

С.Б. Дроздовська, О.М. Лисенко, В.Є. Досенко, В.М. Ільїн, О.О.Мойбенко

## T<sup>-786</sup>→C-поліморфізм промотора гена ендотеліальної NO-синтази та фізична працездатність у спорті

*Враховуючи значний вплив T<sup>-786</sup>→C-поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) на процеси адаптації до фізичних навантажень, досліджено вплив цього поліморфізму на фізичну працездатність у спорті та встановлено можливість його використання як маркера схильності до занять спортом. Проаналізовано ДНК 516 осіб, з них 195 кваліфікованих спортсменів та 321 осіб, які не мають регулярного стажу занять спортом. Досліджено частоту генотипів та алелей за T<sup>-786</sup>→C поліморфізмом гена eNOS у групах спортсменів різних видів спорту, вивчено особливості розподілу генотипів та алелей серед спортсменів та осіб, які не займаються спортом. Встановлено, що частота T-алеля в групі спортсменів на 6,4% ( $P_{\chi^2}=0,03$ ) вища, ніж у контрольній групі. Виявлено асоціацію T-алеля T<sup>-786</sup>→C-поліморфізму гена eNOS зі схильністю до занять видами спорту, в яких результативність виступів вимагає розвитку швидкості та сили. В групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту частота T-алеля на 12 % ( $P_{\chi^2}=0,002$ ) вища, ніж у контрольній групі і на 10 % ( $P_{\chi^2}=0,004$ ), ніж у групі видів спорту з переважним розвитком витривалості. Встановлено, що T<sup>-786</sup>→C-поліморфізм гена eNOS впливає на потужність та економічність функціонування кардіореспіраторної системи спортсменів під час фізичних навантажень.*

*Ключові слова: ендотеліальна NO-синтаза, алельний поліморфізм, м'язова діяльність, фізичні навантаження, спадкова схильність.*

### ВСТУП

Наявність різних генетичних варіантів гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) на сучасному етапі пов'язують із індивідуальними особливостями функціонування NO-синтазної системи в цілому та успішності адаптації організму як до гіпоксії, так і до фізичних навантажень [8, 9, 13, 26]. Ген eNOS кодує її синтез, що сприяє утворенню одного з найбільш важливих газотрансмітерів, який бере участь у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах NO (оксиду азоту). Активація синтезу цього медіатора є одним з перших механізмів адаптації серцево-судинної системи до різних типів гіпоксії, що дає змогу зберігати оптимальне забезпечення організму киснем [6, 8] та відіграє важливу роль у забезпеченні довгострокової його адаптації до фізичних навантажень значного обсягу й інтенсивності [2, 9, 26]. Зростає кількість

© С.Б. Дроздовська, О.М. Лисенко, В.Є. Досенко, В.М. Ільїн, О.О.Мойбенко

доказів, які підтверджують модулювальний ефект NO у споживанні вуглеводів [10, 24, 28] та кисню [1], його вплив на базальний мітохондріальний біогенез у скелетній м'язовій тканині [24, 30, 31]. Індукція синтезу NO клітинами за допомогою фізичних навантажень вважається інсуліннезалежним додатковим способом доставки глюкози у клітину [5]. Особливості метаболізму вуглеводів, мітохондріального біогенезу, кисневих режимів, адаптація до гіпоксичних станів, звісно, є важливими факторами, що впливають на фізичну працездатність у спорті.

Більше досліджена роль NO у формуванні відповіді організму на гіпоксію. Як гостра, так і хронічна гіпоксія викликають збільшення стабільних метаболітів NO у крові людей. Активацію синтезу монооксиду азоту у високогір'ї вважають одним з перших механізмів адаптації серцево-судинної системи до гіпоксії, що дає змогу задовольняти кисневий

запит при зниженні парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі [3, 7].

