основании группы мальчиков и девочек нами были поделены на 2 подгруппы в зависимости от длины тела.

Таблица 7

Генетические маркеры, ассоциированные с антропометрическими и функциональными данными у мальчиков и девочек

Генетический маркер	Фенотипы						
	Вес (высокие значения)	ИМТ (высокие значения)	САД (низкие значения)	ДАД (низкие значения)	ЧСС _{пок} (низкие значения)	ЧСС _{вос} (низкие значения)	ЖЕЛ (высокие значения)
<i>HIF1A</i> Pro582							Д1
<i>NFATC4</i> Gly160			М1				
<i>PPARA</i> G			Д1				
<i>PPARA</i> C	М2	М2					
<i>PPARD</i> C							
<i>PPARD</i> T	М1, Д1	Д1					
<i>PPARG</i> 12Ala		М2					
<i>PPARGC1A</i> Gly482			М1, Д2	Д1		М, Д2	
<i>PPARGC1A</i> 482Ser	М1, Д1, Д2	Д2					
<i>PPARGC1B</i> 203Pro					Д1		
<i>PPP3R1</i> 5I			М1				
<i>TFAM</i> 12Thr					М1		М1
<i>UCP2</i> 55Val					М1	М2	Д1
<i>UCP3</i> T			Д2	Д2	М1		
<i>UCP3</i> C	Д1	Д1					
<i>VEGFA</i> C			М1			М2	

Таблица 8

Генетические маркеры, ассоциированные с высокими значениями некоторых показателей двигательной подготовленности у мальчиков и девочек

Генетический маркер	Фенотипы							
	Силовой индекс	Быстрота	Прыжки в длину	Динамометрия	Мышечная выносливость	Аэробная выносливость	ИФИ	ОФП
<i>HIF1A</i> Pro582					М1			
<i>HIF1A</i> 582Ser				М1				
<i>NFATC4</i> Gly160		Д1			М1			
<i>PPARA</i> G					М, Д2	М1		
<i>PPARA</i> C	М1			М				
<i>PPARD</i> C						Д1		
<i>PPARD</i> T	М1	М2	Д1	М1				
<i>PPARG</i> 12Ala	Д2			Д2				
<i>PPARGC1A</i> Gly482					Д2		Д1	Д2
<i>PPARGC1A</i> 482Ser		М		М1				
<i>PPARGC1B</i> 203Pro	М2		Д2	Д1	Д2		Д1	
<i>PPP3R1</i> 5I		М2			М2			
<i>TFAM</i> 12Thr			Д1		Д1, Д2			
<i>UCP2</i> 55Val					Д1	М1	М1	
<i>UCP3</i> T						М1, Д1	Д2	Д1
<i>VEGFA</i> C					М1, Д2			

В первой подгруппе (Д1) девочки имели длину тела от 129 до 147 см ($n = 126$), во второй (Д2) – от 148 до 167 см ($n = 114$). В первой подгруппе (М1) мальчики имели длину тела от 128 до 145 см ($n = 110$), во второй (М2) – от 146 до 169 см ($n = 105$). В таблицах 7–8 представлены основные результаты педагогического тестирования в зависимости от данных генотипирования в подгруппах мальчиков и девочек.

Проведенное тестирование показало наличие сильной взаимосвязи между рядом показателей антропометрии, двигательной подготовленности, состояния сердечно-сосудистой системы и данными генотипирования у детей среднего школьного возраста, несмотря на то, что в этом возрасте фенотипы развиты не в полной мере. Следует отметить, что обнаруженные ассоциации полностью согласуются с данными, полученными в результате исследований «случай-контроль» и «генотип-фенотип» (на примере таких фенотипов, как физическая работоспособность и состав мышечных волокон).

5. Ассоциация полиморфизмов генов с эхокардиографическими показателями

У высококвалифицированных мужчин-конькобежцев, носителей генотипа GC по *PPARA*, степень гипертрофии миокарда 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; $P=0.024$), ИММ_{ЛЖ} (173,4 (5,4) г/м² против 143,2 (13,6) г/м²; $P=0.005$) и МЖП (1,38 (0,13) см против 1,2 (0) см; $P=0.034$) у носителей GC генотипа. В группе женщин-гребцов, носительниц генотипа GC по *PPARA*, ИММ_{ЛЖ} был больше, чем у носительниц генотипа GG с уровнем значимости близким к $P=0.05$ (135,4 (17,2) г/м² против 119,6 (17,7) г/м², $P=0.08$).

В группе женщин-конькобежцев носительницы *PPARD* TC генотипа имели более высокие значения МЖП (1,2 (0) см против 0,97 (0,15) см; $P=0.025$) и ЗС_{ЛЖ} (1,3 (0) см против 1,03 (0,11) см; $P=0.013$). В группе женщин-гребцов *PPARD* C аллель ассоциировался с утолщением МЖП (ТТ – 1,09 (0,08) см, ТС/СС – 1,17 (0,07) см; $P=0.05$).

В подгруппе квалифицированных спортсменов была обнаружена ассоциация *PPP3R1* 5D аллеля с высокими значениями ИММ_{ЛЖ} (II – 156 (31) г/м², ID+DD – 190 (23) г/м²; $P = 0.046$). В общей группе спортсменов *PPP3R1* 5D аллель, так же как и у мужчин, ассоциировался с высокими значениями ИММ_{ЛЖ} (II – 119 (19) г/м², ID – 140 (25) г/м²; $P = 0.033$).

Кроме того, с высокими значениями ММЛЖ/ИММ_{ЛЖ}/ЗС_{ЛЖ} у спортсменов ассоциировались *VEGFA* G аллель (квалифицированные конькобежцы: ММЛЖ – 333 (21) г у GG против 254 (21) г у GC, $P=0.002$; ИММ_{ЛЖ} – 169 (10) г/м² у GG против 130 (18) г/м² у GC; $P=0.015$), *NFATC4* 160Ala аллель (все спортсмены мужского пола: ММЛЖ – 398 (77) г у Ala/Ala против 328 (70) г у носителей Gly160 аллеля; $P=0.01$), *PPARGC1B* 203Ala аллель (конькобежцы-мужчины: ЗС_{ЛЖ} – 1,38 (0,1) см у Ala/Ala против 1,1 (0) см у Ala/Pro, $P=0.017$; конькобежцы-женщины: ММЛЖ – 165 (14) г у Ala/Ala против 224 (37) г у Ala/Pro, $P=0.06$) и *TFAM* Ser12 аллелем (гребцы-академисты мужчины: ММЛЖ – 409 (63) г у Ser/Ser против 324 (87) г у Ser/Thr+Thr/Thr, $P=0.029$).

Таким образом, носительство *NFATC4* 160Ala, *PPARA* C, *PPARD* C, *PPARGC1B* 203Ala, *PPP3R1* 5D, *TFAM* Ser12 и *VEGFA* G аллелей ассоциируется с предрасположенностью к развитию гипертрофии миокарда у спортсменов,

занимающихся академической греблей и конькобежным многоборьем. Суммарный вклад этих аллелей в фенотипическую дисперсию ММЛЖ составил 20%. Для трех полиморфизмов (*PPARA*, *PPARD*, *PPP3R1*) эти результаты согласуются с литературными данными на примере здоровых людей, либо лиц с патологиями сердечно-сосудистой системы (Jamshidi Y. et al., 2002; Tang W. et al., 2005; Yan Z.C. et al., 2005).

6. Ассоциация полиморфизмов генов с антропометрическими, композиционными и силовыми показателями

6.1. Полиморфизмы генов и длина тела спортсменов и школьников

В исследовании по изучению взаимосвязи полиморфизмов генов *PPARG* и *PPARGC1A* с длиной тела приняли участие 455 школьников (первая подгруппа (Д1) девочек: от 129 до 147 см ($n = 126$), вторая подгруппа (Д2): от 148 до 167 см ($n = 114$), первая подгруппа (М1) мальчиков: от 128 до 145 см ($n = 110$), вторая подгруппа (М2) – от 146 до 169 см ($n = 105$)), а также 175 действующих российских квалифицированных спортсменов, занимающихся академической греблей (мужчины 20-27 лет, $n = 99$; рост – 191,1 (5,4) см, вес – 86 (9,7) кг), конькобежным многоборьем (мужчины 20-25 лет, $n = 64$; рост – 179,6 (6) см, вес – 74,9 (8,8) кг) и баскетболом (женщины 19-25 лет, $n=12$; рост – 180,3 (7,8) см, вес – 68,9 (7,8) кг). Гребцы были поделены на три подгруппы: 1) очень высокие (рост – 195-204 см), 2) высокие (рост – 189-194 см) и 3) гребцы среднего роста (182-188 см).

