

УДК 577.21:[612.2:796.017.2](045)

Е. Л. Бахчеван, аспирант,
С. В. Чеботарь, д.б.н., заведующий кафедры
Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова,
кафедра генетики и молекулярной биологии,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина, e-mail: r4t@list.ru

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ У СПОРТСМЕНОВ

Систематизированы данные о генах, кодирующих белки и транскрипционные факторы, участвующие в реакциях организма человека в ответ на гипоксию. Приведены наиболее информативные молекулярно-генетические маркеры, которые помогают дифференцировать различные уровни адаптации человека к гипоксии. Обсуждается возможность перспективы использования молекулярно-генетических маркеров адаптации к гипоксии в профессиональном отборе будущих спортсменов.

Ключевые слова: гипоксия, адаптация, спортсмены, молекулярно-генетические маркеры.

Как известно, гипоксия – это состояние организма, при котором наблюдается понижение содержания кислорода в организме или отдельных органах и тканях. Динамика формирования структурных и функциональных сдвигов в различных органах и тканях при гипоксии определяются в значительной мере темпами её развития, характером этиологических факторов, инициирующих гипоксию, и особенностями компенсаторно-приспособительных реакций в том или ином органе [14, 27]. Независимо от причин, вызывающих гипоксию, она оказывает выраженное влияние на протекание метаболических и физиологических процессов в организме, определяющих состояние здоровья и работоспособность человека.

Большое внимание специалистов спортивной медицины привлекает изучение влияния гипоксии на организм спортсмена. Периодически возникающая гипоксия в той или иной степени обычна для многих форм спортивной деятельности [14, 27, 33]. При этом величина физиологических изменений в организме зависит от интенсивности и продолжительности нагрузки. При выполнении физических упражнений часто возникают различные по своей напряжённости гипоксические состояния как результат несоответствия между резко возросшими энергетическими потребностями организма и возможностями их удовлетворения.

В настоящее время спортивные врачи считают, что высоких результатов может достичь лишь талантливый человек, обладающий определённым комплексом генетических предпосылок к тому или иному виду спорта [2, 22, 30, 41].

Установлено, что наиболее тренируемыми физическими качествами являются общая выносливость и координация, а наименее тренируемыми – скорость и гибкость. Это означает, что последние два качества в большей степени зависят от генетического влияния, чем от средовых факторов. Показатели скорости в процессе многолетней тренировки увеличиваются в 1,5–2, сила – 1,5–4, в то время как выносливость – в десятки раз, за счёт выработки широкого спектра адаптационных механизмов [8, 11].

Ряд исследований демонстрирует возможность использования генетических маркеров, отвечающих за адаптацию к гипоксии [1, 4, 11, 14, 27,].

Цель работы – рассмотреть современные подходы к молекулярно-генетическому маркированию повышенной адаптационной способности к гипоксии, определить основные проблемы и перспективы исследований в данной области.

Основной задачей данного обзора является характеристика наиболее информативных генетических маркеров адаптации к гипоксии для отбора генотипов, потенциально предрасположенных к занятиям спортом.

Результаты исследования и обсуждение

Недостаток кислорода в тканях приводит, прежде всего, к дефициту макроэргических соединений, образуемых в сопряжённых с окислительно-восстановительными процессами реакциях фосфорилирования на внутренней мембране митохондрий [31, 38, 44]. При этом основным энергетическим субстратом для нервной системы, а также для клеток других органов и тканей является глюкоза. Между тем, при нормальной оксигенации миокарда основным источником его энергетического обеспечения являются высшие жирные кислоты. Так при окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты образуется 130 М АТФ [21, 31]. В условиях ишемии миокарда изменяется характер энергетического обеспечения: основным энергетическим субстратом становится лактат. Это приводит к значительному снижению энергообеспечения миокарда. Так, в процессе анаэробных гликолитических реакций энергетический выход на 1 молекулу глюкозы составляет 2 М АТФ [47, 52]. В то же время известно, что на каждую молекулу глюкозы, претерпевающую полное окисление до CO_2 и воды в миокарде, печени, почках, то есть в органах, где функционирует малатаспартатная челночная система, образуется максимум 38 М АТФ [53].

Согласно экспериментальным данным [27] гипоксия (подострая) приводит к существенному снижению энергетического потенциала организма. Практически параллельно снижается содержание общих макроэргических фосфатов, уменьшается активность пируватдегидрогеназы в органах [28, 29]. Было показано [31], что независимо от характера этиологических факторов и механизмов развития гипоксии, наиболее ранними нарушениями оксигенации тканей явля-

ются сдвиги их энергетического обеспечения и связанные с ними нарушения углеводного, жирового и белкового метаболизма [53].

