



«ПЕДАГОГИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ И СПОРТА»
Электронный журнал Камского государственного института физической культуры
Рег.№ Эл №ФС77-27659 от 26 марта 2007г

№5 (4/2007)

УДК 575 + 796

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА СПОРТА: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник И.И. Ахметов
Всероссийский НИИ физической культуры и спорта, Москва
Санкт-Петербургский НИИ физической культуры
Санкт-Петербург

MOLECULAR GENETICS OF SPORTS: THE CONDITION AND PROSPECTS

I.I. Ahmetov, candidate of medical sciences, senior scientific employee
All-Russia scientific research institute of physical training and sports, Moscow
St.-Petersburg scientific research institute of physical training
St.-Petersburg

Ключевые слова: полиморфизм генов, генетические маркеры, предрасположенность к спорту.

Keywords: polymorphism of genes, genetic markers, predisposition to sports.

Аннотация. Цель обзора – продемонстрировать результаты исследований по молекулярной генетике спорта, полученные ведущими лабораториями мира в период с 1997 по 2008 гг. Анализ литературных данных показал, что к настоящему моменту известны полиморфизмы 29 генов, ассоциированных с предрасположенностью к спорту. Большая часть этих полиморфизмов определяют индивидуальные различия в степени развития качества выносливости, остальные варианты генов детерминируют скоростно-силовые возможности и координационные способности.

Summary. The purpose of the review – to show results of researches on molecular genetics of the sports, received by leading laboratories of the world during with 1997 for 2008. Analysis of literary data has shown, that by the present moment are known polymorphisms 29 genes, associated with predisposition in sports. The Most part of these polymorphisms define individual distinctions in a degree of development of quality of endurance, other variants of genes determine speed-power opportunities and coordination abilities.

В последние 11 лет отмечается стремительное развитие спортивной генетики, в арсенале которой появились высокоэффективные экспериментальные технологии, обеспечивающие возможность определения молекулярных механизмов наследования физических и психических качеств человека. Этот прогресс, несомненно, связан с общими успехами в области молекулярной биологии и генетики. В частности, расшифрована структура генома человека, разрабатываются скоростные и недорогостоящие методы массового секвенирования геномов, определено

значительное количество наиболее распространенных ДНК-полиморфизмов, а также генетическое разнообразие народов мира. Вместе с тем, недавнее заявление ведущих генетиков о том, что геном человека в функциональном плане расшифрован всего лишь на 1% [55], указывает на относительность нашего понимания устройства и работы генома, а также на необходимость дальнейшего увеличения объема исследований в области функциональной геномики.

Из последних данных, меняющих наше представление о геноме человека, следует выделить обнаружение сложных элементов регуляции и транскрипции, рассыпанных по геному (в ДНК выявлено большое количество транскрипционно активных регионов, не относящихся к генам и сайтам старта транскрипции), удивительную экономичность генома (около 21 000 генов, которые занимают всего 3% от общей геномной последовательности, кодируют свыше 110 000 функциональных продуктов; в одном локусе могут располагаться два гена; в ДНК нет избыточной нуклеотидной последовательности – каждый участок ДНК отвечает за определенную функцию) и другие феномены (значительная удаленность друг от друга участков ДНК, регулирующих активность одного гена; явление импринтинга и эпигенетических модификаций, мобильность генетических элементов и др.) [34, 55].

Согласно современным представлениям молекулярной генетики спорта, считается, что индивидуальные различия в степени развития тех или иных физических и психических качеств человека во многом обусловлены ДНК-полиморфизмами, которых насчитывается не менее 12 миллионов. ДНК-полиморфизмы – это переменные участки в последовательности ДНК, которые встречаются в популяции с частотой не менее 1%, и в подавляющем большинстве случаев обладают нейтральным эффектом. Существуют также полиморфизмы, способные повлиять на степень экспрессии генов, активность функциональных продуктов (белков, РНК) и структуру белков. Функциональная значимость данных полиморфизмов связана с тем, что они расположены в кодирующих (экзоны, гены микроРНК и некоторые интроны, содержащие в себе гены микроРНК) и регуляторных (промоторы, энхансеры, инсуляторы) регионах ДНК. Именно эти, наименее представленные типы полиморфизмов, являются предметом ассоциативных исследований спортивных генетиков. Однонуклеотидные полиморфизмы – наиболее частая причина существования нескольких вариантов одного гена (аллелей), на их долю приходится подавляющее большинство вариаций в геноме человека. К полиморфизмам также относятся инсерции/делеции (вставки/выпадения) нескольких пар нуклеотидов, сегментальные дубликации и повторы.

К настоящему моменту известны около 140 генов, полиморфизмы которых ассоциированы с развитием и проявлением физических качеств человека, а также морфофункциональными признаками и биохимическими показателями, изменяющимися под воздействием физических нагрузок различной направленности. Большая часть этих генов (112) аннотирована группой К. Бушара (США) в последней версии генетической карты физической активности («The Human Gene

Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: the 2005 update» – версия, отражающая результаты исследований, проведенных в 1991-2005 гг.) [47]. Среди всех указанных в карте генов можно обнаружить всего пять ядерных генов (*ACE*, *ACTN3*, *ADRA2A*, *AMPD1*, *PGC1A*) и 3 гаплогруппы (комбинация различных аллелей в пределах одной нити ДНК) митохондриальной ДНК, ассоциированных с предрасположенностью к спорту (работы 1997-2005 гг.). При этом заметим, что в данную карту, по ряду причин, не включено несколько генов.

Исходя из полученных ассоциаций генотипов и гаплотипов с фенотипическими признаками (данные генетической карты физической активности), можно выделить 10 генетических маркеров, ассоциированных со спортивной деятельностью: *ACE* I (I аллель гена ангиотензин-превращающего фермента; преобладает в группе стайеров; является маркером выносливости), *ACE* D (D аллель гена *ACE*; преобладает в группе спринтеров; маркер быстроты и силы), *ACTN3* R (R аллель гена альфа-актинина-3; преобладает в группе спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми видами спорта; маркер быстроты и силы), *ACTN3* X (X аллель гена *ACTN3*; маркер выносливости), *ADRA2A* 6.7 kb (аллель длиной 6.7 kb гена альфа-2-адренорецептора; маркер выносливости), *AMPD1* C (C34 аллель гена АМФ-дезаминазы; маркер выносливости), *PGC1A* Gly (Gly аллель гена 1-альфа-коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом; маркер выносливости), *mtDNA* H (гаплогруппа H митохондриальной ДНК; маркер выносливости), *mtDNA* K (гаплогруппа K *mtDNA*; маркер ограничения аэробной работоспособности), *mtDNA* J2 (подгаплогруппа J2 *mtDNA*; маркер ограничения аэробной работоспособности) [47].