З трьох ізоформ ферменту NOS, що каталізує синтез NO, тільки нейрональна nNOS та eNOS індуюються м'язовою діяльністю. Активність NOS під час фізичних вправ збільшується у скелетних м'язах [26]. Як eNOS, так і nNOS, експресуються в волокнах скелетної м'язової тканини, з переважанням eNOS в оксидативних волокнах, тоді як nNOS більше у гліколітичних волокнах [16, 20–22].

Ген eNOS розміщений на хромосомі 7q35-36 і складається з 26 екзонів і 25 інтронів. Індивідуальні особливості функціонування системи NOS на сучасному етапі пов'язують із наявністю різних генетичних варіантів, тобто алельного поліморфізму цього гена. Генетичні його варіанти пов'язують з розвитком артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, цукрового діабету та інших «хвороб цивілізації» [11, 15].

Серед 713 алельних варіантів цього гена (за даними бази NCBI), 517 (за даними бази Genecards) як маркери схильності до високої фізичної працездатності вивчалися: трансверсія T<sup>-786</sup>→C у промоторі гена eNOS, трансверсія G<sup>894</sup>→T в 7-му екзоні, що призводить до заміни глутаміну на аспарагін у 298-му положенні білка eNOS та тандемні повтори варіабельної кількості 4-го інтрону (4b/4a) [29]. Одне з найважливіших значень у механізмах адаптації до фізичних навантажень серед усіх поліморфізмів гена eNOS має алельний поліморфізм промотору цього гена. У експерименті було показано, що наявність алеля C у положенні (-786) промотору гена eNOS призводить до зниження його активності, а недостатня кількість eNOS, яка при цьому виникає, є причиною зменшення синтезу та вивільнення оксиду азоту та дисфункції ендотелію [4, 12].

T<sup>-786</sup>→C-поліморфізм може коригувати ефект тренування на ендотеліальну дисфункцію [13, 14]. Адаптація до фізичних навантажень посилює вазодилатацію у відповідь на фізичні вправи у осіб з генотипом T/T [25].

У жінок з цим генотипом у постменопаузному періоді значно зменшувався вміст холестеролу у плазмі у відповідь на 8-тижневе тренування [14].

Враховуючи вплив цього поліморфізму на адаптацію до фізичних навантажень, логічно припустити, що T<sup>-786</sup>→C-поліморфізму гена eNOS може зумовлювати спадкову схильність до занять спортом, тому мета дослідження – виявити вплив T<sup>-786</sup>→C-поліморфізму гена eNOS на фізичну працездатність у спорті та встановити можливість його використання як маркера схильності до занять спортом.

## МЕТОДИКА

Обстежено 516 осіб, з них 195 членів збірних команд України та 321 нетренована особа (контрольна група). Всі обстежені спортсмени залежно від характеру енергозабезпечення м'язової діяльності в обраному виді спорту були поділені на 3 групи: 1-ша – спортсмени, які спеціалізуються у дисциплінах спорту, що вимагають витривалості (n=82); 2-га – швидко-силових можливостей (n=90); 3-тя – витривалості та сили (n=23).

Реакції кардіореспіраторної системи (КРС) на фізичні навантаження переважно аеробного характеру енергозабезпечення досліджували в стандартизованих лабораторних умовах з використання методів ергометрії, спірометрії, газоаналізу та пульсометрії. Реакцію КРС за умов фізичних навантажень різного характеру вивчали за допомогою ергоспірометричного комплексу «MetaMax3B» (Німеччина). У реальному масштабі часу («breath by breath») визначали основні характеристики реакції дихальної системи: легенево-вентиляцію ( $V_E$ ), частоту дихання (Ft), дихальний об'єм ( $V_T$ ), концентрацію CO<sub>2</sub> та O<sub>2</sub> у видихуваному (FEO<sub>2</sub>, FECO<sub>2</sub>) повітрі, споживання O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>), виділення CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>), газобмінне відношення ( $VCO_2 \cdot VO_2^{-1}$ ), вентиляційні еквіваленти для O<sub>2</sub> ( $EQO_2 = V_E \cdot VO_2^{-1}$ ) і для CO<sub>2</sub> ( $EQCO_2 = V_E \cdot VCO_2^{-1}$ ), кисневий пульс («O<sub>2</sub>-пульс»= $VO_2 \cdot ЧСС^{-1}$ ) тощо. Враховуючи,