Известно, что нормальное функционирование тканей у млекопитающих зависит от адекватного снабжения тканей кислородом. Среди различных видов гипоксий различают субстратные (недостаточное поступление в митохондрии аминокислот, глюкозы, жирных кислот и кислорода), ферментные (связанные с нарушением структуры и функции ферментных систем тканевого дыхания), а также токсические [48, 50]. Значительная часть экстремальных состояний организма и видов патологии приводит к развитию гипоксии или же ею обусловлены [42]. Несоответствие между снабжением кислородом и его потреблением вызывает активацию ряда специфических адаптационных механизмов, в которых задействованы транскрипционные факторы (HIF-1, HIF-2, HIF-3). Один из них – HIF-1A – активируется на физиологически релевантных уровнях кислорода, обеспечивая быстрый и адекватный ответ на гипоксию [53]. HIF-1A был впервые выделен из опухолевых клеток печени человека линии Hep3B. Он относится к суперсемейству белков RAS и является гетеродимером, состоящим из двух субъединиц – HIF-1A и HIF-1B [58]. Обе субъединицы содержат основные домены типа альфа-спираль-петля-спираль (*bHLH*), необходимые для процесса димеризации и связывания с ДНК. HIF-1A является универсальной субъединицей для всех белков семейства *bHLH-PAS*, в то время как субъединица HIF1B специфична только для HIF1 [60]. Экспрессия гена *HIF1A* и уровень его белкового продукта зависят от концентрации и парциального давления кислорода (pO_2) в крови – в состоянии гипоксии наблюдается повышение активности HIF1A. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), является транскрипционным, регулирующим экспрессию генов, обеспечивающих адаптацию клеток к гипоксии [61–63]. В частности эти гены контролируют процесс гликолиза (гены альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы), транспорт глюкозы (гены переносчиков глюкозы семейства *GLUT*) и ангиогенез (гены эритропоэтина (*EPO*)), ген фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*), рецептора к VEGF первого типа (*VEGFR1*) [64, 65].

Ген *HIF-1A* локализуется на 14 хромосоме (14q21-q24) в геноме человека и состоит из 15 экзонов. В нём обнаружен Pro582Ser полиморфизм, представляющий собой замену цитозина на тимин в 12-м экзоне (rs11549465 C/T), что приводит к замещению пролина на серин в 582-м положении аминокислотной последовательности белка [28, 59]. Показано, что эта редкая замена (носительство Ser-аллеля) повышает транскрипционную активность аллеля гена, стабильность белка HIF-1A и увеличивает устойчивость клеток к гипоксии (например, за счёт экспрессии генов гликолиза). По-видимому, при данной нуклеотидной замене на уровне фенотипа происходит сдвиг в сторону анаэробного обеспечения мышечной деятельности, что может снизить аэробные возможности организма [3, 8]. Косвенным доказательством данной гипотезы служат результаты трёх исследований, где были показаны ассоциации *HIF-1A*(582Ser) с низким

приростом максимального потребления кислорода (МПК) в результате тренировки у лиц в возрасте 60 и 65 лет и преобладанием «быстрых мышечных волокон» у конькобежцев многоборцев, а также связь *HIF-1A*(Pro582) с высокими значениями максимальной мощности и порога анаэробного обмена от МПК у гребцов [5, 8]. Кроме того, в рамках проекта «Genathlete study» среди элитных стайеров ($n = 316$) была обнаружена более высокая частота *HIF-1A* Pro/Pro генотипа, по сравнению с контрольной группой [8, 9]. Существенное превышение частоты встречаемости аллеля *HIF-1A* Pro/Pro выявлено у теннисистов [34, 35]. Исследованы особенности распределения аллельных вариантов полиморфизма Pro582Ser гена *HIF-1A* в группах спортсменов (191 человек), занимающихся видами спорта, с разным характером компенсационных механизмов при адаптации к гипоксии нагрузки. Показано, что аллель 582Ser гена *HIF-1A* является маркером предрасположенности к скоростно-силовым видам спорта [23]. Обнаружение этих редких полиморфизмов у элитных спортсменов свидетельствует о более высокой устойчивости их носителей к физическим нагрузкам и о важности данного маркера для отбора начинающих спортсменов [36]. При тестировании в генотипах хоккеистов была обнаружена очень высокая частота встречаемости (в 4 раза выше, чем в контроле) редкого Т-аллеля при полиморфизме 582 С/Т, который ассоциируется с повышенным уровнем HIF-1 [37]. Исходя из данных проводимых исследований [32, 33, 39], гены, экспрессия которых запускается при активации гена *HIF-1A*, можно условно разделить на следующие группы:

- 1) гены, детерминирующие факторы адаптации сердечно-сосудистой системы к гипоксии;
- 2) гены, контролирующие рост эндотелия сосудов;
- 3) гены, детерминирующие факторы адаптации к гипоксии, систему транспорта кислорода и углеводно-жировой обмен.

Недостаток кислорода при высоких физических нагрузках ведёт к повышению активности гена *HIF1A*, продукт которого, в свою очередь, запускает экспрессию гипоксия-зависимых генов – *ACE*, *eNOS3*, *PAI-1*, *BDKRB2*, *EPO*, *VEGF* и *ENDT1* [8, 10]. Последовательность праймеров к гипоксия-зависимым генам и их хромосомная локализация представлены в таблице 1 согласно [8].

Рассматривая характеристики систем, приведённые в таблице, следует отметить, что среди генов, кодирующих регуляторные белки сердечно-сосудистой системы, играющих важную роль в адаптации спортсмена к гипоксии, выделяют ген ангиотензинконвертирующего фермента (*ACE*), эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS3*), ген рецептора брадикинина (*BDKRB2*), ген эндотелина (*ENDT1*) [38]. Из вышеперечисленных генов особое внимание уделяют гену *ACE*, который кодирует ангиотензинконвертирующий фермент – протеазу, содержащую Zn^{2+} , катализирует превращение ангиотензина 1 в ангиотензин 2 (АТ-2) [24, 25, 26].