Необходимо отметить, что после опубликования генетической карты физической активности версии 2005 года произошло значительное расширение спектра генов, полиморфизмы которых ассоциированы с предрасположенностью к спортивной деятельности. Это связано как с увеличением количества стран и лабораторий, участвующих в изучении молекулярных механизмов наследования спортивных задатков, так и с повышением активности ряда лабораторий.

Цель обзора – продемонстрировать результаты исследований по молекулярной генетике спорта, полученные ведущими лабораториями мира в период с 1997 по 2008 гг.

Методы исследования

Поиск литературы по молекулярной генетике спорта осуществляли с помощью англоязычной электронной системы «PubMed» (<http://www.pubmed.gov>), представляющую собой базу научных статей медико-биологической направленности, публикуемых в рецензируемых журналах всего мира. В качестве ключевых слов использовали различные сочетания следующих терминов: «physical performance», «exercise», «athlete», «sports», «training», «polymorphism», «genotype», «gene», «allele», «variation», «variant». Анализ литературы с помощью системы «PubMed» и других источников показал, что в наибольшей степени статьи по молекулярной

генетике спорта представлены в журналах «*Journal of Applied Physiology*», «*Medicine and Science in Sports and Exercise*», «*European Journal of Applied Physiology*», «*British Journal of Sports Medicine*», «*European Journal Human Genetics*», «*International Journal of Sports Medicine*», «*Human Genetics*», «*Metabolism*», «*Теория и практика физической культуры*», «*Вестник спортивной науки*», «*Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*», «*Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*» и «*Физиология человека*».

При составлении перечня полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к спорту, нами были исключены те данные статей, в которых не была показана связь молекулярного маркера со спортивной деятельностью, либо, если результаты отдельных исследований противоречили общепринятым данным. Так, например, в двух работах была выявлена связь *ACE D* аллеля с предрасположенностью к занятиям видами спорта на выносливость (велоспорт, марафонский бег) на небольших выборках испанских и израильских спортсменов [25, 38]. Тем не менее, проведение мета-анализа с использованием всех литературных данных по гену *ACE* у стайеров указывает на ассоциацию *ACE I* аллеля с проявлением выносливости [13, 24, 28, 30, 33, 36, 38, 39, 42, 43, 52, 56]. Кроме того, нами не учитывались исследования, проведенные на спортсменах с использованием неспецифических для спортивной деятельности генетических маркеров, таких как гены системы детоксикации ксенобиотиков, гены психики (например, гены, отвечающие за агрессивность), а также гены, полиморфизмы которых детерминируют индивидуальную чувствительность к пищевым продуктам.

Результаты и их обсуждение

Анализ литературы показал, что результаты последних исследований в области молекулярной генетики спорта значительно расширяют список генов, ассоциированных со спортивной деятельностью, которых в генетической карте Ранкина и соавт. представлено всего пять [47]. По нашим данным, к началу 2008 года их должно быть, по меньшей мере, 29 (таблицы 1 и 2). В 29 генах исследователями обнаружено 36 полиморфизмов, на основании анализа которых можно сформировать диагностический комплекс, состоящий из 46 генетических маркеров. Помимо отдельных аллелей, ассоциированных с предрасположенностью к спорту, необходимо выделить «связки» нескольких аллелей, или гаплогрупп, локализованных в митохондриальной ДНК или Y-хромосоме. Так, в *mtDNA* обнаружено 6 значимых для практики спорта гаплогрупп, а в *Y-DNA* – 4. Таким образом, к настоящему моменту существует как минимум 56 генетических маркеров, сцепленных с различными фенотипами спортсменов. Полные названия 29 генов и функции их белков отображены в таблице 3.

В таблице 1 представлен перечень полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию и проявлению выносливости у спортсменов. Как видно, в 25 генах выявлено 30 значимых для определения аэробных возможностей полиморфизмов, и, соответственно 30 аллелей генов, благоприятствующих развитию и проявлению выносливости

(«аллели выносливости»). К молекулярным маркерам выносливости также следует отнести три гаплогруппы *Y-DNA* (E*, E3*, K*(xP)) и 2 гаплогруппы *mtDNA* (L0, H). Среди гаплогрупп, ассоциированных с ограничением выносливости, необходимо выделить E3b1 гаплогруппу *Y-DNA* и четыре гаплогруппы *mtDNA* (L2, T, K, J2). Итого – 40 генетических маркеров сцеплены с выносливостью у спортсменов.

В таблице 2 обобщены результаты исследований по выявлению полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию и проявлению быстроты, силы и координационных способностей у спортсменов. Можно видеть, что с быстротой ассоциированы полиморфизмы 11 генов (один ген – *AR* – расположен в X-хромосоме), с силой – полиморфизмы 12 генов и с координационными способностями – два полиморфизма в гене *SERT* и две гаплогруппы в гене *AVPR1*. Итого – 12 маркеров сцеплены со скоростно-силовыми качествами и 4 маркера с координационными способностями спортсменов.

Первые исследования по молекулярной генетике спорта в России были начаты уже в 1999 году сотрудниками сектора биохимии спорта (заведующий – проф. В.А. Рогозкин) Санкт-Петербургского НИИ физической культуры при активном сотрудничестве с Институтом цитологии РАН (Санкт-Петербург) [14]. Впоследствии, в 2001 г. при секторе биохимии СПбНИИФК была сформирована специализированная лаборатория спортивной генетики, ориентированная на поиск генов предрасположенности к спорту с использованием молекулярно-генетических методов. Одновременно с этим в лаборатории была создана база ДНК спортсменов и контрольной группы. По состоянию на конец 2007 года, эта база содержит свыше 1600 образцов ДНК российских спортсменов и 1350 образцов ДНК контрольной группы.

Таблица 1.