що вимірювання проводили у відкритій системі, показники зовнішнього дихання приведені до умов ВTPS, а газообміну – до умов STPD. Частоту серцевих скорочень (ЧСС, хв<sup>-1</sup>) реєстрували за допомогою приладу «Sport Tester Polar» (Фінляндія).

Потужність аеробних механізмів енергозабезпечення фізичної роботи характеризувалася досягнутим  $VO_{2max}$  і потужністю «критичної» роботи ( $W_{кр.}$ ) при виконанні роботи ступінчасто зростаючої потужності до моменту «відмови від роботи», а також потужністю роботи на рівні анаеробного порогу ( $W_{ПАНО}$ ). Тестові фізичні навантаження виконувалися на весловому ергометрі «Concept II» (США) та на тредмілі «Laufband» (Німеччина).

ДНК виділяли із букального епітелію за допомогою набору реактивів Diatom<sup>TM</sup> DNA Prep («Biocom», Росія). T<sup>-786</sup>→C-поліморфізму промотору гена eNOS визначали методом Real-time PCR. Реакційна суміш складалася з TaqMan® Fast Universal Master Mix (2x) (Applied Biosystem, США) 10мкл; Assay SNP NOS3 – 0,32 мкл; dH<sub>2</sub>O – 13, 98 мкл та 50–100 ng ДНК. Assay SNP NOS3 містила прямий (CCA CCA GGG CAT CAA GCT) та зворотний (GCA GGT CAG CAG AGA GAC TAG) праймери; зонди для мінорного VIC (TTC CCT GGC TGG CTG A) та мажорного FAM (CCT GGC CGG CTG A) алелей. ПЛР (real-time PCR) виконували з використанням приладу Applied Biosystems 2700, PerkinElmer, США.

Тестування проводили після дня відпочинку при стандартизованому режимі харчування та питного режиму. Спортсмени були обізнані про зміст тестів і дали згоду на їх проведення.

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою програмного пакета SPSS ver.17.0. Для оцінки зв'язку між поліморфізмом гена та особливостями реакцій КРС на фізичні навантаження був виконаний метод множинного регресійного аналізу, в результаті якого отримана лінійна відносно незалежних параметрів моделі поліноміаль-

ного вигляду. Вірогідність відмінностей у розподілі вибірок визначали за критерієм  $\chi^2$ . Значення  $P < 0,05$  вважали вірогідним.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Частота генотипів за цим поліморфізмом у контрольній групі за нашими результатами становить: 43,3 % Т/Т-генотип, 45,8 % Т/С-генотип, 10,9 % С/С-генотип (табл. 1). Розподіл алейних варіантів поліморфізму такого гена відповідає рівновазі Харді–Вайнберга ( $P_{\chi^2} = 0,9$ ). Найбільш поширеним є гетерозиготний Т/С-генотип. Порівняльний аналіз наших результатів з даними літератури свідчить, що хоча частота гомозиготного С/С-генотипу в українській популяції значно нижча порівняно з іспанською та англійською популяціями [19, 27], за частотою алеля С українське населення не відрізняється від інших вибірок [17, 19].

Загальна вибірка спортсменів вірогідно відрізняється за розподілом від контрольної групи: частота Т/Т-генотипу на 11,6 % вища, а Т/С-генотипу на 10,4 % нижче, ніж у контролі ( $P_{\chi^2} = 0,035$ ). Частота Т-алеля на 6,4 % вища в вибірці спортсменів ( $P_{\chi^2} = 0,03$ ).

