

С.Б. Дроздовская, В.Е. Досенко, В.Н. Ильин

Аллельный полиморфизм Pro₅₈₂→Ser гена HIF-1α как маркер устойчивости спортсменов к гипоксии нагрузки

Исследованы особенности распределения аллельных вариантов полиморфизма Pro₅₈₂→Ser гена HIF-1α в группах спортсменов (191 человек), занимающихся видами спорта, с разным характером компенсационных механизмов при адаптации к гипоксии нагрузки. Контролем были 260 человек, не занимающихся спортом. Рассмотрена возможность использования данного полиморфизма как молекулярно-генетического маркера предрасположенности к занятиям разными видами спорта. Проанализировано распределение аллельных вариантов полиморфизма Pro₅₈₂→Ser гена HIF-1α у жителей Украины. Установлено, что Pro/Pro-генотип способствует высокой спортивной работоспособности в видах спорта с преимущественным проявлением выносливости. Показано, что аллель 582Ser гена HIF-1α является маркером предрасположенности к скоростно-силовым видам спорта. Следует отметить, что частота 582Ser аллеля (16 против 7%, P=0,03) значительно выше у спортсменов скоростно-силовых видов по сравнению со спортсменами, занимающимися видами спорта с преимущественным проявлением выносливости.

Ключевые слова: фактор, индуцируемый гипоксией 1α, HIF-1α, аллельный полиморфизм, гипоксия нагрузки, мышечная деятельность

ВВЕДЕНИЕ

Напряженная мышечная деятельность во время тренировочных и соревновательных нагрузок почти всегда сопровождается гипоксическими состояниями, которые, в свою очередь, могут лимитировать спортивную работоспособность [7]. Среди всех типов основным является гипоксия нагрузки (повышение скорости потребления кислорода на систему дыхания) [3].

Важную роль в процессах адаптации организма к гипоксии играет кислородчувствительный протеиновый комплекс – фактор, индуцируемый гипоксией (HIF). Он активируется в физиологически важных местах регуляции кислородных путей, обеспечивая быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс, включает гены, регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм (гликолиз),

эритропоэз и апоптоз [6, 24]. HIF-1α является транскрипционным фактором, который обеспечивает регуляцию экспрессии ряда генов, контролирующих синтез эритропоэтина, фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), ферментов гликолиза, церулоплазмينا, NO-синтазы.

Установлено, что HIF-1α активнее синтезируется в быстрых гликолитических мышечных волокнах по сравнению с медленными [21]. Однократная физическая нагрузка приводит к повышению его содержания сразу же после нагрузки, которое продолжается 6 ч [8]. Длительные физические упражнения повышают активность ДНК в связывании HIF-1α, но после 4 нед тренировок этот эффект исчезает [15].

У нокаутных по HIF-1α мышей уменьшаются или полностью отсутствуют изменения экспрессии генов, вызванные физическими упражнениями, а также активности гли-

колитических ферментов. В то же время наблюдается увеличение активности митохондриальных ферментов, принимающих участие в окислительных процессах. Повторное выполнение физических упражнений увеличивает мышечные повреждения [17]. Получены доказательства того, что HIF-1α подавляет митохондриальный биогенез в нормальных условиях. Его удаление вызывает в скелетных мышцах мышечный эффект, подобный тренировке на выносливость [18].

В других исследованиях показано, что однократные физические упражнения у людей приводили к стабилизации белкового комплекса HIF-1, но не оказывали влияние на HIF-1α mRNA. В этом случае различий между типами волокон не наблюдалось. А после длительных тренировок на выносливость активация комплекса HIF-1 в ответ на однократные физические упражнения уменьшалась [23].

HIF-1 принимает участие в трансактивации фермента киназы пируватдегидрогеназы (PDK1), приводящей к увеличению образования лактата и уменьшению продукции активных форм кислорода (АФК), и подавляет митохондриальные функции [13].