Анализ взаимосвязи полиморфизма гена *PPARG* с длиной тела выявил ассоциацию *PPARG* 12Ala аллеля с высоким ростом как у конькобежцев (Ala/Ala+Pro/Ala – 182,7 (4,9) см, Pro/Pro – 178,7 (6,1) см; $P = 0.023$), так и баскетболисток (Pro/Ala – 187,3 (2,1) см, Pro/Pro – 176,9 (7,3) см, $P = 0.02$).

При распределении гребцов-академистов на 3 группы обнаружена линейная зависимость частоты *PPARGC1A* 482Ser аллеля от роста спортсменов: если в группе гребцов среднего роста частота *PPARGC1A* 482Ser аллеля была минимальной, то у самых высоких спортсменов она достигала максимальных значений (средний рост (18,8%) → высокий рост (22,5%) → очень высокий рост (33,3%); $P = 0.032$ для линейного тренда). Кроме того, в первой подгруппе школьников (139,3 (4,1) см, Gly/Ser – 141,1 (3,5) см, Ser/Ser – 142 (3,5) см; $P = 0.02$) и во второй подгруппе школьниц (Gly/Gly – 152,3 (3,4) см, Ser/Ser – 155,2 (4,1) см; $P = 0.02$) обнаружена взаимосвязь 482Ser аллеля с высоким ростом.

Полученные результаты согласуются литературными данными. В частности, известно, что к генам, отрицательно регулирующим рост костей в длину и толщину, следует отнести *PPARG*, продукт которого координирует экспрессию генов, вовлеченных дифференцировку остеобластов. В частности, PPAR γ может ингибировать сигналы гормона роста и снижать продукцию инсулиноподобного фактора роста 1, что приводит к подавлению остеобластогенеза и уменьшению костной массы (Ricote M. et al., 1998). Продукт экспрессии *PPARG* 12Ala аллеля обладает пониженной активностью связываться с регуляторными участками генов, которые он активизирует либо подавляет (Deeb S.S. et al., 1998). Этот факт объясняет связь носительства *PPARG* 12Ala аллеля с высоким ростом (Meirhaeghe A. et al., 2000). Необходимо отметить, что PPAR γ регулирует активность генов, связываясь с 1 α -коактиватором PPAR γ (который кодируется геном *PPARGC1A*). *PPARGC1A* 482Ser аллель ассоциируется со снижением уровня экспрессии гена *PPARGC1A*, а значит – с

уменьшением сочетанного действия комплекса PPAR γ -PGC1 α (Ling C. et al., 2004), что, предположительно может повлиять на остеогенез.

6.2. Полиморфизмы генов, антропометрические, композиционные и физиологические показатели бодибилдеров и женщин, занимающихся бодифитнесом и фитнесом.

В исследовании приняли участие 42 выступающих бодибилдера и женщины, занимающиеся бодифитнесом и фитнесом ($n=21$), данные которых были проанализированы по двум критериям – длительности стажа занятий и моменту фиксирования фенотипических показателей. В соответствии с этим, у 40 мужчин со стажем занятий бодибилдингом $17,1\pm 1,4$ лет и 21 женщины со стажем занятий фитнесом $15,9\pm 1,8$ лет проводили анализ по всем показателям, кроме толщины КЖС. Поскольку 18 мужчин и 8 женщин на момент сбора данных находились в соревновательном периоде, то в анализ этих подгрупп также включали различные композиционные показатели.

6.2.1. Результаты сравнительного анализа в группе мужчин с длительным ($17,1\pm 1,4$ лет) стажем занятий бодибилдингом ($n = 40$)

Силовые показатели

Жим штанги лежа от груди. Наилучшими результатами в жиме обладали носители 582Ser аллеля гена *HIF1A* (Pro/Ser – 209 (16), Pro/Pro – 169 (39) кг; $P = 0.07$), 482Ser аллеля гена *PPARGC1A* (Gly/Gly - 160 (23) кг, Gly/Ser - 186 (49) кг; $P = 0.047$) и 55Val аллеля гена *UCP2* (Ala/Ala - 163 (44) кг, Ala/Val - 171 (33) кг, Val/Val - 262,5 кг; $P = 0.056$).

Антропометрические и композиционные показатели

Абсолютная мышечная масса. Значимые различия по абсолютной мышечной массе были обнаружены между носителями генотипов Gly/Gly и Gly/Ser по *PPARGC1A* (50,1 (7,2) кг против 56,8 (7,8) кг; $P = 0.038$).

Окружность плеча в спокойном состоянии (рука разогнута в локтевом суставе). С большей окружностью плеча ассоциировались аллели 55Val гена *UCP2* (Ala/Ala – 37,5 (3,8) см, Ala/Val – 38,9 (3,7) см, Val/Val – 46 (2,8) см; $P = 0.028$), 482Ser гена *PPARGC1A* (Gly/Gly – 37,6 (3,7) см, Gly/Ser – 40,1 (4) см; $P = 0.05$).

Окружность плеча в напряженном состоянии (рука согнута в локтевом суставе). С большей окружностью плеча ассоциировались аллели 55Val гена *UCP2* (Ala/Ala – 41,6 (3,3) см, Ala/Val – 43,5 (3,7) см, Val/Val – 49,2 (3,7) см; $P = 0.031$), 482Ser гена *PPARGC1A* (Gly/Gly – 41,9 (3,3) см, Gly/Ser – 44,7 (4) см; $P = 0.022$), 582Ser аллель гена *HIF1A* (Pro/Pro – 43 (3,5) см, Pro/Ser – 50 (7) см; $P = 0.01$) и 5D аллель гена *PPP3R1* (5I/5D – 45,7 (5,2) см, 5I/5I – 42,6 (3,1) см; $P = 0.031$).

Окружность бедра в спокойном состоянии (нога разогнута). С большей окружностью бедра ассоциировались аллели 55Val гена *UCP2* (Ala/Ala – 62,1 (5,4) см, Ala/Val – 64,3 (5,1) см, Val/Val – 72 см; $P = 0.09$), 482Ser гена *PPARGC1A* (Gly/Gly – 62,2 (4,5) см, Gly/Ser – 65,7 (5,7) см; $P = 0.042$) и 582Ser аллель гена *HIF1A* (Pro/Pro – 65,1 (4,8) см, Pro/Ser – 74,3 (12,4) см; $P = 0.019$).

6.2.2. Результаты сравнительного анализа в группе бодибилдеров, находящихся в соревновательном периоде ($n = 18$).

Композиционные показатели

Кожно-жировые складки. Ala55 аллель гена *UCP2* ассоциировался с более тонкими КЖС под лопатками (Ala/Ala – 5,9 (0,8) мм, Ala/Val – 7 (0,7) мм, $P = 0.008$), а также на спине снизу (Ala/Ala – 5,5 (1,8) мм, Ala/Val – 7,2 (1) мм, $P = 0.02$). К аллелям, ассоциирующимся с уменьшенной толщиной КЖС, также можно отнести G аллель гена *PPARA* (бедро внутри: GG – 2,5 (0,8) мм, GC – 2,6 (0,4) мм, CC – 7,5 (3,5) мм, $P = 0.003$; живот снизу: GG – 3 (0,8) мм, GC – 3,2 (0,6) мм, CC – 4,3 (0,4) мм, $P = 0.08$) и Pro12 аллель гена *PPARG* (кисть: Pro/Pro – 1,5 (0,39) мм, Pro/Ala – 2,1 (0,34) мм; $P = 0.0056$).

6.2.3. Результаты сравнительного анализа в группе женщин с длительным (15,9±1,8 лет) стажем занятий фитнесом ($n = 21$).

Антропометрические и композиционные показатели.

С большей окружностью плеча в спокойном состоянии ассоциировались *PPARD* T (TT – 28,5 (2,7) см, TC – 25,1 (3,9) см; $P = 0.035$) и *VEGFA* G (GG – 29,1 (2,6) см, GC – 26,7 (1,3) см; $P = 0.028$) аллели (аллели-антагонисты выносливости). С высокими значениями относительной мышечной массы был взаимосвязан *TFAM* 12Thr аллель (Ser/Ser – 50,1 (3,7)%, Ser/Thr – 54,6 (0,8)%; $P = 0.029$).

6.2.4. Результаты сравнительного анализа в группе женщин, занимающихся фитнесом соревновательного периода ($n = 8$).

Кожно-жировые складки. В области плеча сзади Ala55 аллель гена *UCP2* ассоциировался с более тонкой КЖС (Ala/Ala – 2 (0) мм, Ala/Val – 7,2 (2,7) мм, Val/Val – 10 мм; $P=0.004$), а плеча спереди – Gly482 аллель гена *PPARGC1A* (Ser/Ser – 6,8 (4,1) мм, Gly/Ser – 2,5 (0,7) мм, Gly/Gly – 2,5 (0,5) мм; $P=0.036$).