Перечень полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию и проявлению выносливости у спортсменов

| № | Ген | Полиморфизм | Аллели выносливости | Ссылки |
|----|---------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------|
| 1 | <i>ACE</i> | I/D | I | [13,24,28,30,33,36,38,39,42,43,52,56] |
| 2 | <i>ACTN3</i> | R577X | X | [3, 44, 65] |
| 3 | <i>ADRA2A</i> | 6.7/6.3 kb | 6.7 kb | [61] |
| 4 | <i>ADRB2</i> | Arg16Gly | Arg | [60] |
| | | Gln27Glu | Gln | [40] |
| 5 | <i>AMPD1</i> | C34T | C | [12,15,49] |
| 6 | <i>BDKRB2</i> | +9/-9 | -9 | [19,51,57] |
| 7 | <i>CNB</i> | 5I/5D | 5I | [18] |
| 8 | <i>FABP2</i> | D4S1597 | D4S1597 | [29] |
| 9 | <i>HIF1A</i> | Pro582Ser | Pro | [23] |
| 10 | <i>EPAS1</i> | A/G интрон 1 | G | [35] |
| | | C/T интрон 1 | T | [35] |
| 11 | <i>EPOR</i> | (GGAA) _n | 185 bp | [58,62] |
| 12 | <i>MB</i> | A79G экзон 2 | A | [64] |
| 13 | <i>MYF6</i> | C964T | T | [32] |
| 14 | <i>NFATC4</i> | Ala160Gly | Gly | [23] |

| | | | | |
|----|---------------|-------------------|------------------|----------|
| 15 | <i>NOS3</i> | (CA) _n | 164 bp | [59] |
| | | Glu298Asp | Glu | [51] |
| | | 5/4 | 5 | [1,30] |
| 16 | <i>PGC1A</i> | Gly482Ser | Gly | [9,37] |
| 17 | <i>PGC1B</i> | Ala203Pro | Pro | [23] |
| 18 | <i>PPARA</i> | G/C интрон 7 | G | [2,9,22] |
| 19 | <i>PPARD</i> | +294T/C | C | [4,9] |
| 20 | <i>SLC9A9</i> | D3S1569 | D3S1569 | [29] |
| 21 | <i>TFAM</i> | Ser12Thr | Thr | [23] |
| 22 | <i>UCP1</i> | D4S1597 | D4S1597 | [29] |
| 23 | <i>UCP2</i> | Ala55Val | Val | [23] |
| 24 | <i>UCP3</i> | -55C/T | T | [23] |
| 25 | <i>VEGF</i> | G-634C | C | [16] |
| | | C-2578A | C | [23] |
| 26 | <i>Y-DNA</i> | Гаплогруппы | E*, E3*, K*(xP) | [41] |
| | | | Отсутствие E3b1 | [41] |
| 27 | <i>mtDNA</i> | Гаплогруппы | L0 | [53] |
| | | | Отсутствие L2 | [53] |
| | | | Отсутствие T | [27] |
| | | | H | [44] |
| | | | Отсутствие K, J2 | [44] |

Таблица 2.

Перечень полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию и проявлению быстроты, силы и координационных способностей у спортсменов

| № | Ген | Полиморфизм | Ассоциация аллелей генов с фенотипами | Ссылки |
|----|---------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| 1 | <i>ACE</i> | I/D | D, быстрота, сила | [11,42,43,63] |
| 2 | <i>ACTN3</i> | R577X | R, быстрота, сила | [10,12,44,45,48,50,65] |
| 3 | <i>AMPD1</i> | C34T | C, быстрота, сила | [8,12,15] |
| 4 | <i>AR</i> | (CAG) _n | ≥22, быстрота, сила | [17,20] |
| 5 | <i>AVPR1</i> | Гаплогруппы в промоторе | RS1, координация | [26] |
| | | | RS3, координация | [26] |
| 6 | <i>HIF1A</i> | Pro582Ser | Ser, быстрота, сила | [23] |
| 7 | <i>MYF6</i> | C964T | C, быстрота, сила | [31,32] |
| 8 | <i>NFATC4</i> | Ala160Gly | Gly, быстрота, сила | [54] |
| 9 | <i>PGC1A</i> | Gly482Ser | Ser, быстрота, сила | [20] |
| 10 | <i>PGC1B</i> | Ala203Pro | Pro, быстрота, сила | [23] |
| 11 | <i>PPARA</i> | G/C интрон 7 | C, быстрота, сила | [22] |
| 12 | <i>PPARG</i> | Pro12Ala | Ala, быстрота, сила | [6,9] |
| 13 | <i>SERT</i> | VNTR (10/12) | 12 rpt, координация | [26] |
| | | S/L промотор | S, координация | [26] |
| 14 | <i>UCP2</i> | Ala55Val | Ala, сила | [20] |

Как и во многих исследовательских центрах спортивной генетики мира (Австралия, Великобритания, Германия, Израиль, Испания, Италия, Кения, Китай, Словения, США, Турция, Финляндия, Эфиопия, ЮАР), в лаборатории спортивной генетики СПбНИИФК первые работы были связаны с изучением полиморфизма гена *ACE* у спортсменов. Если к 2005 году сотрудниками СПбНИИФК была обнаружена ассоциация полиморфизмов 5 генов (*ACE*, *ACTN3*, *AMPD1*, *BDKRB2*, *NOS3*) с предрасположенностью к спортивной деятельности, то к началу 2008 г.

это число достигло 19 (*ACE, ACTN3, AMPD1, AR, BDKRB2, CNB, HIF1A, MYF6, NOS3, NFATC4, PGC1A, PGC1B, PPARA, PPARG, PPARD, TFAM, VEGF, UCP2, UCP3*) (отметим, что в этот список не включены гены, полиморфизмы которых не взаимосвязаны с физической работоспособностью российских спортсменов). Среди всех (29) значимых для спортивной деятельности генов 13 генов были впервые изучены на выборках спортсменов в СПбНИИФК (таблицы 1 и 2).

Таким образом, на российских спортсменах сотрудниками СПбНИИФК было изучено влияние 19 генов (65,5% от всех), 20 полиморфизмов этих генов (55,6%) и выделено из них 30 маркеров (53,6%). Как видно из таблицы 3, большая часть этих генов (11) являются генами-регуляторами, кодирующими транскрипционные факторы и коактиваторы, которые координируют экспрессию сотен генов различных сигнальных путей. Такой выбор был связан с тем, что вариация в гене-регуляторе может повлиять на работу множества подчиненных им генов, а значит, полиморфизм гена-регулятора может обладать сильным эффектом и ассоциироваться с различными фенотипами [6]. Данные по анализу 19 генов у российских спортсменов отражены в более 200 научных публикациях. В таблице 4 представлены обобщенные результаты лаборатории спортивной генетики СПбНИИФК.

Таблица 3.