Ген размером 52,737 килобаз (kb) локализован на длинном плече 14-й хромосомы: 14q21-q24, состоит из 15 экзонов. По данным базы NCBI (национального центра биотехнологической информации) содержит 717 SNP (однонуклеотидных полиморфизмов). Изучено влияние на мышечную деятельность только 6 полиморфизмов [11]. Но лишь аллельный полиморфизм HIF-1α, состоящий в замене цитозина (С) на тимин (Т) в 1744-м положении гена оказывает значимое влияние на спортивную работоспособность [11]. Эта мутация приводит к замене пролина на серин в белке HIF-1α. Установлено, что в зависимости от полиморфизма этого гена изменяются кислородные режимы организма [2, 5]. По данным одних авторов, эта редкая замена повышает транскрипционную активность аллеля гена, стабильность белка HIF-1α и,

соответственно, увеличивается устойчивость клеток к гипоксии [25], а согласно другим – у носителей Ser-аллеля содержание мРНК ниже, чем у представителей генотипа Pro/Pro [2].

Дисфункция HIF-1α у гетерозиготных мышечей (HIF-1α (+/-)) оказывает значительный эффект на регуляцию транскрипции в сердце. В условиях гипоксии у них уменьшается количество генов с повышенным уровнем экспрессии [9].

Анализ взаимосвязи полиморфизма гена HIF-1α и процентного соотношения мышечных волокон выявил наличие ассоциации HIF-1α Ser-аллеля с высоким содержанием быстрых мышечных волокон. Следует отметить, что носители генотипа Pro/Ser в среднем имели более высокий процент быстрых мышечных волокон по сравнению с носителями генотипа Pro/Pro [1]. В то же время существуют данные, утверждающие, что в Антарктике у зимовщиков с генотипом Pro/Ser HIF-1α система кровообращения функционировала с большим напряжением, а при гипоксии, возникающей во время тяжелой физической работы эффективность гемодинамического звена регуляции кислородных режимов организма была ниже, чем у зимовщиков с генотипом Pro/Pro [4].

Хотя роль такого важного белка, как HIF-1α на адаптационные процессы, сопровождающиеся гипоксическими состояниями, изучается уже давно, но четкого однозначного мнения о влиянии его полиморфизма на адаптацию организма к гипоксии нагрузки у исследователей нет.

Большинство современных ученых считают аллель 582Ser этого гена аллелем скорости/силы [1, 9]. Другие исследователи придерживаются мнения, что данный полиморфизм влияет на развитие выносливости [11, 22].

В исследованиях по программе Генатлет установлено, что Pro/Pro – генотип ассоциирован со статусом элитных спортсменов, занимающихся видами спорта на выносливость

[11]. При изучении показателей газоанализа у людей пожилого возраста было доказано, что генотипы Pro/Ser и Ser/Ser приводят к значительному уменьшению изменений $\text{VO}_{2\text{max}}$ после длительных тренировок [22].

Учитывая противоречивые данные научной литературы, целью нашей работы было изучение частоты встречаемости аллельных вариантов гена HIF-1 α в группах спортсменов, адаптированных к гипоксии нагрузки, но с разными механизмами её развития и компенсации и установления возможности использования данного полиморфизма как маркера предрасположенности к занятиям разными видами спорта.

МЕТОДИКА

Были обследованы 191 спортсмен, адаптированный к гипоксии нагрузки, и 260 человек, не занимающихся спортом (контроль). Среди спортсменов находились лица (мужчины, $n = 98$, в возрасте от 18 до 28 лет; женщины, $n = 93$, в возрасте от 17 до 26 лет) различной специализации и квалификации. В соответствии с особенностями проявления, развития и механизмов компенсации гипоксии нагрузки группа спортсменов была разделена на три подгруппы: I – виды спорта с преимущественным проявлением выносливости (академическая гребля, лыжные гонки, бег на длинные дистанции); II – виды спорта с преимущественным проявлением быстроты/силы (бег на короткие дистанции, легкоатлетические прыжки, легкоатлетические метания); III – виды спорта с проявлением смешанных качеств (выносливость, быстрота/сила), (разные виды борьбы, парусный спорт). На момент забора биологического материала для исследований ДНК, 6 спортсменов являлись заслуженными мастерами спорта (ЗМС), 49 – мастерами спорта международного класса (МСМК), 84 – мастерами спорта (МС), 52 – кандидатами в мастера спорта (КМС). Контрольная группа состояла из 196 жителей города Киева и 64 студентов

Национального университета физического воспитания и спорта. Главным условием для включения в контрольную группу являлось отсутствие стажа регулярных занятий спортом и спортивного разряда.