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что полиморфизмы генов *HIF1A*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *PPARGC1A*, *PPP3R1*, *TFAM*, *UCP2*, *UCP3*, *VEGFA* ассоциируются с различными физиологическими, антропометрическими и композиционными показателями у профессиональных бодибилдеров и женщин, занимающихся фитнесом. Показано (табл. 9), что определенные аллели генов и их сочетания могут давать существенное преимущество при наращивании мышечной массы и увеличении силы, а также в достижении рельефной мускулатуры за счет уменьшения толщины кожно-жировых складок. При этом, суммарный вклад значимых маркеров (аллелей) в фенотипическую дисперсию силы, мышечной и жировой массы составил 23%, 25% и 32%, соответственно.

Таблица 9

Генетические маркеры успешности соревновательной деятельности профессиональных бодибилдеров и женщин, занимающихся фитнесом

Фенотип	Генетические маркеры
Высокие силовые возможности	<i>HIF1A</i> 582Ser, <i>PPARGC1A</i> 482Ser, <i>UCP2</i> 55Val
Большие объемные размеры плеча, предплечья, бедра и голени	<i>HIF1A</i> 582Ser, <i>PPARD</i> T, <i>PPARGC1A</i> 482Ser, <i>PPP3R1</i> 5D, <i>UCP2</i> 55Val, <i>VEGFA</i> G
Большая абсолютная и относительная мышечная масса	<i>PPARGC1A</i> 482Ser, <i>TFAM</i> 12Thr
Пониженное жировое отложение	<i>PPARA</i> G, <i>PPARG</i> Pro12, <i>PPARGC1A</i> Gly482, <i>UCP2</i> Ala55

7. Разработка методологических подходов картирования генов, ассоциированных со спортивной деятельностью

Идентификация всех генов человека и их функций имеет важное значение для понимания молекулярных механизмов развития редких моногенных и распространенных мультифакторных заболеваний, а также нормальных признаков. Современная стратегия картирования физических и психических качеств в контексте спорта, активно ведется уже 11 лет и включает такие подходы, как анализ сцепления, метод идентичных по происхождению аллелей и исследование ассоциаций в популяциях.

Последний подход является наиболее распространенным и основан на поиске популяционных корреляций. Этот метод применяется для обнаружения информативных полиморфных локусов, ассоциированных с различными физическими и психическими качествами человека. Поиск полиморфных генов-кандидатов и их использование в изучении генетической предрасположенности к выполнению различных физических нагрузок основан на знании молекулярных механизмов мышечной или любой другой деятельности и предположении, что полиморфизм данного гена может повлиять на уровень метаболических процессов либо на морфо-функциональные особенности организма.

Исследование ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов основано на нескольких **методических подходах**.

1. Исследование «случай-контроль», при котором проводится поиск популяционных корреляций в частотах аллелей (генотипов, гаплотипов, гаплогрупп). В классическом случае они представляют собой сравнение спортсменов с индивидами, не имеющими спортивного стажа и разряда из той же популяции.

2. Одномоментное (поперечное) исследование – проведение корреляционного или сравнительного анализа генотипов с данными однократного обследования (исследование «генотип-фенотип», например, антропометрия, гистоморфометрия, спироэргометрия, определение уровня физической подготовленности, соревновательной успешности и др.).

3. Динамическое (продольное) исследование – проведение корреляционного или сравнительного анализа генотипов с данными многократных обследований испытуемых (анализируется эффект тренировки).

Исследования, проводимые в рамках спортивной генетики, по структуре можно классифицировать следующим образом (перечислены в порядке возрастания доказательности): 1) описание отдельных случаев (примеры: мальчик с двумя дефектными копиями гена миостатина имеет фенотип «силача»; мужчина, имеющий мутацию в гене рецептора эритропоэтина является двукратным олимпийским чемпионом в лыжных дисциплинах) (Juvonen E. et al., 1991; de la Chapelle A. et al., 1993; Schuelke M. et al., 2004); 2) описание серии случаев (пример: описательная статистика комбинаций генотипов у членов олимпийской сборной команды по тяжелой атлетике);

- 3) исследование «случай-контроль»;
- 4) аналитическое одномоментное исследование;
- 5) проспективное динамическое исследование;

б) мета-анализ – обобщение результатов (количественный анализ) нескольких исследований. Такой подход обеспечивает большую статистическую мощь (чувствительность) за счет увеличения размера выборки. Мета-анализ используется для обобщения результатов многих испытаний, зачастую противоречащих друг другу.

Определение значимости полиморфизма гена в диагностике предрасположенности к спорту. В научно-практических целях важно научиться определять значимость конкретного генетического маркера в диагностике предрасположенности к спорту. Для оценки значимости маркера в спорте необходимо учитывать три основных критерия:

1. Функциональная значимость ДНК-полиморфизма, зависящая от типа полиморфизма (инделы; миссенс-, сенс-, нонсенс-мутации; повторные полиморфизмы; сплайсинговые мутации и др.) и его локализации (промотор, UTR-регионы, интрон, экзон, спейсер). Предполагаемый эффект полиморфизма на фенотип может быть очень низким (1 балл по 5-бальной шкале), низким (2 балла), умеренным (3 балла), высоким (4 балла) и очень высоким (5 баллов).

2. Количество повторений результатов независимых исследований по типу «случай–контроль».

3. Число повторений результатов независимых исследований по типу «генотип–фенотип».

Таким образом, чем больше баллов набирает определенный генетический маркер по каждому критерию, тем в меньшей степени он может считаться ложноположительным, и тем в большей степени он является значимым и надежным для диагностики предрасположенности к занятиям различными видами спорта.

Для удобства значимость маркера можно обозначать в виде формулы ABC, где А – предполагаемый эффект полиморфизма (баллы: от 1 до 5); В – число независимых исследований по типу «случай–контроль», в которых были показаны схожие результаты (баллы: от 0 до n); С – число независимых исследований по типу «генотип–фенотип», где были показаны схожие результаты (баллы: от 0 до n). В расширенном варианте этой формулы можно также учитывать другие критерии такие, как число исследований с противоречивыми либо отрицательными данными.

В таблице 10 представлены изученные в данной диссертационной работе генетические маркеры и их оценка значимости для определенного фенотипа. К другим значимым для спорта генетическим маркерам следует отнести полиморфизмы генов *ACE*, *ACTN3*, *ADRA2A*, *ADRB2*, *AMPD1*, *BDKRB2*, *EPAS1* (Bray M.S. et al., 2009).

8. Разработка принципов генетической диагностики предрасположенности к занятиям спортом

Открытие наиболее значимых для спорта генетических маркеров предполагает их применение в комбинации с фенотипической диагностикой в системе спортивной ориентации и отбора, а также в многолетней подготовке спортсменов. В соответствии с поставленными задачами, можно выделить три направления практического приложения спортивной генетики (при условии разработки полноценных диагностических комплексов): а) определение предрасположенности детей и подростков к определенному виду двигательной деятельности; б) повышение роста спортивных показателей за счет оптимизации и коррекции тренировочного процесса;

и в) профилактика различных заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью спортсменов.

Таблица 10

Генетические маркеры и их оценка значимости

Генетические Маркеры	Показатели значимости*			Ссылки**
	А	В	С	
Маркеры выносливости				
<i>HIF1A</i> Pro582	4	1	4	Prior S.J. et al., 2003; Wolfarth B. et al., 2007; данные настоящего исследования
<i>NFATC4</i> Gly160	4	1	3	Данные настоящего исследования
<i>PPARA</i> G	2-3	2	7	Jamshidi Y. et al., 2002; Дондуковская Р.Р. и др., 2006; Eynon N. et al., 2009; данные настоящего исследования
<i>PPARD</i> C	4	2	3	Eynon N. et al., 2009; данные настоящего исследования
<i>PPARGC1A</i> Gly482	4	3	4	Lucia A. et al., 2005; Stefan N. et al., 2007; данные настоящего исследования
<i>PPARGC1B</i> 203Pro	4	1	3	Данные настоящего исследования
<i>PPP3R1</i> 5I	3-4	1	3	Данные настоящего исследования
<i>TFAM</i> 12Thr	4	1	3	Данные настоящего исследования
<i>UCP2</i> 55Val	4	1	4	Astrup A. et al., 1999; Vuemann B. et al., 2001; данные настоящего исследования
<i>UCP3</i> T	4	2	4	Echegaray M. et al., 2003; Goriyeva S.V. et al., 2008; данные настоящего исследования
<i>VEGFA</i> C	4	1	3	Prior S.J. et al., 2006; данные настоящего исследования
Маркеры быстроты/силы				
<i>HIF1A</i> 582Ser	4	1	3	Данные настоящего исследования
<i>PPARA</i> C	2	2	4	Данные настоящего исследования
<i>PPARD</i> T	4	0	2	Данные настоящего исследования
<i>PPARG</i> 12Ala	4	1	5	Kobritsov G. et al., 2009; данные настоящего исследования
<i>PPARGC1A</i> 482Ser	4	0	2	Данные настоящего исследования
<i>PPARGC1B</i> 203Pro	4	1	2	Kobritsov G. et al., 2009; данные настоящего исследования

*А - функциональная значимость полиморфизма (балл); В – число независимых исследований по типу «случай–контроль» со схожими результатами; С – число независимых исследований по типу «генотип–фенотип» со схожими результатами.