Символы, полные названия генов и функции белков, которые они кодируют

| Ген | Полное название гена | Функция белка в организме |
|---------------|---|---|
| <i>ACE</i> | Ген ангиотензин-превращающего фермента | Катализирует превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II, регулирующий сосудистый тонус |
| <i>ACTN3</i> | Ген альфа-актина 3 | Стабилизирует сократительный аппарат быстрых мышечных волокон |
| <i>ADRA2A</i> | Ген альфа-адренорецептора, тип 2A | Опосредует действие нейротрансмиттеров |
| <i>ADRB2</i> | Ген бета-адренорецептора, тип 2 | Участвует в передаче сигналов эндогенных катехоламинов, регулирует жировой обмен |
| <i>AMPD1</i> | Ген аденозин-монофосфат-дезаминазы 1 | Катализирует реакцию дезаминирования АМФ в инозинмонофосфат в скелетных мышцах |
| <i>AR</i> | Ген рецептора андрогена | Активирует экспрессию генов, отвечающих на действие андрогенов, регулирует уровень тестостерона, объем скелетных мышц |
| <i>AVPR1</i> | Ген рецептора аргинин-вазопрессина, тип 1a | Опосредует сигналы аргинина-вазопрессина, отвечает за важные функции головного мозга, связанные с эмоциями, творчеством, темпераментом, поведением в обществе и др. |
| <i>BDKRB2</i> | Ген рецептора брадикинина, тип B2 | Опосредует действие брадикинина – сосудорасширяющего фактора |
| <i>CNB</i> | Ген кальциневрина B | Дефосфорилирует транскрипционные факторы семейства NFAT, что приводит к активации экспрессии генов, участвующих в гипертрофическом ответе |
| <i>FABP2</i> | Ген белка, связывающего жирные кислоты, тип 2 | Участвует в абсорбции и транспорте жирных кислот |
| <i>HIF1A</i> | Ген фактора, индуцируемого гипоксией 1A | Запускает экспрессию генов, повышающих адаптацию организма в условиях гипоксии |

| | | |
|---------------|---|---|
| | | (гликолиз, рост сосудов и др.) |
| <i>EPAS1</i> | Ген эндотелиального PAS-домена, белок 1 (он же <i>HIF2A</i>) | Запускает экспрессию генов, повышающих адаптацию организма в условиях гипоксии (гликолиз, рост сосудов и др.) |
| <i>EPOR</i> | Ген рецептора эритропоэтина | Опосредует действие эритропоэтина |
| <i>MB</i> | Ген миоглобина | Кислород-связывающий белок скелетных мышц и миокарда |
| <i>MYF6</i> | Ген миогенного фактора 6 | Отвечает за окончательную дифференцировку мышечных волокон, слияние миофибрилл |
| <i>NFATC4</i> | Ген ядерного фактора активированных Т-клеток | Регуляция экспрессии множества генов, вовлеченных в аэробный метаболизм и мышечное сокращение |
| <i>NOS3</i> | Ген NO-синтазы 3 | Участвует в синтезе оксида азота эндотелиальными клетками, вызывает сосудорасширяющий эффект |
| <i>PGC1A</i> | Ген коактиватора PPAR γ , тип 1A | Коактивирует действие ряда транскрипционных факторов, регулирует митохондриальный биогенез и обмен веществ |
| <i>PGC1B</i> | Ген коактиватора PPAR γ , тип 1B | Коактивирует действие ряда транскрипционных факторов, регулирует митохондриальный биогенез и обмен веществ |
| <i>PPARA</i> | Ген альфа-рецептора, активированного пролифераторами пероксисом | Регулирует активность генов, отвечающих за обмен углеводов и жиров |
| <i>PPARD</i> | Ген дельта-рецептора, активированного III | Регулирует активность генов, отвечающих за обмен углеводов и жиров |
| <i>PPARG</i> | Ген гамма-рецептора, активированного III | Регулирует активность генов, отвечающих за обмен углеводов и жиров |
| <i>SERT</i> | Ген переносчика серотонина | Транспортирует серотонин – нейромедиатор, регулирующий сложные поведенческие реакции |
| <i>SLC9A9</i> | Ген натрий-водородного ионита, семейство 9, член 9 | Участвует в обмене натрия и водорода в мембранах клеток структур головного мозга, мышц и миокарда |
| <i>TFAM</i> | Ген митохондриального транскрипционного фактора А | Активирует транскрипцию митохондриальных генов и репликацию митохондриальной ДНК |
| <i>UCP1</i> | Ген разобщающего белка 1 | Участвует в разобщении дыхания и окислительного фосфорилирования |
| <i>UCP2</i> | Ген разобщающего белка 2 | Участвует в разобщении дыхания и окислительного фосфорилирования |
| <i>UCP3</i> | Ген разобщающего белка 3 | Участвует в разобщении дыхания и окислительного фосфорилирования, транспорте жирных кислот |
| <i>VEGF</i> | Ген фактора роста эндотелия сосудов | Увеличивает проницаемость сосудов, количество кровеносных и лимфатических сосудов |

Среди крупнейших международных исследовательских центров, занимающихся вопросами молекулярной генетики спорта следует выделить: 1) Международный центр по изучению феномена эфиопских и кенийских стайеров, а также нигерийских спринтеров (International Centre for East African Running Science), объединяющий лаборатории Великобритании (Institute of Biomedical and Life Sciences, Glasgow University), Эфиопии (Kotebe College) и Кении (Kenya)

University), руководитель: Yannis P. Pitsiladis; 2) Лаборатории США (Human Genomics Laboratory, Pennington Biomedical Research Center), Германии (Department of Preventive and Rehabilitative Sports Medicine, Technical University) и Финляндии (Kuopio Research Institute of Exercise Medicine, University of Kuopio), работающие над проектом «Genathlete Study», в котором участвуют 316 элитных стайеров и 299 лиц контрольной группы, руководители: Claude Bouchard и Bernd Wolfarth; 3) Британский центр сердечно-сосудистой генетики (Institute for Human Health and Performance and Centre for Cardiovascular Genetics, University College London), руководитель: Hugh Montgomery; 4) Австралийская группа нейромышечной генетики (Institute for Neuromuscular Research, Children's Hospital at Westmead, руководитель: Kathryn North; 5) Американская группа по изучению молекулярных аспектов силовой тренировки (Department of Kinesiology, University of Maryland, College Park), руководитель: Stephen Roth; 6) Испанский центр по изучению генетики циклических видов спорта (European University of Madrid), руководитель: Alejandro Lucia; 7) Манчестерский центр по изучению молекулярных аспектов силовой тренировки, Великобритания (Institute for Biophysical and Clinical Research into Human Movement, Department of Exercise and Sport Science, Manchester Metropolitan University), руководитель: Alun Williams; 8) Южноафриканский центр по изучению генетических аспектов сверхвыносливости (генетика триатлона «Железный человек») (Research Unit for Exercise Science and Sports Medicine of the Medical Research Council of South Africa and Department of Human Biology, University of Cape Town), руководитель: Malcolm Collins; 9) Нидерландский центр по изучению генетики близнецов в спорте (Department of Biological Psychology, Vrije Universiteit Amsterdam), руководитель: Marleen de Moor.