Таблица 1

Гены, вовлечённые в адаптацию к гипоксии у человека, их хромосомная локализация и праймеры, детектирующие полиморфизм

Ген (полиморфизм)	Хромосомная локализация	Прямой и обратный праймеры
<i>ACE (I/D)</i>	17q23.3	F: 5' – CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT – 3' R: 5' – CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT – 3'
<i>eNOS3 (4B/4A)</i>	7q36	F: 5' – AAGGCAGGAGACAGTGGATGGA – 3' R: 5' – CCCAGTCAATCCCTTTGGTGCTCA – 3'
<i>BDKRB2 I/D</i>	14q32.1-q32.2	F: 5' – TCTGGCTTCTGGGCTCCGAG – 3' R: 5' – AGCGGCATGGGCACTTCAGT – 3'
<i>VEGF (-634G/C)</i>	6p12	F: 5' - GTAGCAAGAGCTCCAGAGAGAAGT -3' R: 5' – TGGACGAAAAGTTTCAGTGCGACG -3'
<i>PAI-1</i>	7q21.3-22	F: 5' - CACAGAGAGAGTCTGGCCACGT - 3' R: 5' – CCAACAGAGGACTCTTGGTC - 3'
<i>HIF-1A (Pro582Ser)</i>	14q21-q24	F: 5' – GACTTTGAGTTTCACTTGT – 3' R: 5' – ACTTGCCTTTTCAGGGCTTGC – AACT-GCTT – 3'

Продукт экспрессии гена *ACE* включён в мембраны многих органов и имеет внутри- и внеклеточные области (домены) [40, 43]. Ген *ACE* находится в q23.3- локусе 17-й хромосомы и содержит 26 экзонов. В 16-м интроне встречается делеция Alu-повтора 287 п. н. Полиморфизм по данному локусу носит название инсерционно-делеционный (I/D) [6, 8]. Наличие аллеля с делецией ассоциировано с более высоким уровнем экспрессии гена *ACE* и более высокой активностью ангиотензинконвертирующего фермента [26, 49, 55]. К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма аллеля D гена *ACE* с риском развития инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии, ожирения, заболеваний почек и сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа, в том числе у спортсменов [7, 8]. *ACE* – наиболее изучаемый ген в генетике физической активности. С аллелем I гена *ACE* связывают предрасположенность человека к успешным занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости и устойчивости к гипоксии в условиях высокогорья. Однако, по мнению И. В. Астратенковой [15], вклад наблюдаемого полиморфизма по гену *ACE* в устойчивость к гипоксии не является определяющим.

Также, к генам, детерминирующим факторы адаптации сердечно-сосудистой системы к гипоксии относят ген эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS3*). В гене *eNOS3* человека (локализация: 7q36) обнаружено более 300 полиморфизмов, среди которых наибольший интерес в рамках генетики физической актив-

ности представляют: полиморфизм Glu298Asp (rs1799983 G/T) в экзоне 7; микросателлитные повторы (CA)_n в интроне 13 и 27 п. н. повторы в интроне 4 (4B/4A: 4B – 5 повторяющихся фрагментов 27 п. н., 4A – 4 повторяющихся фрагмента 27 п. н.) [8]. *eNOS3* 298Asp аллель ассоциирован с низкой активностью эндотелиальной NO-синтазы (в связи с быстрой деградацией белка), риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и высоким уровнем сердечного выброса при выполнении физических нагрузок средней интенсивности [6, 8]. Кроме того, у носителей Glu298 аллеля в большей степени снижается диастолическое артериальное давление в результате 20-недельных тренировок аэробной направленности [8]. S. J. Saunders с соавторами [67] изучал распределение генотипов по всем вышеперечисленным полиморфизмам гена *eNOS3* у элитных стайеров и в контрольной выборке. Была показана более высокая частота встречаемости наиболее распространённого аллеля (164 п. н.), содержащего (CA)_n-повтор у стайеров, по сравнению с контрольной группой. Что касается изучения 4B/4A полиморфизма гена *eNOS3* в группах российских спортсменов, то здесь наблюдаются некоторые противоречия [6, 8]. По данным исследований [16], редкий *eNOS3* 4A-аллель ассоциируется с риском развития ишемической болезни сердца, высоким артериальным давлением у индивидов, ведущих малоподвижный образ жизни, и является неблагоприятным для долгосрочной адаптации человека в условиях высокогорья [8].

Особое внимание при исследовании генетической детерминации устойчивости к гипоксии уделяют гену рецептора брадикинина (*BDKRB2*) и отмечают его важную роль в адаптации организма человека к данному фактору [8, 11, 33]. Брадикинин – это полипептид из группы кининов, образующихся при активации калликреин-кининовой системы крови. Брадикинин снижает сосудистый тонус, усиливает проницаемость капилляров, способствует сокращению гладкой мускулатуры бронхов и других органов. Он повышает ударный объём желудочков сердца, защищает клетки миокарда от ишемии, участвует в процессах репарации и обладает инсулиноподобным действием, стимулируя захват глюкозы периферическими тканями, модулирует передачу нервных импульсов в центральную и периферическую нервную систему [8, 13]. Этот полипептид опосредует своё действие через рецепторы b1 и b2 – члены суперсемейства рецепторов, сопряжённых с G-белком. Брадикининовый рецептор b2 – один из основных медиаторов эффекта брадикинина; экспрессируется в различных органах и тканях, в том числе и в эндотелии. Данный рецептор кодирует ген *BDKRB2* (локализация: 14q32.1-q32.2). В первом экзоне гена обнаружен инсерционно-делеционный полиморфизм, который является функциональным и изучается генетиками [8]. С отсутствием вставки связывают высокую экспрессию гена, а значит, более выраженный сосудорасширяющий эффект. Частота генотипа (-9/-9) по гену *BDKRB2* в европейской популяции составляет 24,4 % [8]. В группе элитных российских стайеров эта частота значительно выше – 39,1 % [8]. Кроме того, было установлено, что наличие *BDKRB2* (-9/-9)