За розподілом алейних варіантів T<sup>-786</sup>→C-поліморфізму промотору гена eNOS група спортсменів, які спеціалізуються в видах спорту з переважним розвитком витривалості, вірогідно не відрізняється від контролю.

Спортсмени швидкісно-силових видів спорту та видів спорту, що потребують поєданого розвитку сили та витривалості, за розподілом генотипів вірогідно відрізняються від контролю ( $P_{\chi^2} = 0,003$  та  $P_{\chi^2} = 0,011$  відповідно). У спортсменів швидкісно-силових видів спорту частота Т-алеля на 12 % ( $P_{\chi^2} = 0,002$ ) вища, ніж у контролі і на 10 % ( $P_{\chi^2} = 0,004$ ), ніж в групі видів спорту на витривалість. Частота генотипу Т/Т у спортсменів швидкісно-силових видів вища на 20 %, а у спортсменів змішаних видів – на 13,2 %, тоді як частота С/С-генотипу у спортсменів швидкісно-силових видів значно менша, ніж у контрольній групі, що дає змогу зробити

Таблиця 1. Частота алельних варіантів T<sup>-786</sup>→C-поліморфізму промотору гена eNOS серед спортсменів різних видів спорту (n=516)

Генотип	Спортсмени, які спеціалізуються в видах спорту						Всі спортсмени (n=195)		Контрольна група (n=321)	
	на витривалість (n=82)		швидкісно-силових (n=90)		що вимагають поєднання витривалості та сили (n=23)					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
T/T	37	45,1	57	63,3	13	56,5	107	54,9	139	43,3
T/C	38	46,3	27	30,0	4	17,4	69	35,4	147	45,8
C/C	7	8,5	6	6,7	6	26,1	19	9,7	35	10,9
Частота T-алеля	0,68		0,78		0,65		0,73		0,66	
Частота C-алеля	0,32		0,22		0,35		0,27		0,34	
P <sub>1</sub>	0,82		0,003*		0,011*		0,035*		1	
P <sub>2</sub>	0,61		0,002*		0,89		0,03*		-	
P <sub>3</sub>			0,05		-		-		-	

P<sub>1</sub> – статистична вірогідність у розподілі генотипів у порівнянні з контрольною групою, P<0,05; P<sub>2</sub> – алелей у порівнянні з контрольною групою, P<0,05; P<sub>3</sub> – генотипів у порівнянні з видами спорту на витривалість, \*P<0,05 вірогідні відмінності за  $\chi^2$ -критерієм.

припущення про лімітуючу роль цього генотипу для розвитку високої фізичної працездатності спортсменів цих видів спорту.

Отже, результати дають можливість стверджувати, що T-алель цього поліморфізму кількісно переважає у спортсменів швидкісно-силових видів спорту й асоційована з успішністю у цих видах. Тому T-алель гена може вважатися маркером схильності до розвитку швидкісно-силових можливостей.

Враховуючи модулювальний вплив NO на процеси споживання кисню під час фізичних навантажень [24], його потужний вазодилатційний ефект і вплив T<sup>-786</sup>→C-поліморфізму промотору гена eNOS на його рівень можна припустити, що T-алель, зумовлюючи високий вміст NO в організмі, підвищує його адаптаційну здатність до фізичної роботи швидкісно-силового характеру.

Основні тенденції впливу T<sup>-786</sup>→C-поліморфізму промотору гена eNOS на спортивну працездатність описані Gómez-Gallego та співавт. [18], де доводиться, що T-алель