Не первый год возникает вопрос о том, сколько же генов и их полиморфизмов детерминируют предрасположенность к различным видам спорта; с другой стороны, практики интересуются, сколько необходимо проанализировать генов, для того чтобы с высокой долей вероятности определить генетический потенциал ребенка к спорту. Согласно математической модели, разработанной Yang и соавт., на 50% какой-либо комплексный признак может зависеть от 20 полиморфизмов генов с умеренным эффектом и частотой редких аллелей не меньше 25%; с уменьшением же частоты редких аллелей и их функциональной значимости, количество необходимых для анализа генов может дойти до 1000 и более [66]. На самом же деле решение этой проблемы не выглядит настолько упрощенным и зависит от множества аспектов. Так, например, установлено, что физические нагрузки изменяют экспрессию 573 генов в мышцах бедра человека [46]. Однако проявление аэробной выносливости связано не только с активностью генов, экспрессирующихся в рабочих группах мышц, но и в диафрагме, миокарде, печени, кроветворной системе, головном мозге и др.

Значимые полиморфизмы в любых генах, вовлеченных в процессы адаптации организма к физическим нагрузкам, безусловно, могут повлиять на генетический потенциал индивида. Можно

предположить, что чем больше сигнальных путей (и, соответственно, систем полигенов) вовлечено в определенную мышечную деятельность или некоторый признак, который является важным для спорта (например, длина тела в баскетболе), тем больше полиморфизмов генов определяют индивидуальные различия в степени развития фенотипа. В связи с этим становится очевидным, что чем выше наследуемость какого-либо признака, тем меньше генов (и полиморфизмов) его определяют. Соответственно, мы предполагаем, что такие фенотипы с высокой степенью наследуемости, как взрывная сила, состав мышечных волокон, продольные размеры тела, гибкость и др. детерминированы ограниченным числом генов и их полиморфизмов; и наоборот: вес тела, аэробная выносливость, ловкость и др. фенотипы, легко изменяющиеся под воздействием внешних стимулов (с наименьшей степенью наследуемости и высокой степенью тренируемости), обусловлены взаимодействием высокого числа генов и их вариаций. Разный прогресс в обнаружении аллелей выносливости (большое количество) и аллелей быстроты/силы (ограниченное количество) в некоторой степени отражает этот феномен (см. табл. 1 и 2).

Таблица 4.

Результаты ассоциативных исследований, проведенных учеными СПбНИИФК.

| <i>Аллели</i> | Исследование «случай-контроль» (в какой группе* спортсменов данный аллель преобладает по сравнению с контрольной группой)** | Исследование «аллель-фенотип» (с какими признаками ассоциируется данный аллель у спортсменов)** |
|-------------------|---|---|
| <i>ACE I</i> | I, II и IV группы | высокие аэробные возможности |
| <i>ACE D</i> | V группа | высокие скоростные и силовые показатели |
| <i>ACTN3 R</i> | V группа | высокие скоростные и силовые показатели |
| <i>ACTN3 X</i> | контрольная группа (XX генотип) | высокие аэробные возможности |
| <i>AMPD1 C</i> | I-V группы | высокие силовые показатели |
| <i>AR ≥22</i> | V группа | высокие силовые показатели |
| <i>BDKRB2 -9</i> | I и II группы | нет значимых результатов |
| <i>CNB I</i> | I-III группы | высокие аэробные возможности |
| <i>HIF1A Pro</i> | нет значимых результатов | высокие аэробные возможности |
| <i>HIF1A Ser</i> | штангисты | нет значимых результатов |
| <i>MYF6 C</i> | V группа | высокие силовые показатели |
| <i>MYF6 T</i> | I-III группы | высокие аэробные возможности |
| <i>NFATC4 Gly</i> | I-III и V группы | высокие аэробные возможности |
| <i>NOS3 5</i> | нет значимых результатов | высокие аэробные возможности |
| <i>PGC1A Gly</i> | I-IV группы | высокие аэробные возможности |
| <i>PGC1A Ser</i> | футболисты | высокие скоростные и силовые показатели |
| <i>PGC1B Pro</i> | I, II, IV и V группы | высокие аэробные возможности |
| <i>PPARA G</i> | I-III группы | высокие аэробные возможности |
| <i>PPARA C</i> | IV и V группы | высокие скоростные и силовые показатели |
| <i>PPARD C</i> | I-IV группы | нет значимых результатов |
| <i>PPARG Ala</i> | V группа | высокие силовые показатели |
| <i>TFAM Thr</i> | I, II и IV группы | высокие аэробные возможности |
| <i>UCP2 Ala</i> | нет значимых результатов | высокие силовые показатели |
| <i>UCP2 Val</i> | I-IV группы | высокие аэробные возможности |

| | | |
|-------------------|-------------|------------------------------|
| <i>UCP3 T</i> | I-IV группы | высокие аэробные возможности |
| <i>VEGF 634C</i> | I-V группы | высокие аэробные возможности |
| <i>VEGF 2578C</i> | штангисты | высокие аэробные возможности |

**Примечание 1: I группа (циклические виды с преимущественным проявлением выносливости умеренной мощности; время выполнения упражнения – более 30 минут); II группа (циклические виды с преимущественным проявлением выносливости большой мощности; время выполнения упражнения – 5-30 минут); III группа (циклические виды с проявлением быстроты и выносливости; субмаксимальная мощность; время выполнения упражнения – 45 сек – 3-5 минут); IV группа (ациклические виды с проявлением быстроты, силы, выносливости, ловкости и гибкости; переменная мощность); V группа (циклические и ациклические виды с преимущественным проявлением быстроты и силы; максимальная мощность).

**Примечание 2: литературные ссылки приведены в таблицах 1 и 2.

Вполне логично, что для каждого вида спорта (и специализации в отдельном виде спорта) следует определить оптимальный для прогноза набор генетических маркеров. По крайней мере, в последнее время появились сообщения о том, какие сочетания аллелей генов определяют предрасположенность к занятиям футболом, плаванием, академической греблей и т.д. [3, 5, 7, 9, 21, 30].