Исследования аэробной продуктивности спортсменов проводили на базе лаборатории «Теории методике спортивной подготовки и резервных возможностей спортсменов» НИИ НУФВСУ. Адаптационные реакции кардиореспираторной системы оценивали при помощи газоанализатора Meta Max. Все спортсмены выполняли два вида тестов: работу стандартной и ступенчато-возрастающей мощностей нагрузки. Нагрузки выполняли на тредмиле «Laufband» (Германия) и гребном эргометре «Concept II» (США).

Генотипирование проводили на базе лаборатории отдела общей и молекулярной патофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины. ДНК выделяли из буккального эпителия при помощи набора реактивов DiatomTM DNA Prep («Biokom»). Присутствие замены С/Т ($\text{C}^{1744} \rightarrow \text{T}$) в гене HIF-1 α (rs11549465) определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при помощи двухпраймерной системы с последующим рестрикционным анализом. Для этого амплифицировали участок домена HIF-1 α при помощи пары специфических праймеров: прямой – 5'-GAC TTT GAG TTT CAC TTG TTT-3' и обратный – 5'-ACT TGC GCT TTC AGG GCT TGC GGA ACT GCT T-3', синтезированных фирмой «Синтол» (Москва). Для амплификации брали 50-100 нг ДНК и добавляли к смеси, содержащей 5 мкл – ПЦР-буфера («Амплиценс», Россия), 2,5 мкл dNTP (смесь четырёх нуклеотидтрифосфатов), по 25 пмоль/л каждого из праймеров и 0,1 ЕД Tag-полимеразы («Амплиценс», Россия), объём доводили до 25 мкл деионизованной водой. ПЦР проводили в термоциклере «Applied Biosystems 2700» (США). Количество циклов амплификации – 38, условия реакции – начальная денатурация – 94 °C (5 мин), денатурация – 94 °C (1 мин),

отжиг праймеров – 60,5 °С (1 мин) и элонгация – 72 °С (1 мин), последний цикл элонгации – 7 мин. Продуктами амплификации данной ПЦР были фрагменты ДНК длиной 197 пар основ (п.о.). Продукты амплификации в количестве 6-10 мкл инкубировали на протяжении 20 ч при 37°С с 4 Ед рестриктазы NmuCI (Tsp-451 “Fermentas” Литва). Состав рестрикционной смеси деионизированная вода (0,8 мкл), R-буфер (0,8 мкл), NmuCI (0,4 мкл). Продукты рестрикции разделяли в 2,5%-м агарозном геле в TBE-буфере, что содержит бромистый этидий. Визуализацию после горизонтального электрофореза (160В на протяжении 45мин) проводили при помощи трансиллюминатора («Биоком», Россия). Наличие сайта рестрикции обусловила распределение амплификатов на два фрагмента длиной 154 и 43 п.о. Генотипу Ser/Ser (Т/Т) соответствовали нерестрифицированные фрагменты длиной 197 п.о.; Pro/Ser (Т/С) – три фрагмента длиной 197, 154 и 43 п.о., а Pro/Pro (С/С) – два фрагмента 154 и 43 п.о.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Генотипирование, проведенное для установления частоты распространения данного полиморфизма в украинской популяции, позволило установить, что наиболее распространённым является гомозиготный генотип Pro/Pro (82,3 %), а частота гомозиготного генотипа Ser/Ser составляет лишь 1,2 % (таблица). Сравнительный анализ с данными предшествующих исследований, проведённых в других странах, свидетельствует о том, что распространённость аллельных вариантов этого полиморфизма достоверно не отличается от аналогичной величины в других популяциях.