генотипа давало преимущество элитным гребцам-байдарочникам в заезде на 1000 м во время соревнований (приплывали на 5 с раньше носителей +9/+9 генотипа) [8]. С другой стороны, *BDKRB2*+9-аллель ассоциируется с риском развития гиперплазии миокарда левого желудочка у российских спортсменов и британских рекрутов в ответ на 10-недельные физические нагрузки [8]. Предполагают, что -9-аллель гена *BDKRB2* ассоциирован с высокой физической работоспособностью [8].

К генам, детерминирующим систему транспорта кислорода, относят ген эритропоэтина (*EPO*) [11, 16, 17]. Эритропоэтин – основной регулятор эритропоэза – стимулирует образование эритроцитов из поздних клеток-предшественников и повышает выход ретикулоцитов из костного мозга. Гликопротеидный гормон – эритропоэтин – у взрослых вырабатывается, главным образом, почками. Продукция эритропоэтина зависит, главным образом, от соотношения между потребностями тканей в кислороде и его доставкой: почки и печень секретируют эритропоэтин в ответ на гипоксию [8]. В 1984 г. было впервые проведено клонирование кДНК эритропоэтина при использовании клеток почечной карциномы человека, продуцирующей эритропоэтин [26]. Ген эритропоэтина *EPO* локализован на хромосоме 07q21 и имеет длину около 3 тыс. п. н. Он состоит из 5 экзонов и 4 интронов. Ген кодирует белок, состоящий из 193 аминокислотных остатков. В 5'-фланкирующей области гена эритропоэтина человека (по крайней мере, на протяжении ближайших к кодирующей части гена 565 п. н.) не выявлено никаких промоторных элементов типа ТАТА-бокса, ССААТ-бокса и консенсусной последовательности в районе 100 п. н., которые характерны для многих эукариотических генов [66]. При сравнительном анализе последовательностей генов эритропоэтина человека и мыши было показано, что эти гены высоко консервативны в кодирующей части и определяют 80 % гомологии на уровне аминокислотной последовательности, однако длина и последовательность интронов не являются консервативными [66]. Исключение составляет первый интрон, который умеренно консервативен у всех видов, как по длине, так и по нуклеотидной последовательности [66]. Этот факт позволяет предположить, что первый интрон гена эритропоэтина содержит последовательности, участвующие в регуляции экспрессии гена. Небольшие консервативные участки выявлены и в 5'-фланкирующей области гена [66]. До тех пор, пока не нарушена оксигенация тканей, концентрация эритропоэтина, так же, как и объём циркулирующих эритроцитов, остаётся постоянной.

В условиях гипоксии количество циркулирующего в плазме эритропоэтина возрастает примерно в 1 000 раз и достигает 5–30 ед./мл [8]. В ответ на снижение кислорода фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1a), активирует выработку эритропоэтина. Стимулируют биосинтез эритропоэтина также некоторые гормоны гипоталамо-гипофизарной системы: тироидные и некоторые стероидные гормоны. У здоровых людей уровень эритропоэтина в

плазме варіює в межах 0,01–0,03 МЕ/мкл [8]. Запасів еритропоїтину в організмі людини не виявлено. Рівень гормону в сироватці низький, але відносно стабільний. Слід зазначити, що, наприклад, рідкісні мутації в гені EPOR асоційовані з сімейним еритроцитозом, одним із проявів якого є високий рівень гемоглобіна [8]. Так, один із носіїв мутації в гені EPOR, чоловік (Eero Antero Mantyranta) з самого народження мав високий гемоглобін (від 200 г/л і вище) і став багаторазовим олімпійським чемпіоном і чемпіоном світу по лижних гонках (1960–1966 гг.) [8]. Було показано, що 185 п. н.-аллель в групі елітних стайерів зустрічається в 3,5 рази частіше, ніж в контрольній групі [8].

Серед генів росту ендотелію судин особливу увагу приділяють інгібітору активатора плазміногену 1 (*PAI-1*) і гену судинного ендотеліального фактора росту (*VEGF*) [19, 51]. Це пов'язано з тим, що підвищення виносливості внаслідок систематичних аеробних навантажень обумовлено багатьма реакціями в відповідь на тренувальний стимул. К таким реакціям належить збільшення числа капілярів навколо кожного м'язового волокна, що призводить до покращення газо- та теплообміну, прискоренню виведення продуктів розпаду та обміну поживних речовин між кров'ю і працюючими м'язовими волокнами. Одним із основних факторів, що впливають на ріст судин, є фактор росту ендотелію судин (*VEGF*), експресія якого суттєво збільшується при фізичних навантаженнях аеробного характеру [50, 51]. *VEGF* – це глікопротеїн, що зв'язується з клітинами кровоносних і лімфатических судин і стимулює їх проліферацію. Також він сприяє росту м'язових волокон і захищає міогенні клітини від апоптозу. Ген, що кодує *VEGF*, розташований на короткому плечі 6-ї хромосоми (6p12) і складається з 8-и екзонів [8, 48]. Відомі 4 основні ізоформи гену *VEGF* з поліморфізмом в промоторній (регуляторній) області. Так, заміна гуаніну на цитозин в положенні 634 (поліморфізм rs2010963 G/C) призводить до посилення активності гену і відповідно обумовлює індивідуальні відмінності в рівні експресії. Як зазначено (8), що поліморфізм G-634C в гені *VEGF* асоціюється з підвищеною фізичною працездатністю і грає важливу роль в спортивному відборі.

