

**На правах рукописи**

**АХМЕТОВ ИЛЬДУС ИЛЬЯСОВИЧ**

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

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

**03.00.15 - Генетика**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Санкт-Петербург**

**2006**

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

Научные руководители:

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

Официальные оппоненты:

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

Ведущая организация:

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

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

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

Автореферат разослан 29 декабря 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук профессор

В.В. Кирьянова

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

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

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

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

### **Задачи исследования:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

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

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

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

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

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

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

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

## Результаты собственных исследований

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

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

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

Таблица 1.

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

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

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

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



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

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

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

**Таблица 2.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 3.

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

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

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

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

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

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

Таблица 4.

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

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

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

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

### 1.5. Комплексный анализ по результатам генотипирования

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

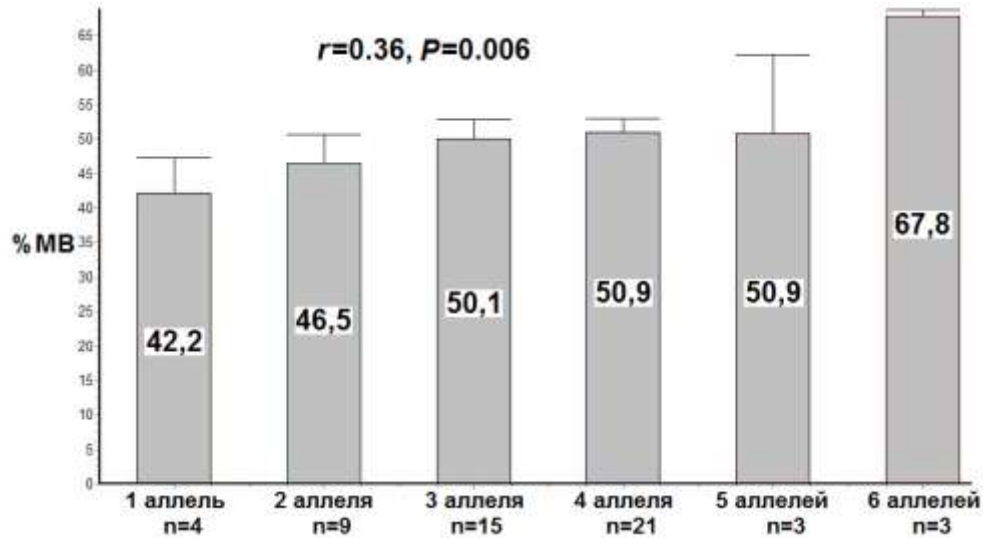
Анализ по выявлению ассоциации полиморфизмов генов с типами кровообращения показал следующее. У женщин была выявлена линейная зависимость в частоте *PPARA* С аллеля (5,0% → 20,8% → 50,0%;  $\chi^2=6.1$ ,  $P=0.013$ ) при переходе от гипокинетического к гиперкинетическому типу кровообращения. В группе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

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

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

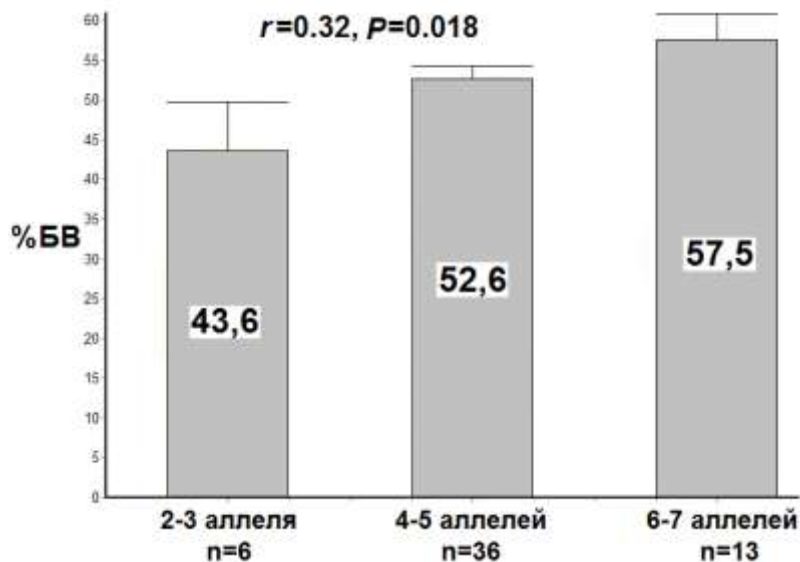
Корреляционный анализ выявил ассоциацию *PPARA* G/C и *PPARD* +294T/C полиморфизмов с типом мышечных волокон *m. vastus lateralis*. Так, средний процент МВ у носителей генотипа GG по *PPARA* был значимо больше, чем у носителей генотипа CC (52,0 (11,6)% против 42,1 (8,8)%;  $r=0.31$ ,  $P=0.047$ ), в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

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



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

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



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

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



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

## ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

### ВЫВОДЫ

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

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

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