Распределение аллельных вариантов Pro₅₈₂→Ser (С/Т) полиморфизма гена HIF-1α в контрольной группе составляет: Pro/Pro – 82,3; Pro/Ser – 16,5; Ser/Ser – 1,2; и удовлетворяет условия равновесия Харди – Вайнберга ($p_{\chi^2}=0,89$). Частота аллеля Pro в

Украине (0,91) является близкой по значению к таковой в России (0,92), Польше (0,9) [1, 10], ниже, чем в Мексике (0,95) и среди афроамериканцев (0,97) [19, 22], но выше, чем в европейской популяции (0,75) [11].

С целью установления особенностей влияния данного полиморфизма на уровень склонности к занятиям спортом было проведено генотипирование спортсменов разных видов спорта. Среди всей группы спортсменов обнаружен только один человек, обладающий гомозиготным генотипом Ser/Ser. Распределение генотипов по данному полиморфизму в общей группе спортсменов составляло: Pro/Pro – 80,1%; Pro/Ser – 19,4%, Ser/Ser – 0,5%; и от контрольной группы статистически не отличался ($p_{\chi^2}=0,58$). Но деление спортсменов на группы позволило увидеть яркие отличия в распространении аллельных вариантов.

Следует отметить, что у спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением выносливости частота встречи генотипа Pro/Pro превышает аналогичную величину в контрольной группе и в группе спортсменов скоростно-силовых видов спорта на 4,1 и 16,9 % ($P<0,05$) соответственно (см. таблицу). Этот показатель в группе спортсменов, занимающихся видами спорта со смешанными качествами, не отличается от контроля. В группе спортсменов скоростно-силовых видов спорта лица с генотипом Pro/Pro встречаются реже всего (на 12,8% частота этого генотипа в данной группе меньше, чем в контроле).

Таким образом, можно выдвинуть гипотезу, что генотип Pro/Pro способствует высокой спортивной работоспособности в видах спорта с преимущественным проявлением выносливости.

Редкий аллель Ser чаще всего встречается в группе спортсменов скоростно-силовых видов спорта (см. таблицу). Это позволяет допустить, что он может быть маркером склонности к развитию силы и скорости. Наименьшая частота этого аллеля в группе

Частота (%) аллельных вариантов Pro₅₈₂→Ser (C/T) полиморфизма гена HIF-1α в группах спортсменов разных видов спорта

Генотип	Контрольная группа (n=260)	Спортсмены, специализирующиеся в видах спорта		
		на выносливость (n=81)	в скоростно-силовых видах спорта (n=59)	со смешанными качествами (n=51)
Pro / Pro	82,3	86,4	69,5*	82,4
Pro / Ser	16,5	13,6	28,2*	17,6
Ser / Ser	1,2	0	1,7*	0
Частота аллеля				
Pro	0,91	0,93	0,84*	0,91
Ser	0,09	0,07	0,16*	0,09

$P < 0,05$ по сравнению со спортсменами, специализирующимися в видах спорта на выносливость;

* достоверные отличия по χ^2 -критерию.

спортсменов, занимающихся видами спорта с развитием выносливости (рис. 1).

Для проверки гипотезы о влиянии данного полиморфизма на склонность к развитию выносливости спортсменов, на статус, на уровень квалификации их разделили на подгруппы. Это позволило наблюдать тенденцию увеличения частоты генотипа Pro/Pro и Pro-аллеля с повышением квалификации (Pro/Pro: 82,4% (КМС) → 84,8% (МС) → 90% (МСМК); Pro-аллель: 0,91 (КМС) → 0,92 (МС) → 0,95 (МСМК)). Установленная тенденция даёт возможность отнести данный полиморфизм к маркерам развития выносливости.

Известно, что развитие физических качеств, лежащих в основе склонности к занятиям разными видами спорта, зависит