Таким чином, представлені дані відображають основні молекулярно-генетичні механізми адаптації до гіпоксії у спортсменів. Виділені відомі на сьогоднішній день поліморфізми генів, що відповідають за ці процеси. Серед молекулярно-генетических маркерів адаптації організму людини до гіпоксії виділений основний ген *HIF-1A*, який активується при настанні гіпоксії. Продукт цього гену, в свою чергу, активує гени, що детермінують фактори адаптації серцево-судинної системи до гіпоксії, гени росту ендотелію судин, а також гени, що детермінують систему транспорту кисню та вуглеводно-жировий обмін.

Заключение

Анализ данных литературы показал, что молекулярные и генетические механизмы процесса адаптации к гипоксии у человека активно изучаются в настоящее время. Классификация гипоксии построена на причинах, которые её вызывают. Таким образом, различают субстратную, ферментную и токсическую виды гипоксии. Выделены молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с физиолого-биохимическими состояниями организма человека, приводящими к повышенной адаптации к гипоксии. Среди них основное место занимает ген *HIF-1A*, активируемый при наступлении гипоксии. Продукт этого гена вызывает экспрессию генов *ACE*, *eNOS3*, *PAI-1*, *BDKRB2*, *EPO*, *VEGF* и *ENDT1*, играющих важную роль в адаптации к гипоксии. Так как наступление состояния гипоксии различной степени выраженности характерно для физической деятельности, сопряжённой с занятиями спортом, становится крайне важным определить особенности адаптации к гипоксии и наследственный потенциал спортсменов. Проведен анализ данных исследований с участием высококвалифицированных спортсменов с целью выявления молекулярно-генетических маркеров адаптации к гипоксии. Проводится работа по использованию и внедрению молекулярно-генетического тестирования, направленного на выявление индивидов с наиболее благоприятными генотипами для занятий профессиональным спортом.

Список использованной литературы

1. Астратенкова И. В. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и физическая активность / И. В. Астратенкова // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: Сб. научных трудов. – СПб, 2006. – С. 62–83.
2. Ахметов И. И. Анализ комбинаций генетических маркеров мышечной деятельности / И. И. Ахметов, И. В. Астратенкова, А. М. Дружевская и др. // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: Сб. научных трудов. – СПб, 2006. – С. 95–103.
3. Ахметов И. И. Ассоциация полиморфизмов генов-регуляторов с аэробной и анаэробной работоспособностью спортсменов / И. И. Ахметов, Д. В. Попов, И. А. Можайская и др. // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2007. – Т. 93 – № 8. – С. 837–843.
4. Ахметов И. И. Генетическая диагностика в спортивной медицине / Терапевт. – 2010. – № 12. – С. 11–15.
5. Ахметов И. И. Генетические маркеры предрасположенности к занятиям футболом / И. И. Ахметов, А. Я. Дружевская, А. М. Хакимуллина, И. А. Можайская, В. А. Рогозкин // Уч. зап. – 2007. – № 11. – С. 33.
6. Ахметов И. И. Использование ДНК-технологии 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 // Физ. культура: воспитание, образование, тренировка. – 2006. – № 1. – С. 5–8.
7. Ахметов И. И. Методика и организация занятий атлетической гимнастикой с учётом типа телосложения мужчин и их генетической предрасположенности / И. И. Ахметов, И. Ю. Яновский // Теория и практика физ. культуры. – 2007. – № 1. – С. 22–25.
8. Ахметов И. И. Молекулярная генетика спорта / И. И. Ахметов. – Москва: Советский спорт, 2009. – 268 с.
9. Ахметов И. И. Оценка суммарного вклада вариантов генов в определение предрасположенности к занятиям скоростно-силовыми видами спорта / И. И. Ахметов, А. А. Архипова, А. А. Астратенкова, И. В. Дружевская и др. // Уч. Зап. – 2012. – Т. 3. – С. 54–55.
10. Ахметов И. И. Полиморфизм гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и аэробная работоспособность спортсменов / И. И. Ахметов, А. М. Хакимуллина, Д. В. Попов, С. С. Мисина, О. Л. Виноградова, В. А. Рогозкин // Физиология человека. – 2008. – Т. 34. – № 4. – С. 97–101.