Проведение генетической диагностики в спорте делится на четыре последовательных этапа:

1. Анкетирование.
2. Фенотипирование.
3. Забор и транспортировка биологического материала. Выделение ДНК из биоматериала и организация ее длительного хранения. Генотипирование нужных участков ДНК.

4. Интерпретация данных генотипирования и фенотипирования. Составление заключения специалиста и выдача рекомендаций.

Анкетирование со сбором полной информации об испытуемом, и, при необходимости, о его родственниках (наличие спортивного разряда и стажа у его родителей, братьев и сестер, сведения о заболеваниях и т.п.) является неотъемлемой частью генетической диагностики. Анкетирование, как правило, включает в себя устный или письменный сбор следующих данных: ФИО; дата рождения; рост и вес обследуемого при рождении и на текущий момент; росто-весовые показатели отца и матери обследуемого; каким видом спорта занимается обследуемый; какой у обследуемого разряд в этом виде спорта; какой у обследуемого стаж занятий этим спортом и какое у него наивысшее достижение в этом виде спорта; если обследуемый не занимается спортом, то какой у него тип и степень физической активности.

Помимо этого, обследуемый, либо его родители, тренер, врач команды должны подробно описать цель обращения к спортивному генетику. Например, «подбор вида (видов) спорта», «определение склонности к занятиям конкретным видом спорта», «оптимизация тренировочного процесса (для тех, кто определился с выбором спорта, но хочет знать какие у него слабые и сильные стороны, какую узкую специализацию выбрать)», «оптимизация питания и фармакологического обеспечения тренировочной и соревновательной деятельности», другое (например, «сохранение здоровья и снижение риска заболеваний при занятиях спортом», «как решить проблему с медленным набором мышечной массы», «как эффективнее развить выносливость», «как убрать лишний вес» и т.п.).

Фенотипирование. Важно подчеркнуть, что при решении вопросов спортивной специализации и отбора, оптимизации и коррекции тренировочного процесса, профилактики профессиональных заболеваний спортсменов молекулярно-генетическое тестирование не может заменить фенотипическую диагностику, а может лишь дополнить и конкретизировать отдельные ее моменты. Связано это не только с тем, что на данный момент мы не располагаем всей информацией о генетических маркерах, ассоциированных с двигательной и психической деятельностью человека, но и с тем, что генетическая диагностика не распространяется дальше генотипа (она не позволяет установить промежуточный или конечный результат взаимодействия генотипа, эпигенетических модификаций и средовых факторов).

К наиболее распространенным в спорте видам фенотипической диагностики, которая проводится по показаниям, относятся: 1) антропометрия; 2) биохимическое обследование в покое, до, во время и после физической нагрузки; 3) тестирование физической подготовленности; 4) функциональная диагностика; 5) биомеханическое обследование; 6) психологические и психофизиологические тесты; 7) гистологические методы (биопсия мышечной ткани с выявлением состава мышечных волокон, определением биохимических показателей, выявлением степени экспрессии генов). Кроме того, эпигенетическая диагностика (например, выявление метилированных участков генов, ассоциированных с изменением генной экспрессии) в будущем может в значительной мере дополнить генетическую и фенотипическую диагностику.

Интерпретация результатов генетического тестирования в спорте – ответственное и трудоемкое дело, которым должен заниматься подготовленный

специалист (либо коллектив специалистов), обладающий знаниями в области молекулярной генетики человека, физиологии и биохимии мышечной деятельности, спортивной медицины и антропологии, а также разбирающийся в различных аспектах спортивной педагогики и питания спортсменов.

Интерпретация должна проводиться на основе суммарного вклада генотипов и аллелей генов в определение наследственной предрасположенности к двигательной деятельности и к развитию профессиональных патологий спортсменов. Вклад отдельных генотипов и аллелей генов в развитие физических качеств человека необходимо оценивать как на основе литературных источников, так и собственных данных, полученных на больших выборках российских спортсменов и контрольных групп. Для специалиста важно иметь собственную базу данных, содержащую сведения об уникальных генотипах элитных спортсменов.

Определение степени предрасположенности к занятиям спортом. В зависимости от носительства в количественном и качественном соотношении аллелей (генотипов), благоприятствующих какой-либо двигательной деятельности, у испытуемых можно определить несколько типов предрасположенности к развитию и проявлению физических качеств:

1) низкая предрасположенность к развитию и проявлению какого-либо физического качества (определяется на основании того, что среди большой выборки высококвалифицированных спортсменов отсутствуют носители такого минимального числа благоприятствующих конкретной деятельности аллелей либо если у них отсутствуют найденные у испытуемого негативные мутации, влияющие на спортивный результат); означает, что имеется высокая вероятность того, что индивид не сможет преодолеть уровень МС в определенной группе видов, требующих преимущественного проявления какого-либо физического качества (выносливости, быстроты, силы, ловкости, гибкости). По всей видимости, к этой категории испытуемых по большей части будут относиться индивиды с негативными мутациями, вызывающими интолерантность к физическим нагрузкам;

2) умеренная предрасположенность – имеется относительная вероятность того, что индивид сможет достичь выдающихся результатов в той группе видов спорта, где требуется проявление определенного физического качества;

3) выраженная предрасположенность – большая вероятность того, что индивид сможет достичь выдающихся результатов в той группе видов спорта, где требуется проявление определенного физического качества;

4) ярко выраженная предрасположенность – очень большая вероятность того, что индивид сможет достичь выдающихся результатов в той группе видов спорта, где требуется проявление определенного физического качества.

Градации и наименование степеней предрасположенности к различным видам спортивной деятельности может варьировать (например, очень низкая, низкая, ниже среднего, средняя, выше среднего, высокая, очень высокая предрасположенность к развитию выносливости и т.п.), но при этом ее обозначение должно быть понятным для тех, кто воспользуется данной информацией.

Поскольку все генетические маркеры представляют разную диагностическую ценность, то в соответствии с функциональной значимостью определенных аллелей

генов, ассоциированных со спортивной деятельностью, каждому аллелю можно присвоить условную единицу значимости – балл.

Так, например, если рассматривать маркеры быстроты/силы у штангистов, то *HIF1A* 582Ser аллелю можно присвоить 4 балла, *PPARA* C аллелю – 3 балла, *PPARG* 12Ala аллелю – 5 баллов, *PPARGC1B* 203Pro аллелю – 4 балла. Далее необходимо суммировать количество баллов (минимально возможное – 0 баллов; максимально возможное – $[4+3+5+4]*2$ (в одном генотипе 2 аллеля) = 32 балла) и определить средний балл среди штангистов различной квалификации (разрядники и КМС: 4,8 баллов (минимум – 0, максимум – 13), от МС и выше: 6,7 баллов (минимум – 4 для ЗМС, максимум – 15)), а также среди не занимающихся спортом (в среднем – 3,6 баллов; минимум – 0, максимум – 16) и выстроить градационную шкалу. Абсолютные значения баллов можно при этом нормировать до 100 баллов (если 32 → 100 баллов, то у штангистов высокой квалификации 4 → 13 баллов, 6,7 → 21 балл, 15 → 47 баллов; в контрольной группе: 3,6 → 11 баллов). Иными словами, для того, чтобы стать МСМК по тяжелой атлетике, индивиду по результатам генотипирования желательно иметь более 13 баллов по 100-балльной шкале «быстрота/сила». Условно степень предрасположенности к занятиям тяжелой атлетикой в зависимости от значения по 100-балльной шкале можно определить по разработанной таблице 11.

Таблица 11

Степень предрасположенности к занятиям тяжелой атлетикой в соответствии со 100-балльной шкалой.