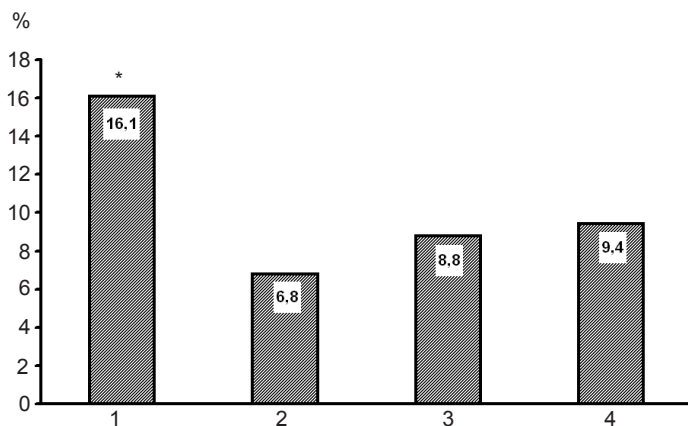


Рис. 1. Частота аллеля Ser в группах спортсменов разных видов спорта: 1 – скоростно-силовых; 2 – с развитием выносливости; 3 – со смешанными качествами; 4 – контроль; * достоверные отличия по χ^2 -критерию

от комплекса полиморфизмов, поэтому для оценки склонности принято рассчитывать TGS (от англ. total genotype score) [26]. Эта характеристика основана на подсчете частоты аллелей выносливости или силы. Но, по нашему мнению, необходимо рассматривать вклад отдельного полиморфизма в наследственную склонность к проявлению высокой спортивной работоспособности в конкретном виде спорта. Поэтому мы провели анализ распределения генотипов в группах спортсменов разных видов спорта. Наименьшей частотой генотипа Pro/Ser характеризовались спортсмены, занимающиеся спортивными единоборствами (8,7%), легкоатлетическими метаниями (12,5%), академической греблей (13,4%), и лыжными гонками (15,4%; рис. 2).

Чаще всего в наших исследованиях гетерозиготный генотип Pro/Ser встречается среди спортсменов, специализирующихся в легкоатлетических прыжках (27,3%), парусном спорте (25,9%), беге на короткие дистанции (24%). Очевидно, что характер физических упражнений, выполняющихся на протяжении тренировочной и соревновательной деятельности, обуславливает специфические требования к функциональным особенностям организма в каждом конкретном виде спорта, поэтому во время анализа генетиче-

ской склонности необходимо рассматривать склонность к конкретному виду спорта.

Во всех видах спорта, при усилении функции нервно-мышечной системы в мышечной ткани развивается кислородная недостаточность (гипоксия нагрузки). Однако характер проявления гипоксии разный. В скоростно-силовых видах спорта работа выполняется в зоне максимальной мощности за счет энергии АТФ и креатинфосфата. Кислородный долг во время работы удовлетворяется незначительно, но не успевает достичь большого значения из-за кратковременности нагрузки. В таких условиях может развиваться гипоксия нагрузки разной степени, в том числе и четвертой, а также некомпенсированная гипоксия. В видах спорта с преимущественным проявлением выносливости развитие гипоксии нагрузки определяется возможностями кардиореспираторной системы. Работа выполняется в зоне большой и умеренной мощности за счет энергии реакций гликолиза и окисления углеводов. Кислородный долг достигает большого значения (12–15 л). При нагрузках большой и умеренной интенсивности наблюдается компенсированная степени гипоксии нагрузки. В видах спорта со смешанными требованиями к силе и выносливости часто работа выполняется с короткими периодами. Например, в борьбе

– 2-минутные периоды. В таких видах, как правило, выполняется работа субмаксимальной мощности, сопровождающаяся третьей степенью гипоксии, выраженной гипоксией с наступающей декомпенсацией. Степень проявления гипоксии зависит не только от мощности выполняемой работы, но и от состояния тренированности, пола, возраста, функциональных возможностей организма и других факторов (парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, плотности среды и т.д.) [7].

Изучение показателей аэробной производительности у спортсменов, специализирующихся в видах спорта на выносливость позволило установить, что спортсмены – носители Ser-аллеля полиморфизма Pro₅₈₂→Ser HIF-1 α характеризовались более низкими значениями VO_{2max} , кислородного «пульса» и высокими значениями вентиляционного эквивалента по сравнению со спортсменами с генотипом Pro/Pro. При сравнении показателей газоанализа спортсменов с разными генотипами по Pro₅₈₂→Ser-полиморфизма гена HIF-1 α , достоверных отличий не обнаружено. Учитывая, что основная функциональная роль транскрипционного фактора HIF-1 α – участие в адекватной адаптации организма к гипоксии, отсутствие достоверной разницы можно объяснить лишь тем, что с