11. Баранов В. С. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев // Санкт-Петербург: Интермедика, 2000. – 271 с.
12. Баранов В. С. Мутации. Классификация, номенклатура, механизмы возникновения, методы диагностики / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко // В кн.: Геномика – медицине / Ред.: В. И. Иванова, Л. Л. Киселёва. – Москва: ИКЦ «Академкнига», 2005. – С. 40–73.
13. Берёзов Т. Т. Биологическая химия: учебник для ВУЗов – 3-е изд., перераб. и доп. / Т. Т. Берёзов, Б. Ф. Коровкин. – Москва: Медицина, 1998. – С. 448–451.
14. Булатова М. М. Среднегорье, высокогорье и искусственная гипоксия в системе подготовки спортсменов / М. М. Булатова, В. Н. Платонов // Спортивная медицина – 2008. – № 1. – С. 95–119.
15. Ворошин И. Н. Зависимость общей выносливости от полиморфизма гена ACE у спортсменов / И. Н. Ворошин, И. В. Астратенкова // Физиология человека. – 2008. – Т. 34. – № 1. – С. 129–131.
16. Ворошин И. Н. Предсоревновательная подготовка квалифицированных бегунов на 400 метров с учётом их генетической предрасположенности к развитию физических качеств: автореф. дис. канд. пед. наук. – СПб, 2006. – 24 с.
17. Высочин Ю. В. Факторы, лимитирующие прогресс спортивных результатов и квалификации футболистов / Ю. В. Высочин, Ю. П. Денисенко // Теория и практика физ. культуры. – 2001. – № 2. – С. 17–21.
18. Говорова Л. В. Изменения АТФ-азной активности мозга и эритроцитов при гипоксии / Л. В. Говорова, А. Е. Александрова, С. И. Теплов // Вопр. мед. химии. – 1975. – Т. 21, № 1. – С. 23–26.
19. Гончар А. Л. Ассоциация полиморфных вариантов гена PAI-1 и мутации Factor V Leiden с генетической предрасположенностью к инфаркту миокарда / А. Л. Гончар, И. Б. Моссэ, А. А. Иванов и др. // Молекулярная и прикладная генетика: сб. науч. тр. – 2009. – Т. 9. – С. 101–107.
20. Горская И. Ю. Морфогенетические основы индивидуальных различий и возможности их использования в физической культуре и спорте / И. Ю. Горская // Теория и практика физ. культуры. – 2005. – № 10. – С. 54–56.
21. Дикхут Г. Г. Генетика и пределы человеческих возможностей / Г. Г. Дикхут // Наука в олимпийском спорте. – 2004. – С. 56–64.
22. Дроздовская С. Б. Аллельный полиморфизм Pro582Ser гена HIF-1A как маркер устойчивости спортсменов к гипоксии нагрузки / В. Е. Досенко, В. Н. Ильин // Физиол. журн. – 2012. – Т. 58. – № 4.
23. Дружеская А. М. Полиморфизм гена ACTN3 у спортсменов: Сб. научных трудов. – СПб, 2006. – № 58. – С. 74.
24. Екимов А. Н. Новейшие технологии в генодиагностике: полимеразная цепная реакции в реальном времени (Real-time PCR) / А. Н. Екимов, Г. А. Шипулин, Е. Г. Бочкарёв, Д. В. Рюмин // Вестник последипломного медицинского образ. – 2001. – № 3.
25. Жимулёв И. Ф. Общая и молекулярная генетика: учебное пособие для ВУЗов. / И. Ф. Жимулёв – 3-е изд., испр. – Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2006. – 479 с.
26. Ильин В. Н. Проблемы и перспективы развития молекулярной генетики физической активности / В. Н. Ильин, С. Б. Дроздовская // Спорт. мед. – 2007. – № 2. – С. 10–19.
27. Карпов Л. М. Можливість корекції вітамінами групи В та їх похідними енергетичного обміну у мишей в умовах гіпобаричної гіпоксії / Л. Г. Савлущинська, Н. В. Полтавцева, Л. А. Преснова, В. В. Пенсов // Вісник ХНУ. – 2013. – Вип. 18. – № 1079.
28. Карпов Л. М. Коригуюча дія ГАМК-вміщуючих препаратів та вітамінного комплексу на рівень флавінових коферментів та активність сукцинатдегідрогенази у щурів із ішемічною гіпоксією мозку / О. К. Будняк // Вісник ОНУ. – 2003. – Т. 8, вип. 6 (біологія). – С. 191–198.
29. Карпов Л. М. Захисна дія ГАМК-вміщуючих та вітамінних препаратів на рівень флавінових та нікотинамідних коферментів у щурів з підгострою гіпобаричною гіпоксією / О. В. Запороженко, О. К. Будняк, А. В. Сорокін // Вісник ОНУ. – 2004. – Т. 9, вип. 1 (біологія). – С. 259–266.
30. Конторицкова К. Н. Гипоксия и окислительные процессы / К. Н. Конторицкова. – Н. Новгород, 1992. – 44 с.
31. Кофиади И. А. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфичная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой / И. А. Кофиади, Д. В. Ребриков // Генетика. – 2006. – Т. 42. – № 1. – С. 22–32.
32. Крушинский Л. В. Формирование поведения животных в норме и при патологии / Л. В. Крушинский // Успехи современ. биол. – 1946. – Т. 22. – Вып. 1. – С. 48–62.