Предрасположенность						
Очень низкая	Низкая	Ниже среднего	Средняя	Выше среднего	Высокая	Очень высокая
0-1	2-5	6-9	10-12	13-20	21-46	≥ 47

Кроме того, для определения степени предрасположенности к занятиям конкретным видом спорта можно использовать данные по суммарной частоте благоприятствующих какой-либо деятельности аллелей. Например, среди штангистов суммарная частота аллелей быстроты/силы (*HIF1A* 582Ser, *PPARA* C, *PPARG* 12Ala, *PPARGC1B* 203Pro) составляет 19%, в то время как в контрольной группе – 11,4%. В этом случае частота аллелей быстроты/силы у индивида, например, с комбинацией генотипов *HIF1A* Pro/Ser, *PPARA* GG, *PPARG* Pro/Pro, *PPARGC1B* Ala/Pro составит $[(1+0+0+1)/(2*4)]*100\% = 25\%$, что говорит о высокой степени предрасположенности к занятиям тяжелой атлетикой.

Подбор видов спорта. На основании выявления предрасположенности к развитию и проявлению отдельных физических качеств (например, выраженная предрасположенность к развитию и проявлению выносливости + низкая предрасположенность к развитию и проявлению быстроты и силы), для испытуемого подбирается набор групп видов спорта, к которым он предрасположен. В зависимости от приоритета и генетического потенциала индивида, этот набор должен включать в себя группы видов спорта 1-го (предпочитаемые виды спорта) и 2-го (альтернативные виды спорта) выбора.

Используя литературные и собственные данные о встречаемости аллелей различных генов у спортсменов, занимающихся разными видами спорта, можно подобрать оптимальные для конкретной двигательной деятельности сочетания аллелей и генотипов по многим генам-кандидатам.

Например, для занятий лыжными гонками (15-50 км) оптимально следующее сочетание генотипов: *NFATC4* Ala/Gly (Gly/Gly), *PPARA* GG, *PPARD* TC (CC), *PPARGC1B* Ala/Pro (Pro/Pro), *PPP3R1* 5I/5I, *TFAM* Ser/Thr (Thr/Thr), *UCP2* Ala/Val (Val/Val), *UCP3* CT (TT), *VEGFA* GC (CC).

Индивидуальные заключения. В текст индивидуального заключения должно входить:

1) перечисление всех выявленных генотипов по изучаемым локусам ДНК. Эта информация носит конфиденциальный характер, так как содержит генетические данные индивида о его предрасположенности к спорту и о риске развития мультифакторных и других патологий. С этой информацией могут быть ознакомлены исключительно испытуемый и родители испытуемого, и, при наличии их разрешения, личный (спортивный или семейный) врач и тренер;

2) интерпретационная часть: в соответствии с полученными генетическими данными предоставляется информация о предрасположенности индивида к развитию и проявлению физических качеств (можно также дать информацию по развитию промежуточных фенотипов, например, оценить состав мышечных волокон, определить, до каких пределов может осуществляться прирост МПК и т.п.), а также о риске развития различных патологических состояний и заболеваний: ГМЛЖ, внезапная сердечная смерть, атеросклероз, посттравматические поражения нервной системы (контактные виды спорта), заболевания опорно-двигательного аппарата (травмоопасные спортивные специализации), сахарный диабет 2-го типа, ожирение, артериальная гипертензия, нарушения свертываемости крови и др.;

3) рекомендательная часть:

а) для испытуемого подбираются группы видов спорта, в которых он может достичь выдающихся результатов, а также описание сильных и слабых сторон систем организма с точки зрения потенциала развития физических качеств;

б) диетические рекомендации (составляются на основе определенной индивидуальной чувствительности испытуемых к пищевым веществам);

в) профилактический раздел: определяются меры по профилактике мультифакторных заболеваний и патологических состояний, связанных как со спортивной деятельностью, так и образом жизни.

Таким образом, молекулярная генетическая диагностика может существенно повысить эффективность спортивной ориентации и отбора, а также помочь в оптимизации тренировочного процесса и фармакологической поддержки спортсменов. Вместе с тем, генетическая диагностика не должна осуществляться без использования данных фенотипирования (она определяет всего лишь потенциал, но не результат взаимодействия генотипа и среды), однако ее преимуществом является возможность тестирования сразу после рождения ребенка, а значит, прогноз развития показателей, значимых в условиях спортивной деятельности, можно составить очень рано.

ВЫВОДЫ

1. Результаты работы подтверждают объективность использования данных генотипирования функционально значимых полиморфизмов генов в качестве маркеров предрасположенности к различным видам спорта, направленным на развитие и проявление выносливости, быстроты и силы. Показана значимо более высокая частота *NFATC4* Gly160 ($P = 2,5 \times 10^{-7}$), *PPARA* rs4253778 G ($P = 0.018$), *PPARD* rs2016520 C ($P = 0.006$), *PPARGC1A* Gly482 ($P = 6 \times 10^{-5}$), *PPARGC1B* 203Pro ($P = 0.004$), *PPP3R1* 5I ($P = 0.009$), *TFAM* 12Thr ($P = 6,1 \times 10^{-9}$), *UCP2* 55Val ($P = 0.0025$), *UCP3* rs1800849 T ($P = 3 \times 10^{-6}$) и *VEGFA* rs2010963 C ($P = 0.003$) аллелей в группе стайеров, и более высокая частота *HIF1A* 582Ser ($P = 0.0054$), *PPARA* rs4253778 C ($P = 0.048$), *PPARG* 12Ala ($P = 0.0017$) и *PPARGC1B* 203Pro ($P = 0.0017$) аллелей в группе спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми видами спорта, по сравнению с контрольной выборкой. У титулованных спортсменов отмечается значимо более высокая частота этих аллелей по сравнению с менее квалифицированными спортсменами, что, в соответствии с генетической концепцией спортивного отбора, отражает накопление благоприятствующих определенной двигательной деятельности вариантов генов у спортсменов высокой квалификации.

2. Результаты комплексного анализа свидетельствуют об аддитивном влиянии изученных полиморфизмов генов на предрасположенность к занятиям различными видами спорта, а также о том, что вероятность достижения высоких результатов в видах спорта, в различной степени направленных на развитие выносливости либо быстроты/силы, повышается с увеличением носительства числа аллелей, ассоциированных с этими качествами. Индивиды с наличием 9 и более аллелей выносливости (какие-либо из *NFATC4* Gly160, *PPARA* rs4253778 G, *PPARD* rs2016520 C, *PPARGC1A* Gly482, *PPARGC1B* 203Pro, *PPP3R1* 5I, *TFAM* 12Thr, *UCP2* 55Val, *UCP3* rs1800849 T и *VEGFA* rs2010963 C аллелей) имеют шансы стать выдающимися стайерами в 3 раза больше, чем носители меньшего числа аллелей выносливости. Индивиды с наличием 3 и более аллелей быстроты/силы (какие-либо из *HIF1A* 582Ser, *PPARA* rs4253778 C, *PPARG* 12Ala, *PPARGC1B* 203Pro аллелей) имеют шансы стать выдающимися спортсменами в видах спорта, направленных на развитие быстроты и силы в 2,4 раза больше, чем носители меньшего числа аллелей быстроты/силы.

3. Сравнительный анализ данных, полученных на различных выборках, выявил закономерные взаимосвязи генетических маркеров и функциональных признаков. Так, результаты физиологического тестирования гребцов-академистов различного пола и спортивной квалификации показали статистически значимую взаимосвязь *HIF1A* Pro582, *NFATC4* Gly160, *PPARA* rs4253778 G, *PPARGC1A* Gly482, *PPARGC1B* 203Pro, *PPP3R1* 5I, *TFAM* 12Thr, *UCP2* 55Val, *UCP3* rs1800849 T, *VEGFA* rs2010963 C аллелей с высокой физической работоспособностью (суммарный вклад этих аллелей в фенотипическую дисперсию максимального потребления кислорода составляет 21,1%). *HIF1A* Pro582, *NFATC4* Gly160, *PPARA* rs4253778 G, *PPARD* rs2016520 C, *PPARGC1A* Gly482, *PPARGC1B* 203Pro, *PPP3R1* 5I, *TFAM* 12Thr, *UCP2* 55Val, *UCP3* rs1800849 T и *VEGFA* rs2010963 C аллели ассоциированы с высокими значениями мышечной и аэробной выносливости, а *HIF1A* 582Ser, *PPARA* rs4253778 C, *PPARD* rs2016520 T, *PPARG* 12Ala, *PPARGC1A* 482Ser и *PPARGC1B* 203Pro аллели – с высокими скоростно-силовыми показателями у детей среднего школьного возраста

(данные педагогического тестирования). *HIF1A* 582Ser, *PPARGC1A* 482Ser и *UCP2* 55Val аллели взаимосвязаны с высокими значениями силы у спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта (суммарный вклад этих аллелей в фенотипическую дисперсию силы составляет 23%).