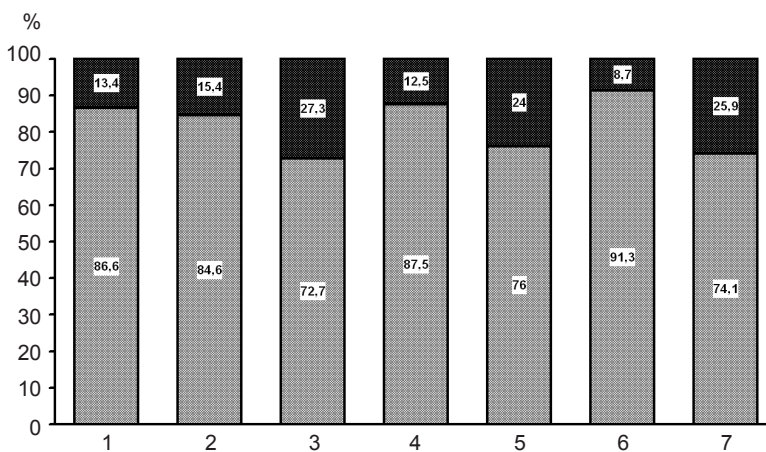


Рис. 2. Распределение аллельных вариантов Pro₅₈₂→Ser полиморфизма гена HIF-1 α в подгруппах спортсменов разных видов спорта: 1 – академическая гребля, 2 – лыжные гонки, 3 – легкоатлетические прыжки, 4 – легкоатлетические марафоны, 5 – бег на короткие дистанции, 6 – единоборства, 7 – парусный спорт

повышением уровня адаптации спортсменов, сглаживаются индивидуальные различия в чувствительности дыхания к гипоксии. Но тенденция к снижению значений VO_{2max} , кислородного «пульса» и повышению вентиляционного эквивалента у спортсменов – носителей Ser-аллеля полиморфизма Pro582→Ser HIF-1 α , позволяют утверждать, что наличие Ser-аллеля приводит к сокращению экономичности реакций кардиореспираторной системы в ответ на физическую работу максимальной аэробной мощности. Очевидно, это является причиной того, что в результате многолетнего отбора в выборке элитных спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным развитием выносливости, преобладают спортсмены с генотипом Pro/Pro.

ВЫВОДЫ

1. Аллель HIF-1 α 582Ser, способствует проявлению высокой спортивной работоспособности спортсменов, адаптированных к развитию некомпенсированной гипоксии нагрузки в видах спорта, направленных на развитие скорости и силы.

2. Наблюдается тенденция к повышению частоты аллеля HIF-1 α 582Pro в группах спортсменов высокой квалификации, адаптированных к компенсированной степени гипоксии нагрузки, специализирующихся в видах спорта на выносливость.

3. Полиморфизм Pro₅₈₂→Ser гена HIF-1 α ассоциирован со значениями VO_{2max} , кислородного эффекта сердечного цикла и вентиляционного эквивалента по O₂. Аллель HIF-1 α 582Ser приводит к сниженной эффективности легочной вентиляции во время работы максимальной аэробной мощности.

4. Аллельный полиморфизм Pro₅₈₂→Ser гена HIF-1 α может быть использован в качестве молекулярно-генетического маркера склонности к занятиям видами спорта с разными механизмами развития и компенсации гипоксии нагрузки.

С. Б. Дроздовська, В.Є Досенко, В.М. Ільїн

АЛЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ PRO₅₈₂→SER ГЕНА HIF-1 α ЯК МАРКЕР ДО СТІЙКОСТІ СПОРТСМЕНІВ ДО ГІПОКСІЇ НАВАНТАЖЕННЯ

Досліджено особливості розподілу алельних варіантів Pro₅₈₂→Ser поліморфізму гена HIF-1 α у групах спортсменів (19 чоловік), які займаються видами спорту, з різним характером компенсаційних механізмів під час адаптації до гіпоксії навантаження. Контролем були 260 людей, що не займаються спортом (контрольна група). Проаналізовано розподіл алельних варіантів Pro₅₈₂→Ser поліморфізму гену HIF-1 α у жителів України. Встановлено, що Pro/Pro-генотип сприяє високій спортивній працездатності у видах спорту з переважним виявом витривалості. Розглянуто можливість використання цього поліморфізму як молекулярно-генетичного маркера схильності до занять різними видами спорту. Показано, що алель 582Ser гена HIF-1 α є маркером схильності до швидкісно-силових видів спорту. Результати свідчать про те, що частота 582Ser алелі (16 щодо 7%, P=0,03) значно вища у спортсменів швидкісно-силових видів у порівнянні зі спортсменами, які займаються видами спорту з переважним проявом витривалості.