Внедрение новейших ДНК-технологий в практику спортивной науки способно решить многие обозначенные выше проблемы. Так, себестоимость анализа одного локуса ДНК с помощью ПЦР в реальном времени (RT-PCR) в несколько раз меньше затрат, необходимых для проведения обычной ПЦР и рестриктоного анализа (PCR-RFLP). Сравнительно недавно крупнейшие исследовательские центры и международные научные консорциумы начали использовать высокопроизводительное генотипирование на ДНК-микрочиповой платформе фирмы «Affymetrix». Преимущество микрочипов «Affymetrix» в том, что на их платформах небольших размеров расположены сотни тысяч ячеек, которые содержат специфические олигонуклеотиды для детекции отдельных полиморфизмов генов. Такая технология снижает в тысячи раз, как длительность анализа, так и себестоимость по сравнению с обычной ПЦР. Можно предположить, что с применением этих технологий, молекулярная генетика спорта в дальнейшем получит стремительное развитие, будет выявлено большинство значимых для спорта полиморфизмов генов и будут разработаны диагностические комплексы («спортивные» микрочипы) для определения наследственной предрасположенности к занятиям отдельными видами спорта.

Заключение

Таким образом, анализ литературных данных показал, что, несмотря на ограниченное количество исследовательских центров, занимающихся вопросами выявления молекулярных механизмов, определяющих спортивные способности, молекулярная генетика спорта за последние

3 года значительно продвинулась вперед и к настоящему моменту уже известны полиморфизмы 29 генов, ассоциированных со спортивной деятельностью. Следует отметить, что в этом прогрессе немаловажна заслуга российских ученых, которые значительно расширили спектр изучаемых у спортсменов генов за счет анализа полиморфизма генов-регуляторов.

Литература

1. Астратенкова И.В. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и физическая активность // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов. Сб. науч. тр. – СПб. – 2006. – С.45-57.
2. Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Комкова А.И., Можайская И.А., Федотовская О.Н, Rogozkin В.А. Анализ комбинаций генетических маркеров мышечной деятельности // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов. Сб. науч. тр. – СПб. – 2006. – С.95-102.
3. Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Попов Д.В., Миссина С.С., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Значение молекулярно-генетического тестирования в прогнозе аэробных и анаэробных возможностей у спортсменов // IV Всероссийская с международным участием школа-конференция по физиологии мышц и мышечной деятельности «Инновационные направления в физиологии двигательной системы и мышечной деятельности». – Москва, 31 января – 3 февраля 2007 г. – М., 2007. – С.113-114.
4. Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Rogozkin В.А. Ассоциация полиморфизма гена *PPARD* с физической деятельностью человека // Молекулярная биология. – 2007. – Т.41. – №5. – С.852-857.
5. Ахметов И.И., Дружевская А.М., Хакимуллина А.М., Можайская И.А., Rogozkin В.А. Генетические маркеры предрасположенности к занятиям футболом // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2007. – №.11(33). – С.5-10.
6. Ахметов И.И., Можайская И.А., Любаева Е.В., Астратенкова И.В., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Ассоциация полиморфизма гена *PPARG* с предрасположенностью к развитию скоростно-силовых качеств // Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. Вып. №3. Сб. статей. - М., 2007. – С.22-28.
7. Ахметов И.И., Можайская И.А., Петряев А.В., Шихова Ю.В., Rogozkin В.А. Молекулярно-генетические маркеры ранней диагностики предрасположенности к занятиям плаванием // Под ред. Петряева А.В. - СПб: «Плавин». – 2007. – С.110-115.
8. Ахметов И.И., Нетреба А.И., Попов Д.В., Астратенкова И.В., Глотов А.С., Глотов О.С., Дружевская А.М., Асеев М.В., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Выявление генетических факторов, детерминирующих индивидуальные различия в приросте мышечной силы и массы в ответ на силовые упражнения // Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. Вып. №3. Сб. статей. - М., 2007. – С.13-21.
9. Ахметов И.И., Попов Д.В., Можайская И.А., Миссина С.С., Астратенкова И.В., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Ассоциация полиморфизмов генов-регуляторов с аэробной и анаэробной работоспособностью спортсменов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т.93 - №.8 – С.837-843.
10. Дружевская А.М., Любаева Е.В., Нетреба А.И., Попов Д.В. Ассоциация полиморфизма гена *ACTN3* с физической деятельностью и гипертрофией скелетных мышц при силовой тренировке // Сб. науч. тр. СПбНИИФК – СПб., 2006. – С.206-211.
11. Кочергина А.А., Ахметов И.И. Оптимизация тренировочного процесса юных лыжников с учетом их генетической предрасположенности // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 2006. - №1. – С.35-36.