33. Кундас Л. А. Анализ молекулярно-генетических маркеров, ответствующих за устойчивость к физическим нагрузкам, у представителей академической гребли / Л. А. Кундас, К. В. Жур, Н. И. Бышнев и др. // Мол. и прикл. генетика. – 2013. – Т. 14. – С. 101–105.
34. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / А. Ленинджер. – Москва: Мир, 1999. – 422 с.
35. Моссэ И. Б. Генетика спорта: вчера, сегодня, завтра / И. Б. Моссэ // Труды БГУ. – 2012. – Т. 7. – С. 56–68.
36. Моссэ И. Б. Генетические маркеры устойчивости организма к гипоксии / И. Б. Моссэ // Мол. и прикл. генетика. – 2010. – Т. 11. – С. 74–82.
37. Моссэ И. Б. Генетические маркеры устойчивости спортсменов к физическим нагрузкам / И. Б. Моссэ // Медицина для спорта: материалы первого всероссийского конгресса с международным участием, 19–20 сентября 2011 г. – Москва, Россия. – С. 294–298.
38. Моссэ И. Б. Молекулярно-генетический анализ предрасположенности к разным видам спорта / И. Б. Моссэ, А. Л. Гончар, К. В. Жур и др. // Мол. и прикл. генетика. – 2012. – Т. 13. – С. 332–337.
39. Моссэ И. Б. Сравнение генотипов разной специализации по комплексу генов спортивной успешности / И. Б. Моссэ, А. Л. Гончар, К. В. Жур и др. // Мол. и прикл. генетика. – 2012. – Т. 13. – С. 54–57.
40. Моссэ И. Б. Сравнение генотипов спортсменов разной специализации по комплексу генов спортивной успешности / И. Б. Моссэ // Мол. и прикл. генетика. – Т. 13. – 2012. – С. 19–24.
41. Николаевич Л. Н. Фармакогенетика в спорте высших достижений / Л. Н. Николаевич // Наука и инновации. – 2007. – № 10. – С. 25–31.
42. Осташков К. В. Вопросы нормирования при использовании пантотеновой кислоты и её производных для защиты организма мышей при гипоксии / Л. М. Карпов, Л. Г. Савлущинская и др. // Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных: всеарм. науч.-практ. конф., 4-я: тез. докл. – 2000. – С. 75–76. 43. Рогозкин В. А. Генетическая предрасположенность человека к выполнению физических нагрузок / В. А. Рогозкин // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: Сб. научных трудов. – СПб, 2006. – С. 28–42.
44. Рогозкин В. А. Генетические маркеры физической работоспособности человека / В. А. Рогозкин, И. Б. Назаров, В. И. Казаков // Наука в олимпийском спорте. – 2005. – № 2. – С. 97–100.
45. Рогозкин В. А. Гены-маркеры предрасположенности к скоростно-силовым видам спорта / В. А. Рогозкин, И. В. Астратенкова, А. М. Дружевская, О. Н. Федотовская // Теория и практика физ. культуры. – 2005. – № 1. – С. 2–4.
46. Рогозкин В. А. Перспективы использования ДНК-технологий в спорте / В. А. Рогозкин, И. И. Ахметов, И. В. Астратенкова // Теория и практика физ. культуры. – 2006. – № 7. – С. 45–47.
47. Розанов В. А. Изучение нейрометаболических эффектов и антигипоксической активности витаминно-коферментного комплекса, включающего тиаминпирофосфат, липоат, 4-фосфопантотенат, никотинат и флавинаденинмонануклеотид / Абу Сали, А. Я. Розанов // Вопр. Мед. химии, 1990. – Т. 36. – С. 66–69.
48. Романова В. Е. Влияние хронической ишемии на энергетический обмен мозга крыс с различной чувствительностью к кислородной недостаточности / В. Е. Романова, Г. Н. Чернобаев, В. В. Дудченко и др. // Гипоксия в медицине. – 1996. – № 3. – С. 58.
49. Сандене Сарр Защитный эффект и катаболизм L-аланина и L-глутамата у крыс в условиях замкнутого пространства / Розанов А. Я. // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 4. – С. 52–56.
50. Сергиенко Л. П. Близнецы в науке. – К.: Вища школа, 1992. – 234 с.
51. Сергиенко Л. П. Основы спортивной генетики: учеб. пособие для ВУЗов / Л. П. Сергиенко. – Киев: Вища школа, 2004. – 632 с.
52. Сергиенко Л. П. Основы спортивной генетики: учеб. пособие / Под ред. Л. П. Сергиенко. – К.: Вища школа, 2004. – 631 с.
53. Серебровская Т. В. Индивидуальные особенности адаптации человека к периодической гипоксии: поиск возможных генетических механизмов / Т. В. Серебровская, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило и др. // Физиол. журн. – 2007. – Т. 2. – № 53. – С. 16–17.
54. Серебровская Т. В. Новая стратегия в лечении болезней: гипоксия-индуцируемый фактор / Т. В. Серебровская // Вестник межд. акад. наук. – 2006. – № 1. – С. 25–27.
55. Сологуб Е. Б. Спортивная генетика: учеб. Пособие / Е. Б. Сологуб, В. А. Таймазов. – Москва: Терра-Спорт, 2000. – 128 с.
56. Хакимуллина А. М. Полиморфизм гена рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2) и физическая работоспособность спортсменов / А. М. Хакимуллина, И. И. Ахметов, Д. В. Попов, С. С. Мисина, О. Л. Виноградова // V Всероссийская с международным участием Школа-конференция по физиологии