Ключові слова: фактор, що індукується гіпоксією 1 α , HIF-1 α , алельний поліморфізм, гіпоксія навантаження, м'язова діяльність.

S. B. Drozdovska, V.E. Dosenko, V.N. Ilyin

ALLELIC POLYMORPHISM OF PRO₅₈₂→SER HIF-1 α TO EXERCISE-INDUCED HYPOXIA ADAPTATION

The features of the distribution of allelic variants Pro582→Ser polymorphism in HIF-1 α gene in groups of athletes involved in sports, with different types of compensatory mechanisms of adaptation to hypoxic stress were investigated. During the study 191 highly qualified athletes were examined. The control group included 260 subjects, not engaged in sports. The possibility of using this polymorphism as a molecular genetic marker of susceptibility to a variety of sports pursuits. The distribution of allelic variants of HIF-1 α Pro582→Ser polymorphism of the residents of Ukraine was investigated. Found that the Pro/Pro genotype contributes to endurance performance. It is shown that the 582Ser gene HIF-1 α is a marker of predisposition to power sports. The result revealed that the frequency of Ser allele of HIF-1 α (16% vs 7%, P=0.03) was significantly higher in the power-orientated athletes compared to endurance athletes.

Key words: hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α , allelic polymorphism, exercise-induced hypoxia, muscle activity.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ахметов И.И., Хакимуллина А.М., Любаева Е.И., Виноградова О.Л., Рогозкин В.А. Влияние полиморфизма