4. Результаты исследования показали наличие взаимосвязи между полиморфизмами генов и антропометрическими/композиционными показателями. Так, *HIF1A* Pro582, *PPARA* rs4253778 G, *PPARD* rs2016520 C и *PPARG* Pro12 аллели ассоциированы с высоким содержанием медленных мышечных волокон, а *HIF1A* 582Ser, *PPARA* rs4253778 C, *PPARD* rs2016520 T, *PPARG* 12Ala – с преобладанием быстрых мышечных волокон *m. vastus lateralis* у физически активных мужчин и конькобежцев (суммарный вклад аллелей в фенотипическую дисперсию состава мышечных волокон составляет 25%). *HIF1A* 582Ser, *PPARD* rs2016520 T, *PPARGC1A* 482Ser, *PPP3R1* 5D, *UCP2* 55Val и *VEGFA* rs2010963 C аллели взаимосвязаны с выраженной мышечной массой (суммарный вклад аллелей в фенотипическую дисперсию мышечной массы составляет 25%), *PPARA* rs4253778 C, *PPARD* rs2016520 T, *PPARG* 12Ala, *PPARGC1A* 482Ser и *UCP2* 55Val аллели – с высоким жиротложением (суммарный вклад аллелей в фенотипическую дисперсию жировой массы составляет 32%) у спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта. *PPARGC1A* 482Ser и *PPARG* 12Ala аллели ассоциированы с высоким ростом спортсменов, занимающихся академической греблей, конькобежным многоборьем и баскетболом, а также у детей среднего школьного возраста.

5. Носительство *NFATC4* 160Ala, *PPARA* C, *PPARD* C, *PPARGC1B* 203Ala, *PPP3R1* 5D, *TFAM* Ser12 и *VEGFA* G аллелей ассоциируется с предрасположенностью к развитию гипертрофии миокарда у спортсменов, занимающихся академической греблей и конькобежным многоборьем (суммарный вклад аллелей в фенотипическую дисперсию массы миокарда левого желудочка составляет 20%).

6. Разработана методология поиска генетических маркеров физической работоспособности человека, которая основана на знании молекулярных механизмов мышечной деятельности и данных о том, что полиморфизм определенного гена может повлиять на уровень метаболических процессов в организме. Поиск включает в себя проведение исследований «случай – контроль», а также одномоментных и динамических исследований. При этом оценка значимости данных маркеров будет зависеть от степени функциональной значимости полиморфизма гена и количества исследований различных типов, подтверждающих гипотезу об ассоциации маркера с взаимосвязанными фенотипами.

7. Разработаны принципы молекулярной диагностики наследственной предрасположенности человека к двигательной деятельности, позволяющей оценить генетический потенциал в развитии и проявлении физических качеств, оптимизировать тренировочный процесс спортсменов, а также определить риск развития патологий, связанных со спортивной деятельностью. Дальнейшее развитие этого направления связано, как с необходимостью проверки полученных результатов, так и с поиском новых значимых молекулярных маркеров на основании изучения генома, эпигенома, транскриптома и метаболома. Следует также отметить, что молекулярно-генетическая диагностика в спорте должна применяться как дополнение к уже существующим фенотипическим тестам, используемым в рамках медико-биологического обеспечения физической культуры и спорта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анализ *HIF1A* Pro582Ser, *NFATC4* Gly160Ala, *PPARA* rs4253778 G/C, *PPARG* Pro12Ala, *PPARD* rs2016520T/C, *PPARGC1A* Gly482Ser, *PPARGC1B* Ala203Pro, *PPP3R1* 5I/5D, *TFAM* Ser12Thr, *UCP2* Ala55Val, *UCP3* rs1800849 C/T и *VEGFA* rs2010963 G/C полиморфизмов можно рекомендовать в качестве дополнения к уже существующим педагогическим, физиологическим и антропометрическим видам обследования для оценки предрасположенности к развитию и проявлению физических качеств человека. В частности, носителям генотипов *HIF1A* Pro/Pro, *NFATC4* Gly/Gly (Gly/Ala), *PPARA* GG, *PPARD* TC (CC), *PPARGC1A* Gly/Gly (Gly/Ser), *PPARGC1B* Ala/Pro (Pro/Pro), *PPP3R1* 5I/5I, *TFAM* Ser/Thr (Thr/Thr), *UCP2* Ala/Val (Val/Val), *UCP3* CT (TT) и *VEGFA* GC (CC) могут быть предложены занятия видами спорта с преимущественным проявлением выносливости; носителям генотипов *HIF1A* Pro/Ser (Ser/Ser), *PPARA* GC (CC), *PPARG* Pro/Ala (Ala/Ala), Ala/Pro (Pro/Pro) – занятия видами спорта с преимущественным проявлением скоростно-силовых качеств.
2. На основании проведения анализа вышеуказанных полиморфизмов возможна косвенная оценка состава мышечных волокон (маркеры медленных мышечных волокон – *HIF1A* Pro582, *PPARA* rs4253778 G, *PPARD* rs2016520 C и *PPARG* Pro12 аллели; маркеры быстрых мышечных волокон – *HIF1A* 582Ser, *PPARA* rs4253778 C, *PPARD* rs2016520 T и *PPARG* 12Ala аллели), потенциала в развитии аэробной и мышечной работоспособности (маркеры – *HIF1A* Pro582, *NFATC4* Gly160, *PPARA* rs4253778 G, *PPARD* rs2016520 C, *PPARGC1A* Gly482, *PPARGC1B* 203Pro, *PPP3R1* 5I, *TFAM* 12Thr, *UCP2* 55Val, *UCP3* rs1800849 T и *VEGFA* rs2010963 C аллели), а также скоростно-силовых возможностей (маркеры – *HIF1A* 582Ser, *PPARA* rs4253778 C, *PPARD* rs2016520 T, *PPARG* 12Ala, *PPARGC1A* 482Ser, *PPARGC1B* 203Pro и *UCP2* 55Val аллели), длины тела (маркеры – *PPARGC1A* 482Ser и *PPARG* 12Ala аллели), мышечной массы (маркеры – *HIF1A* 582Ser, *PPARD* rs2016520 T, *PPARGC1A* 482Ser, *PPP3R1* 5D, *UCP2* 55Val и *VEGFA* rs2010963 C аллели) и риска развития ГМЛЖ (маркеры – *NFATC4* 160Ala, *PPARA* C, *PPARD* C, *PPARGC1B* 203Ala, *PPP3R1* 5D, *TFAM* Ser12, *VEGFA* G).
3. Предлагаемая методология поиска генетических маркеров физической работоспособности (проведение многократных исследований различного типа) и оценки их значимости (с использованием критериев оценки функциональной значимости полиморфизмов и кратности проведения исследований по типу «случай-контроль» и «генотип–фенотип») может быть применена в рамках научных исследований по генетике физической активности.
4. Разработанные с применением суммарного подхода принципы молекулярной диагностики наследственной предрасположенности человека к двигательной деятельности могут быть использованы для создания диагностических комплексов, направленных на оценку генетического потенциала в развитии и проявлении физических качеств и других признаков, значимых в условиях спортивной деятельности, в подборе наиболее оптимальных видов спорта, а также для составления рекомендаций по сохранению здоровья и по оптимизации тренировочного процесса, питания и фармакологической поддержки спортсменов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена АПФ с состоянием сердечно-сосудистой системы у спортсменов / И.И. Ахметов // Медицинская генетика (Прил.). – 2005. – Т.4. – №4. – С.151.
2. Ахметов И.И. Влияние полиморфизмов генов на адаптационные изменения в мышечных волокнах при различных типах физических нагрузок / И.И. Ахметов // Сб. тр. СПбНИИФК. – СПб., 2005. – С.118–122.
3. 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.
4. 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.
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 Междунар. научн. конгр. «Олимпийский спорт и спорт для всех». Киев, 20–23 сент. 2005 г. – Киев, 2005. – С.646.
6. Ahmetov I.I. Influence of gene variation on game performance / I.I. Ahmetov, I.V. Astratenkova, A.I. Komkova, V.A. Rogozkin // 4th International collected edition of research works in domain of physical education. – Smolensk. – 2005. – P.8–11.
7. 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.
8. 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.
9. Линде Е.В. «Спортивное сердце» и генетический полиморфизм / Е.В. Линде, О.Л. Виноградова, И.В. Астратенкова, И.И. Ахметов, А.Б. Простова // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. – 2006. – №4(19). – С.18–25.
10. 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.
11. 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. ст. – М., 2006. – С.23–38.
12. 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 // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова**. – 2006. – Т.92. – №7. – С.883–888.
13. 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. – Abs. Book. – 2006. – P.416.
 14. 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. – Abs. Book. – 2006. – P.253.
 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 // **European Journal of Applied Physiology**. – 2006. – V.97(1). – P.103–108.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Рогозкин В.А. Спортивная наука на пути к Пекину – 2008 / В.А. Рогозкин, И.И. Ахметов // **Адаптивная физическая культура**. – 2006. – №3. – С.2–5.
 20. Ахметов И.И. Генетическая детерминация состава мышечных волокон / И.И. Ахметов, А.С. Глотов, Е.В. Любаева, О.С. Глотов, А.М. Дружевская, М.В. Асеев, О.Н. Федотовская // Сб. тр. СПбНИИФК. Итог. науч. конф. – 18–19 дек. 2006 г. – СПб, 2006. – С.191–195.
 21. Ахметов И.И. Методика и организация занятий атлетической гимнастикой с учетом типа телосложения мужчин и их генетической предрасположенности / И.И. Ахметов, И.Ю. Яновский // **Теория и практика физической культуры**. – 2007. – №1. – С.22–25.
 22. Ахметов И.И. Роль генов-регуляторов в развитии физических качеств человека / И.И. Ахметов, Д.В. Попов, И.В. Астратенкова, И.А. Можайская, А.М. Хакимуллина, Ю.В. Шихова, С.С. Мисина, О.Л. Виноградова, В.А. Рогозкин // Междун. школа-конф. «Системный контроль генетических и цитогенетических процессов». – Санкт-Петербург, 10–11 нояб. 2007 г. – СПб, 2007. – С.35–36.
 23. Ворошин И.Н. Ассоциация полиморфизмов генов с уровнем развития специальной выносливости у бегунов на 400 метров / И.Н. Ворошин, И.И. Ахметов, И.В.