12. Rogozkin V.A., Astratenkova I.V., Druzhetskaya A.M., Fedotovskaya O.N. Genes-markers of predisposition to speed-strength types of sport // *Theory and practice of physical culture*. - 2005. - №1. - С.2-4.
13. Rogozkin V.A., Nazarov I.B., Kazakov V.I. Genetic markers of physical work capacity of a person // *Theory and practice of physical culture*. - 2000. - №12. - С.34-36.
14. Rogozkin V.A., Nazarov I.B., Kazakov V.I., Tomilin N.V. Possibilities of genetic selection of athletes: reality and perspectives // *Vestnik sportivnoy meditsiny*. - 1999. - №3. - С.52.
15. Fedotovskaya O.N. Influence of C34T polymorphism in the gene of AMP deaminase (*AMPDI*) on physical work capacity of a person // *Genetic, psychophysical and pedagogical technologies of preparation of athletes*. Sb. науч. тр. - СПб. - 2006. - С.74-80.
16. Hakimullina A.M., Ahmetov I.I., Popov D.V., Missina S.S. Polymorphism of the gene *VEGF*, as a marker of predisposition to development of aerobic endurance // *All-Russian medical-biological scientific conference of young scientists «Fundamental science and clinical medicine»*. - Saint-Petersburg, 20-21 April 2007. - СПб, 2007. - С.479-480.
17. Shikova Yu.V., Ahmetov I.I., Astratenkova I.V. Analysis of polymorphism of the gene of androgen receptor in athletes // *Innovations in science, education and production: Proceedings of SPbGUT № 497*, СПб. - 2006. - С.138-142.
18. Shikova Yu.V., Ahmetov I.I., Astratenkova I.V., Popov D.V., Missina S.S., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A. Polymorphism of the gene *CNB* and physical work capacity of athletes // *IV All-Russian with international participation school-conference on physiology of muscles and muscle activity «Innovative directions in physiology of the motor system and muscle activity»*. - Moscow, 31 January - 3 February 2007. - М., 2007. - С.128-129.
19. Shneyder O.V. Genetic determination of structure and function of the cardiovascular system in patients with hypertensive disease and athletes: diss. ... cand. med. sci. // *ВМедА*. - СПб., 2003.
20. Ahmetov I., Dondukovskaya R., Ryabinkova E., Topanova A., Druzhetskaya A., Mozhayskaya I., Khalchitskiy S., Shikhova J., Nazarenko A., Astratenkova I. Association of gene variants with power performance and muscle size in bodybuilders and fitness athletes // *The 5th International Conference on Strength Training*, 18-21 Oct. 2006, Odense, Denmark. - Book of abs. - 2006. - E07.
21. Ahmetov I.I., Astratenkova I.V., Druzhetskaya A.M., Rogozkin V.A. Combinatorial genetic analysis of physical performance in athletes // *Eur J Hum Genet. Supp. 1*. - 2007. - V.15. - P.301.
22. Ahmetov I.I., Mozhayskaya I.A., Flavell D.M., Astratenkova I.V., Komkova A.I., Lyubaeva E.V., Tarakin P.P., Shenkman B.S., Vdovina A.B., Ntreba A.I., Popov D.V., Vinogradova O.L., Montgomery H.E., Rogozkin V.A. PPAR α gene variation and physical performance in Russian athletes // *Eur J Appl Physiol*. - 2006. - V.97(1). - P.103-108.
23. Ahmetov I.I., Popov D.V., Astratenkova I.V., Mozhayskaya I.A., Hakimullina A.M., Shikhova J.V., Missina S.S., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A. The role of gene variants in determination of individual differences in aerobic performance // *12th Ann. Cong. ECSS*, July 11-14, 2007, Jyväskylä, Finland. - Book of Abs. - 2007. - P.357.
24. Alvarez R., Terrados N., Ortolano R., Iglesias-Cubero G., Reguero J.R., Batalla A., Cortina A., Fernández-García B., Rodríguez C., Braga S., Alvarez V., Coto E. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance // *Eur J Appl Physiol*. - 2000. - V.82(1-2). - P.117-20.
25. Amir O., Amir R., Yamin C., Attias E., Eynon N., Sagiv M., Sagiv M., Meckel Y. The *ACE* deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes // *Experim Physiol*. - 13 July, 2007. - 10.1113/expphysiol.2007.038711.
26. Bachner-Melman R., Dina C., Zohar A.H., Constantini N., Lerer E., Hoch S., Sella S., Nemanov L., Gritsenko I., Lichtenberg P., Granot R., Ebstein R.P. AVPR1a and SLC6A4 Gene Polymorphisms Are Associated with Creative Dance Performance // *PLoS Genet*. - 2005. - V.1(3). - E.42.

27. Castro M.G., Terrados N., Reguero J.R., Alvarez V., Coto E. Mitochondrial haplogroup T is negatively associated with the status of elite endurance athlete // *Mitochondrion*. – 2007. – V.7(5). – P.354-7.
28. Collins M., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., Mokone G.G., Hudson D.E., Anastasiades L., Noakes T.D. The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2004. – V.36. – P.1314–1320.
29. De Moor M.H., Spector T.D., Cherkas L.F., Falchi M., Hottenga J.J., Boomsma D.I., De Geus E.J. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs // *Twin Res Hum Genet.* – 2007. – V.10(6). – P.812-20.
30. Druzhevskaya A.M., Ahmetov I.I., Popov D.V., Astratenkova I.V., Missina S.S., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A. Application of genetic markers for prognosis of physical performance of athletes // *Eur J Hum Genet. Supp.1.* – 2007. – V.15. – P.270.
31. Druzhevskaya A.M., Ahmetov I.I., Ryabinkova E.K., Dondukovskaya R.R., Topanova A.A., Mozhayskaya I.A., Astratenkova I.V., Nazarenko A.Y. Association of MYF6 and PGC1A gene variants with power performance and muscle size in bodybuilders // 12th Ann. Congress ECSS, July 11-14, 2007, Jyväskylä, Finland. – Book of Abs. - 2007. - P.355-356.
32. Druzhevskaya A.M., Popov D.V., Lyubaeva E.V., Missina S.S., Astratenkova I.V., Vinogradova O.L., Ahmetov I.I. MYF6 (myogenic factor 6) gene variation in athletes // 12th Ann. Cong. ECSS, July 11-14, 2007, Jyväskylä, Finland. – Book of Abs. – 2007. – P.85-86.
33. Gayagay G., Yu B., Hambly B., Boston T., Hahn A., Celermajer D.S., Trent R.J. Elite endurance athletes and the ACE I allele - The role of genes in athletic performance // *Hum. Genet.* – 1998. – V.103. – P.48-50.
34. Gerstein M.B., Bruce C., Rozowsky J.S., Zheng D., Du J., Korbel J.O., Emanuelsson O., Zhang Z.D., Weissman S., Snyder M. What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition // *Genome Research.* – 2007. – V.17. – P.669-681.
35. Henderson J., Withford-Cave J.M., Duffy D.L. Cole S.J., Sawyer N.A., Gulbin J.P., Hahn A., Trent R.J., Yu B. The EPAS1 gene influences the aerobic-anaerobic contribution in elite endurance athletes // *Human Genetics.* – 2005. – V.118(3-4). – P.416-423.
36. Hruskovicová H., Dzurenková D., Selingerová M., Bohus B., Timkanicová B., Kovács L. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in long distance runners // *J Sports Med Phys Fitness.* – 2006. – V.46(3). – P.509-13.
37. Lucia A., Gomez-Gallego F., Barroso I., Rabadan M., Bandres F., San Juan A.F., Chicharro J.L., Ekelund U., Brage S., Earnest C.P., Wareham N.J., Franks P.W. PPARGC1A genotype (Gly482Ser) predicts exceptional endurance capacity in European men // *J Appl Physiol.* – 2005. – V.99(1). – P.344-348.
38. Lucia A., Gómez-Gallego F., Chicharro J.L., Hoyos J., Celaya K., Córdova A., Villa G., Alonso J.M., Barriopedro M., Pérez M., Earnest C.P. Is there an association between ACE and CKMM polymorphisms and cycling performance status during 3-week races? *Int J Sports Med.* – 2005. – V.26(6). – P.442-7.
39. Montgomery H.E., Marshall R., Hemingway H., Myerson S., Clarkson P., Dollery C., Hayward M., Holliman D.E., Jubb M., World M., Thomas E.L., Brynes A.E., Saeed N., Barnard M., Bell J.D., Prasad K., Rayson M., Talmud P.J., Humphries S.E. Human gene for physical performance // *Nature.* – 1998. – V.393. – P.221-222.
40. Moore G.E., Shuldiner A.R., Zmuda J.M., Ferrell R.E., McCole S.D., Hagberg J.M. Obesity gene variant and elite endurance performance // *Metabolism.* – 2001. – V.50(12). – P.1391-2.
41. Moran C.N., Scott R.A., Adams S.M., Warrington S.J., Jobling M.A., Wilson R.H., Goodwin W.H., Georgiades E., Wolde B., Pitsiladis Y.P. Y chromosome haplogroups of elite Ethiopian endurance runners // *Hum Genet.* – 2004. – V.115(6). – P.492-497.
42. Myerson S., Hemingway H., Budget R., Martin J., Humphries S., Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance // *J Appl Physiol.* – 1999. – V.87. - P.1313-1316.