- гена HIF-1 α на мышечную деятельность человека // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – 146, №9. – С. 327–329.
2. Древицька Т.І. Експресія α -субодиниць гена фактора, що індукється гіпоксією (HIF), його алельний поліморфізм за нормоксичних і гіпоксичних умов. – Автореф. дис. ... канд.біол. наук. – К., 2010. – 24 с.
 3. Колчинская А.З. О классификации гипоксических состояний. – В кн.: Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний. – К.: Наук. думка, 1979. – Т. 1. – С.11–16.
 4. Маньковська І.М., Мойсеєнко Є.В., Дяченко М.П. Особливості перебудов функціональної системи дихання після тривалого перебування в умовах Антарктики // Фізіол. журн. – 2005. – 51, № 3. – С.25–31.
 5. Мойсеєнко Є.В., Древицька Т.І. Залежність дизадаптаційних розладів функціональних систем організму від поліморфізму гена HIF-1 α при тривалому перебуванні людини в Антарктиці // Там само. – 2008. – 54, № 3 – С. 65–73.
 6. Серебровська Т.В., Коркушко О.В., Шатило В.Б. Індивідуальні особливості адаптації людини до періодичної гіпоксії: пошук можливих генетичних механізмів // Там само. – 2007. – 53, № 2. – С.16–17.
 7. Филиппов М.М., Давиденко Д.Н. Физиологические механизмы развития и компенсации состояния гипоксии в процессе адаптации к мышечной деятельности. – СПб. – Киев: БПА. – 2010. – 260 с.
 8. Ameln H. Th. Gustafsson, C.J.Sundberg, K.Okamoto, E.Jansson, L. Poellinger, Yu. Makino Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle // The FASEB J. – 2005. – 19. – P.1009–1011.
 9. Bohuslavová R., Kolár F., Kuthanová L., Neckár J., Tichopád, Pavlinkova G. Gene expression profiling of sex differences in HIF1-dependent adaptive cardiac responses to chronic hypoxia // J.Appl. Physiol. – 2010. – 109. – P.1195–1202.
 10. Cieszczyk P., Eider J., Arczewska A., Ostanek M., Leońska-Duniec A., Sawczyn S., Ficek K., Jascaniene N., Kotarska K., Sygit K. The HIF-1A gene Pro₅₈₂Ser polymorphism in polish power-orientated athletes // Biol. Sport. – 2011. – 28, №2. – P.111–114.
 11. Döring F. Onur S., Fischer A., Boulay M.R., Pérusse L., Rankinen T., Rauramaa R., Wolfarth B., Bouchard Claude. A common haplotype and Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor -1 α (HIF-1A) gene in elite endurance athletes // J. Appl. Physiol. – 2010. – 108 – P.1497–1500.
 12. Hagerman F.C. Applied physiology of rowing //Sports Med. – 1984. – 1(4). – P.303.
 13. Jung-whan Kim, Tchernyshyov I, Gregg L. Semenza, Chi V. Dang HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia// Cell Metabol. – 2006 – 3, №3. – P.117–185.
 14. Lee J-Won., Bae Seong – Hui, Jeong Joo-Won. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) a: its protein stability and biological functions //Exp. and Molec. Med. – 2004. – 36, №1. – P. 13–19.
 15. Lundby C., Gassman M., Pilergaard H. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1 α and HIF-2 α mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions // Eur. J. Appl Physiol. – 2006. – 96 (4). – P.363–369.
 16. Milkiewicz M., Pugh C.W., Egginton S. Inhibition of endogenous HIF inactivation induces angiogenesis in ischaemic skeletal muscles of mice // J. Physiol. – 2004. – 560, №1. – P.21–26.
 17. Mason S.D., Howlett R.A., Kim M.J., Olfert I.M., Hogan M.C., Mc. Nulty W., Hickey R.P., Wagner P.D., Ronald K.C. Loss of Skeletal Muscle HIF-1 α results in altered exercise endurance // Plos Biol. – 2004. – 10, №2. – P.1540–1547.
 18. Mason S.D., Rundqvist H., Papandreou I., Duh R., McNulty W.J., Howlett R.A., Olfert I.M., Sundberg C.J., Denko N.C., Poellinger L., Johnson R.S. HIF-1 in endurance training: suppression of oxidative metabolism //Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2007. – 293. – P.2059–2069.
 19. Nava-Salazar S. Sánchez-Rodríguez E., Mendoza-Rodríguez A., Moran C., Romero-Arauz J., Cerbón M. Polymorphisms in the hypoxia-inducible factor 1 alpha gene in Mexican patients with preeclampsia: A case-control study // BMC Res. Notes. – 2011. – 4. – P. 68.
 20. Percy M., Mooney S., Frances Mc Mullin M. A common polymorphism in the oxygendependent degradation (ODD) domain of hypoxia inducible factor – 1b (HIF – 1b) does not impair Pro- 564 hydroxylation // Mol.Cancer. – 2003. – 2. – P.13–19.
 21. Pisani D.F., Dechesne C.A. Skeletal muscle HIF-1 α expression is dependent on muscle fiber type // J. Gen. Physiol. – 2005. – 126. – P.173–178.
 22. Prior S.J., Hagberg J.M., Phares D.A., Brown M.D., Fairfull L., Ferrell R.E., Roth S.M. Sequence variation in hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1A): association with maximal oxygen consumption // Physiol Genomics. – 2003. – 15. – P. 20–26.
 23. Rundqvist H. Skeletal muscle HIF-1 and exercise. – 2008. – Thesis for doctoral degree. – Karolinska intituted, Stockholm. – 40 p.
 24. Semenza G.L. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF_1 // J. Appl. Physiol. – 2004. – 96 (3). – P.1173–1177.
 25. Tanimoto K., Yoshiga K., Eguchi H. Hypoxia-inducible factor-1[α] polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance // Carcinogenesis. – 2003. – 24, №11. – P.1779–1783.
 26. Williams A., Folland J. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance // J Physiol. – 2008. – 586, №1. – P.113–121.

Нац. ун-т физ. воститання и спорта України, Киев;
 Ін-т фізіології ім. А.А. Богомольця НАН України, Киев
 E-mail: ilyin.nufvsu@mail.ru