- Астратенкова // **Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта.** – 2007. – №3. – С.9–15.
24. Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена *PPARD* с физической деятельностью человека / И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова, В.А. Rogozkin // **Молекулярная биология.** – 2007. – Т.41. – №5. – С.852–857.
25. Гольберг Н.Д. Генетическая предрасположенность к метаболическим заболеваниям и индивидуализация питания спортсменов / Н.Д. Гольберг, А.А. Топанова, И.И. Ахметов, Е.В. Шапот // **Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова (Прил.).** – 2007. – №2. – С.42–44.
26. Ахметов И.И. Выявление генетических факторов, детерминирующих индивидуальные различия в приросте мышечной силы и массы в ответ на силовые упражнения / И.И. Ахметов, А.И. Нетребва, Д.В. Попов, И.В. Астратенкова, А.С. Глотов, О.С. Глотов, А.М. Дружевская, М.В. Асеев, О.Л. Виноградова, В.А. Rogozkin // **Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок.** Вып. №3. Сб.ст. – М., 2007. – С.13–21.
27. Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена *PPARG* с предрасположенностью к развитию скоростно-силовых качеств / И.И. Ахметов, И.А. Можайская, Е.В. Любаева, И.В. Астратенкова, О.Л. Виноградова, В.А. Rogozkin // **Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок.** Вып. №3. Сб. ст. – М., 2007. – С.22–28.
28. Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизмов генов-регуляторов с аэробной и анаэробной работоспособностью спортсменов / И.И. Ахметов, Д.В. Попов, И.А. Можайская, С.С. Миссина, И.В. Астратенкова, О.Л. Виноградова, В.А. Rogozkin // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.** – 2007. – Т.93. – №8. – С.837–843.
29. Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена *NFATC4* с развитием гипертрофии миокарда у спортсменов / И.И. Ахметов, Е.В. Линде, Ю.В. Шихова // **Всероссийская медико-биологическая научная конференция молодых учёных «Фундаментальная наука и клиническая медицина».** – Санкт-Петербург, 20–21 апр. 2007 г. – СПб, 2007. – С.17–18.
30. Ахметов И.И. Генетические маркеры предрасположенности к занятиям футболом / И.И. Ахметов, А.М. Дружевская, А.М. Хакимуллина, И.А. Можайская, В.А. Rogozkin // **Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта.** – 2007. – №11(33). – С.5–10.
31. Линде Е.В., Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Федотова А.Г. Роль наследственных факторов в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов // **Международный журнал интервенционной кардиологии.** – 2007. – №13. – С.56–62.
32. Ахметов И.И. Молекулярно-генетические маркеры ранней диагностики предрасположенности к занятиям плаванием / И.И. Ахметов, И.А. Можайская, А.В. Петряев, Ю.В. Шихова, В.А. Rogozkin // Под ред. Петряева А.В. – СПб: «Плавин». – 2007. – С.110–115.

33. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта: состояние и перспективы / И.И. Ахметов // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. – 2007. – Т.4. – №5. – С.87–103.
34. Ахметов И.И. Генетические маркеры предрасположенности к занятиям бодибилдингом и фитнесом / И.И. Ахметов, Р.Р. Дондуковская, Е.К. Рябинкова, А.А. Топанова, А.М. Дружевская, И.А. Можайская, С.Е. Хальчицкий, Ю.В. Шихова, А.Ю. Назаренко, И.В. Астратенкова // **Теория и практика физической культуры**. – 2008. – №1. – С.74–80.
35. Ahmetov I. Genetic risk assessment for metabolic disorders in athletes / I. Ahmetov, I. Mozhayskaya, V. Rogozkin // XX International Congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12–17, 2008. – Abst. Book. – 2008. – P.150.
36. Ahmetov I.I. The ability to become an elite endurance athlete depends on the carriage of high number of endurance-related alleles / I.I. Ahmetov, A.M. Hakimullina, J.V. Shikhova, V.A. Rogozkin // Eur J Hum Genet. Supp. 2. – 2008. – V.16. – P.341.
37. Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизмов генов-регуляторов с типом адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам / И.И. Ахметов, Е.В. Линде, В.А. Рогозкин // **Вестник спортивной науки**. – 2008. – №1. – С.38–41.
38. Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизмов генов с уровнем двигательной подготовленности детей среднего школьного возраста / И.И. Ахметов, Д.Н. Гаврилов, И.В. Астратенкова, А.И. Комкова, А.В. Малинин, Е.Е. Романова, В.А. Рогозкин, В.К. Бальсевич, Л.И. Лубышева // **Физическая культура: воспитание, образование, тренировка**. – 2008. – №2. – С.54–57.
39. Ахметов И.И. Оценка суммарного вклада аллелей генов в определение предрасположенности к спорту / И.И. Ахметов, А.М. Хакимуллина, А.М. Дружевская, И.А. Можайская, Ю.В. Шихова, С.Е. Хальчицкий, И.В. Астратенкова, А.И. Комкова, В.А. Рогозкин // **Теория и практика физической культуры**. – 2008. – №3. – С.67–72.
40. Ахметов И.И. Использование молекулярно-генетических методов для прогноза аэробных и анаэробных возможностей у спортсменов / И.И. Ахметов, Д.В. Попов, И.В. Астратенкова, А.М. Дружевская, С.С. Мисина, О.Л. Виноградова, В.А. Рогозкин // **Физиология человека**. – 2008. – Т.34. – №3. – С.86–91.
41. Астратенкова И.В. Генетическое тестирование младших школьников г. Сургута / И.В. Астратенкова, И.И. Ахметов, А.М. Дружевская, А.М. Хакимуллина, В.А. Рогозкин, В.К. Бальсевич, Л.И. Лубышева // **Физическая культура: воспитание, образование, тренировка**. – 2008. – №4. – С.26–28.
42. Ахметов И.И. Полигенная модель наследования качества выносливости у спортсменов / И.И. Ахметов, А.М. Хакимуллина, Ю.В. Шихова, В.А. Рогозкин // Мат. межд. научно-практ. конф. «Современные проблемы физической культуры и спорта». – СПб., 24–25 апреля 2008 г. – С.220–222.
43. Ахметов И.И. ДНК-полиморфизмы, ассоциированные с развитием длины тела спортсменов / И.И. Ахметов, И.А. Можайская // **Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта**. – 2008. – №4(38). – С.13–16.
44. Ахметов И.И. Полиморфизм гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и аэробная работоспособность спортсменов / И.И. Ахметов, А.М. Хакимуллина, Д.В. Попов, С.С. Мисина, О.Л. Виноградова, В.А. Рогозкин // **Физиология человека**. – 2008. – Т.34. – №4. – С.97–101.