- мышц и мышечной деятельности «Системные и клеточные механизмы в физиологии двигательной системы и мышечной деятельности». – Москва, 2 – 5 февраля 2009. – Москва, 2009. – С. 134.
56. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней / А. Хорст. – Москва: Медицина, 1982. – 240 с.
57. Чеснокова Н. П. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некролиза / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Совр. наукоёмк. техн. – 2006. – № 7. – С. 20–22.
58. Шварц В. Б. Медико-биологические аспекты спортивной ориентации и отбора / В. Б. Шварц, С. В. Хрущёв // Физкультура и спорт. – 1984. – 152 с.
59. Шлепцова В. А. Участие ренин-ангиотензиновой системы в формировании эмоционального состояния человека / В. А. Шлепцова, Н. В. Малюченко, М. А. Куликова и др. // Бюлл. экспер. биол. мед. – 2008. – Т. 145. – № 4. – С. 368–371.
60. Шнейдер О. В. Генетическая детерминация структуры и функции сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью и спортсменов: Автореф. дис. кан. мед. наук. – СПб, 2003. – 21 с.
61. Эккерт Р. Физиология животных. Механизмы и адаптация / Р. Эккерт, Д. Рэнделл, Дж. Огастин; – Москва: Мир, 1992. – (Т. 2). – 344 с.
62. Ausserer W. A. Regulation of c-jun expression during hypoxic and low-glucose stress / W. A. Ausserer, B. Bourrat-Floek, C. J. Green, K. R. Laderoute et al. // Mol. Cell Biol. – 1994. – Vol. 14 (8). – P. 5032–5042.
63. Brahimi H. C. Hypoxia: the tumor's gateway to progression along the angiogenic pathway / H. C. Brahimi, E. Berra, J. Pouyssegur // Trends Cell Biol. – 2001 – Vol. 11. – P. 32–36.
64. Bruick R. K. Conserved family of ptyl-4-hydroxylases that modify HIF // Science – 2001. – Vol. 294. – P. 1337–1340.
65. Chavez J. C. Expression of hypoxia-inducible factor-1 in the brain of rats during chronic hypoxia // J. Appl. Physiol. – 2000. – Vol. 89. – P. 1937–1942.
66. Chikuma M. Tissue-specific regulation of erythropoietin production in the murine kidney, brain, and uterus / M. Chikuma, S. Masuda, T. Kobayashi, M. Nagao, R. Sasaki // Am. J. Physiol. – 2000 – Vol. 279. – P. E 1242–E 1248.
67. Dicarlo V. S. ETA-receptor antagonist prevents and reverses chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in rat / V. S. Dicarlo, S. J. Chen, Q. C. Meng et al. // Am. J. Physiol. – 1995 – Vol. 269 – P. L690–L697.
68. Fedele A. O. Regulation of Gene Expression by the Hypoxia-Inducible Factors / A. O. Fedele, L. W. Murray, D. J. Peet // Molecular interventions – 2002. – Vol. 2. – P. 229–243.
69. Fernandez-Santander A. Polymorphisms influencing muscle phenotypes in North-African and Spanish populations / A. Fernandez-Santander, N. Valveny, N. Harich et al. // Annals of Human Biology. – 2012. – Vol. 39 (2). – P. 166–169.
70. Flamme I. HRF, a putative basic helix-loop-helix-PAS-domain transcription factor is closely related to hypoxia-inducible factor-1 alpha and developmentally expressed in blood vessels / I. Flamme, T. Frohlich, M. Reutern, A. Kappel, A. Damert, W. Risau // Mech. Dev. – 1997. – Vol. 63 (1). – P. 51–60.
71. Fradette C. Effect of hypoxia on cytochrome P450 activity and expression / C. Fradette, P. Souich // Curr. Drug Metab. – 2004 – Vol. 5 (3). – P. 257–271.
72. Lucia A. C34T mutation of the AMPD1 gene in an elite white runner / A. Lucia, M. Martin, J. Esteve-Lanao et al. // J. Sports Med. – 2006. – Vol. 40. – P. 7–14.
73. Safranow K. AMPD1 gene mutations are associated with obesity and diabetes in Polish patients with cardiovascular diseases / K. Safranow, J. Suchy, K. Jakubowski // J. Appl. Genetics. – 2011. – P. 67–76.
74. Toyama K. Haplotype analysis of human AMPD1 gene: origin of common mutant allele / K. Toyama, H. Morisaki, Y. Kitamura et al. // J. Med. Genet. – 2004. – Vol. 41. – P. 74.

Статья поступила в редакцию 08.12.2015

О. Л. Бахчеван, С. В. Чеботар

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
кафедра генетики і молекулярної біології,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ АДАПТАЦІЇ ДО ГІПОКСІЇ У СПОРТСМЕНІВ

Резюме

Систематизовані дані про гени, кодуючі білки та транскрипційні фактори, які беруть участь в реакціях організму людини у відповідь на гіпоксію. Наведено найбільш інформативні молекулярно-генетичні маркери, які допомагають диференціювати різні рівні адаптації людини до гіпоксії. Обговорюється можливість застосування молекулярно-генетичних маркерів адаптації до гіпоксії у професійному відборі майбутніх спортсменів.

Ключові слова: гіпоксія, адаптація, спортсмени, молекулярно-генетичні маркери.

O. L. Bakhchevan, S. V. Chebotar

Odesa National Mechnykov University,
Department of Genetics and Molecular Biology,
2, Dvoryanska Str., Odesa, 65082, Ukraine

MOLECULAR MARKERS TO HYPOXIA IN SPORTSMEN

Summary

Systematized the data about the molecular mechanisms of hypoxia in athletes are systematized. The most informative molecular genetic markers that help to differentiate the different levels of human adaptation to hypoxia are found. Discussed the possibility of the prospects of using molecular genetic markers of adaptation to hypoxia in the professional selection of future athletes.

Key words: hypoxia, adaptation, athletes, molecular genetic markers.