43. Nazarov I.B., Woods D.R., Montgomery H.E., Shneider O.V., Kazakov V.I., Tomilin N.V., Rogozkin V.A. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes // *Eur J Hum Genet.* – 2001. – V.9. – P.797-801.
44. Niemi A-K., Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes // *Eur J Hum Genet.* – 2005. – V.13. – P.965–969.
45. Papadimitriou I.D., Papadopoulos C., Kouvatsi A., Triantaphyllidis C. The ACTN3 Gene in Elite Greek Track and Field Athletes // *Int J Sports Med.* – 18 Sep, 2007. – 10.1055/s-2007-965339.
46. Radom-Aizik S., Kaminski N., Hayek S., Halkin H., Cooper D.M., Ben-Dov I. Effects of exercise training on quadriceps muscle gene expression in chronic obstructive pulmonary disease // *J Appl Physiol.* – 2007. – V.102(5). – P.1976-84.
47. Rankinen T., Bray M.S., Hagberg J.M., Perusse L., Roth S.M., Wolfarth B., Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2005 update. *Med Sci Sports Exerc.* – 2006. – V.38(11). – P.1863-1888.
48. Roth S.M., Walsh S., Liu D., Metter E.J., Ferrucci L., Hurley B.F. The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes // *Eur J Hum Genet.* - 28 November, 2007. – 10.1038/sj.ejhg.5201964.
49. Rubio J.C., Martin M.A., Rabadan M., Gomez-Gallego F., San Juan A.F., Alonso J.M., Chicharro J.L., Perez M., Arenas J., Lucia A. Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world-class endurance athletes: does this mutation impair performance? // *J Appl Physiol.* – 2005. – V.98(6). - P.2108-12.
50. Santiago C., González-Freire M., Serratos L., Morate F.J., Meyer T., Gómez-Gallego F., Lucia A. ACTN3 genotype in professional soccer players // *Br J Sports Med.* – 2008. – V.42(1). – P.71-3.
51. Saunders C.J., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., Anastassiades L.C., Noakes T.D. Collins M. The bradykinin b2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons // *Human Molecular Genetics.* – 2006. – V.15(6). – P.979–987.
52. Scanavini D., Bernardi F., Castoldi E., Conconi F., Mazzoni G. Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes // *Eur J Hum Genet.* – 2002. – V.10. – P.576–577.
53. Scott R.A., Wilson R.H., Goodwin W., Onywera V., Boit M., Pitsiladis Y. Mitochondrial DNA lineages and haplotype diversity of elite kenyan athletes // *Med Sci Sports Exerc. Suppl.* – 2006. – V.38(5). – S.47-S48.
54. Shikhova J.V., Ahmetov I.I., Lyubaeva E.V., Astratenkova I.V., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A. NFATC4 gene variation is associated with muscle fiber composition of athletes // *Eur J Hum Genet. Suppl.* 1. - 2007. – V.15. – P.264-265.
55. The ENCODE Project Consortium. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project // *Nature.* – 2007. – V.447. – P.799-816.
56. Turgut G., Turgut S., Genc O., Atalay A., Atalay E.O. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Turkish athletes and sedentary controls // *Acta Medica (Hradec Kralove).* – 2004. – V.47. – P.133-136.
57. Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P.T.E., Day S.H., Hawe E., Payne J.R., Myerson S.G., World M., Budgett R., Humphries S.E., Montgomery H.E. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance // *J Appl Physiol.* – 2004. – V.96. – P.938–942.
58. Wolfarth B. Genetische Polymorphismen bei hochtrainierten Ausdauerathleten – die Genathlete-Studie // *Deutsche zeitschrift fur sportmedizin.* - 2002. – V.53(12). - P.338-344.
59. Wolfarth B., Rankinen T., Mühlbauer S., Ducke M., Rauramaa R., Boulay M.R., Pérusse L., Bouchard C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and elite endurance athlete status: the Genathlete study // *Scand J Med Sci Sports.* – 7 Dec, 2007. – 10.1111/j.1600-0838.2007.00717.x
60. Wolfarth B., Rankinen T., Mühlbauer S., Scherr J., Boulay M.R., Pérusse L., Rauramaa R., Bouchard C. Association between a beta2-adrenergic receptor polymorphism and elite endurance performance // *Metabolism.* – 2007. – V.56(12). – P.1649-51.

61. Wolfarth B., Rivera M.A., Oppert J.M., Boulay M.R., Dionne F.T., Chagnon M., Gagnon J., Chagnon Y., Perusse L., Keul J., Bouchard C. A polymorphism in the alpha2-adrenoceptor gene and endurance athlete status // *Med Sci Sports Exerc.* – 2000. – V.32. – P.1709-1712.
62. Wolfarth B., Simoneau J.A., Jakob E., Boulay M.R., Chagnon Y.C., Perusse L., Dionne F.T., Gagnon J., Keul J., Bouchard C. Association between a tetranucleotide (GGAA)_n repeat in the erythropoietin receptor gene and endurance performance // *Med Sci Sports Exerc. Suppl.* – 1997. – V.29(51). – P.296.
63. Woods D., Hickman M., Jamshidi Y., Brull D., Vassiliou V., Jones A., Humphries S., Montgomery H. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism // *Hum. Genet.* – 2001. – V.108. – P.230-232.
64. Wu J., Hu Y., Liu G, Zhou D.Q. SNP A79G in the second exon of the myoglobin gene in elite long distance runners // *Br J Sports Med.* – 2005. – V.39. – P.781-782.
65. Yang N., MacArthur D.G., Gulbin J.P., Hahn A.G., Beggs A.H., Easteal S., North K. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance // *Am J Hum Genet.* - 2003. – V.73(3). – P.627-31.
66. Yang Q., Khoury M.J., Friedman J., Little J., Flanders W.D. How many genes underlie the occurrence of common complex diseases in the population? // *Int J Epidemiol.* – 2005. – V.34(5). – P.1129-37.