45. Ахметов И.И. Взаимосвязь полиморфизмов генов с успешностью соревновательной деятельности элитных гребцов / И.И. Ахметов, Д.В. Ребриков // **Вестник спортивной науки**. – 2008. – №4. – С.70–72.
46. Ахметов И.И. Методологические подходы картирования генов, ассоциированных со спортивной деятельностью / И.И. Ахметов // Тр. научно-практ. конф., посвящ. 75-летию ВНИИФК «Проблемы и перспективы развития российской спортивной науки» – Москва, 15–16 дек. 2008 г. – М.: Советский спорт, 2008. – С.108–110.
47. Druzhevskaya A.M. Association of the *ACTN3* polymorphism with power athlete status in Russians / A.M. Druzhevskaya, I.I. Ahmetov, I.V. Astratenkova, V.A. Rogozkin // **European Journal of Applied Physiology**. – 2008. – V.103(6). – P.631–634.
48. Ахметов И.И. Влияние полиморфизма гена кальциневрина на некоторые морфо-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы спортсменов / И.И. Ахметов, Е.В. Линде, Д.В. Попов, Ю.В. Шихова, С.С. Миссина, О.Л. Виноградова, В.А. Рогозкин // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова**. – 2008. – Т.94. – №8. – С.915–922.
49. Ахметов И.И. Влияние полиморфизма гена *HIF1A* на мышечную деятельность человека / И.И. Ахметов, А.М. Хакимуллина, Е.В. Любаева, О.Л. Виноградова, В.А. Рогозкин // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. – 2008. – Т.146. – №9. – С.327–329.
50. Ахметов И.И. Полиморфизм гена *PPARG* и двигательная деятельность человека / И.И. Ахметов, И.А. Можайская, Е.В. Любаева, О.Л. Виноградова, В.А. Рогозкин // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. – 2008. – Т.146 – №11. – С.567–569.
51. Ахметов И.И. Применение ДНК-технологий для повышения эффективности фармакологического обеспечения процесса подготовки спортсменов / И.И. Ахметов, А.Г. Тоневицкий // Метод. рекоменд. – М.: Изд. ВНИИФК, 2008. – 40 с.
52. Линде Е.В. Клинико-генетические аспекты формирования «патологического спортивного сердца» у высококвалифицированных спортсменов / Е.В. Линде, И.И. Ахметов, З.Г. Орджоникидзе, И.В. Астратенкова, А.Г. Федотова // **Вестник спортивной науки**. – 2009. – №2. – С.32–37.
53. Ахметов И.И. Полиморфизм гена *NFATC4* и аэробная выносливость у спортсменов / И.И. Ахметов, Д.В. Попов, Ю.В. Шихова, С.С. Миссина, О.А. Сараев, О.Л. Виноградова, В.А. Рогозкин // **Технологии живых систем**. – 2009. – Т.6. – №2. – С.23–29.
54. Ахметов И.И. Полиморфизмы генов метаболических путей и их суммарное влияние на развитие аэробной выносливости / И.И. Ахметов, Д.В. Попов, А.М. Хакимуллина, И.А. Можайская, В.А. Рогозкин // Мат. V Всеросс. с междун. участ. Школы-конф. по физиологии мышц и мышечной деятельности «Системные и клеточные механизмы в физиологии двигательной системы и мышечной деятельности». – Москва, 2–5 фев. 2009 г. – М., 2009. – С.109.
55. Ахметов И.И. Влияние полиморфизма гена разобщающего белка 3 (*UCP3*) на ремоделирование миокарда и аэробную работоспособность спортсменов / И.И. Ахметов, Ш.Б. Гориева, Д.В. Попов, С.С. Миссина, О.А. Сараев, О.Л. Виноградова // **Вестник спортивной науки**. – 2009. – №4. – С.25–28.

56. Ahmetov I.I. Genes for elite bodybuilder status / I.I. Ahmetov, A.M. Hakimullina, S.E. Khalchitskiy, R.R. Dondukovskaya, Rogozkin V.A. // *European Journal of Human Genetics*. Supp. 2. – 2009. – V.17. – P.236.
57. Ahmetov I.I. Association of the *VEGFR2* gene His472Gln polymorphism with endurance-related phenotypes / I.I. Ahmetov, A.M. Hakimullina, D.V. Popov, E.V. Lyubaeva, S.S. Missina, O.L. Vinogradova, A.G. Williams, V.A. Rogozkin // **European Journal of Applied Physiology**. – 2009. – V.107(1). – P.95–103.
58. Ахметов И.И. Использование ДНК-технологий для определения предрасположенности к оптимальной двигательной деятельности / И.И. Ахметов // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2009. – №6. – С.28–33.
59. Линде Е.В. Клинико-генетические аспекты в формировании «спортивного сердца» / Е.В. Линде, И.И. Ахметов // *Актуальные проблемы детской спортивной кардиологии* / Под ред. Е.А. Дегтяревой, Б.А. Поляева. – М.: РАСМИРБИ. – 2009. – С.99–120.
60. Ahmetov I.I. Genes, athlete status and training – An overview / I.I. Ahmetov, V.A. Rogozkin // In: *Genetics and Sports*, ed.: Collins M. – **Medicine and Sport Science**. Basel, Karger, 2009. – V.54. – P.43–71.
61. Линде Е.В., Ахметов И.И., Орджоникидзе З.Г., Астратенкова И.В., Федотова А.Г. Влияние полиморфизмов генов *ACE*, *PPARA*, *PPARD* и *NFATC4* на клинико-функциональные характеристики «спортивного сердца» // **Международный журнал интервенционной кардиоангиологии**. – 2009. – №17. – С.50–56.
62. Ahmetov I.I. The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status and related phenotypes / I.I. Ahmetov, A.G. Williams, D.V. Popov, E.V. Lyubaeva, A.M. Hakimullina, O.N. Fedotovskaya, I.A. Mozhayskaya, O.L. Vinogradova, I.V. Astratenkova, H.E. Montgomery, V.A. Rogozkin // **Human Genetics**. – 2009. – V.126(6). – P.751–761.
63. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта / И.И. Ахметов // **Монография**. – М.: Советский спорт, 2009. – 268 с.
64. Ахметов И.И. Анализ полиморфизма гена *PPARGC1B* у спортсменов / И.И. Ахметов, Д.В. Попов, С.С. Мисина, О.Л. Виноградова, В.А. Rogozkin // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова**. – 2009. – Т.95. – №11. – С.1247–1253.
65. Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена митохондриального транскрипционного фактора (*TFAM*) с физической работоспособностью спортсменов / И.И. Ахметов, Д.В. Попов, С.С. Мисина, О.Л. Виноградова, В.А. Rogozkin // **Физиология человека**. – 2010. – Т.36. – №2. – С.121–125.
66. Ahmetov I.I. The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite power athlete status / I.I. Ahmetov, A.M. Hakimullina, I.A. Mozhayskaya // *European Journal of Human Genetics*. Supp. 2. – 2010. – V.18. – P.451.
67. Ахметов И.И. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к занятиям спортом / И.И. Ахметов // *Клинико-лабораторный консилиум*. – 2010. – №2–3.(33–34). – С.25–28.
68. Ahmetov I.I. The *ACTN3* R577X polymorphism in Russian endurance athletes / I.I. Ahmetov, A.M. Druzhevskaya, I.V. Astratenkova, D.V. Popov, O.L. Vinogradova, V.A. Rogozkin // **British Journal of Sports Medicine**. – 2010. – V.44. – P.649–652.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АэП	аэробный порог
БВ	быстрые мышечные волокна
ГМЛЖ	гипертрофия миокарда левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЗМС	заслуженный мастер спорта
ЗС _{ЛЖ}	толщина задней стенки левого желудочка
ИММ _{ЛЖ}	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КМС	кандидат в мастера спорта
МВ	медленные мышечные волокна
МЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МПК	максимальное потребление кислорода
МС	мастер спорта
МСМК	мастер спорта международного класса
ПАНО	порог анаэробного обмена
ПДРФ	полиморфизм длины рестрикционных фрагментов
ППС	площадь поперечного сечения
САД	систолическое артериальное давление
ТЦМ	тяжелые цепи миозина
ЧСС	частота сердечных сокращений
<i>HIF1A</i>	ген фактора, индуцируемого гипоксией, 1 α
<i>NFATC4</i>	ген ядерного фактора активированных Т-клеток С4
<i>PPARA</i>	ген альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом
<i>PPARD</i>	ген дельта-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом
<i>PPARG</i>	ген гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом
<i>PPARGC1A</i>	ген 1-альфа-коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом
<i>PPARGC1B</i>	ген 1-бета-коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом
<i>PPP3R1</i>	ген регуляторной В субъединицы протеинфосфатазы 3, α
<i>TFAM</i>	ген митохондриального транскрипционного фактора А
<i>UCP2</i>	ген разобщающего белка 2
<i>UCP3</i>	ген разобщающего белка 3
<i>VEGFA</i>	ген фактора роста эндотелия сосудов А