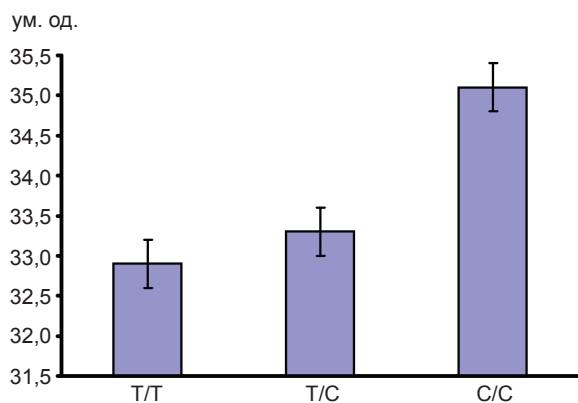
цього поліморфізму кількісно переважає у спортсменів швидкісно-силових видів спорту і асоційований з успішністю у цих видах спортивних спеціалізацій, що підтверджується результатами нашої роботи. Крім того, в наших дослідженнях, так само, як і у вищезгаданих, немає вірогідної різниці між вибірками спортсменів, які спеціалізуються в видах спорту на витривалість та в контрольній групі. Це підтверджує, що T-алель гена може вважатися маркером схильності до розвитку швидкості та сили.

Для перевірки вірогідності нашої гіпотези та доведення фізіологічної релевантності розглянутого поліморфізму ми дослідили його вплив на аеробну продуктивність та характер реакцій КРС під час фізичних навантажень. При моделюванні залежності VO<sub>2max</sub> від комплексу поліморфізмів генів було встановлено, що наявність T/T-генотипу за T<sup>-786</sup>→C поліморфізмом гена eNOS у спортсменів високої кваліфікації сприяє досягненню високих значень VO<sub>2max</sub>. Поєднання цих двох

факторів пояснює 9,7 % фенотипної дисперсії максимального споживання  $O_2$ .

Для того, щоб уникнути впливу факторів статі, виду спорту, спортивної кваліфікації на характеристики реакції КРС за умов фізичних навантажень була створена однорідна вибірка, що складалася зі спортсменів однієї статі (жіноча) та одного виду спорту (академічне веслування), а також одного віку і однакової спортивної кваліфікації майстрів спорту. Ці спортсменки багаторазово брали участь у дослідженнях (від 6 до 14 разів кожна) протягом 3 років. За результатами обстежень була побудована регресійна модель, що відображає взаємозв'язок поліморфізмів генів і  $VO_{2max}$ . Встановлено, що поодиноким фактором  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізму промотору гена eNOS спричиняє вірогідний вплив на максимальне споживання кисню і пояснює 35 % розсіювання  $VO_{2max}$  відносно маси тіла у цій вибірці.

Побудова множинних регресійних моделей для інших показників аеробних можливостей спортсменів, які займаються видами спорту з переважним розвитком витривалості, дали змогу виявити, що поліморфізм гена eNOS впливає на вентиляційний еквівалент за киснем (ум.од.;  $P=0,046$ ), що характеризує ефективність легеневої вентиляції (рисунок).



Вентиляційний еквівалент для  $O_2$  у спортсменів з різними генотипами за  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізмом гена eNOS. \* $P < 0,05$  порівняно зі спортсменами з генотипом T/T

Отримані результати дають змогу стверджувати, що наявність C-алеля  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізму гена eNOS у гомозиготному стані погіршує ефективність легеневої вентиляції при підвищенні інтенсивності фізичних навантажень. Результати, отримані нами добре пояснюються тим фактом, що C-алель сприяє зниженню активності гена eNOS, а недостатність кількості ендотеліальної NO-синтази, що при цьому виникає, є причиною зменшення синтезу і вивільнення оксиду азоту, а також і дисфункції ендотелію судин [3].

Порівняння реакцій КРС за умов фізичних навантажень у спортсменок з генотипом T/T та спортсменок-носіїв алеля C (генотипи T/C та C/C; табл.2) свідчить, що наявність алеля C призводить до більш низької аеробної продуктивності, меншої економічності функціонування КРС під час фізичної роботи, що виявляється у більш низькій потужності виконаної роботи (на 7,85 % менше, ніж у спортсменок з T/T-генотипом), при більш високих  $V_{E\ max}$  та  $VO_{2\ max}$  (вищих на 7,14 та 6,31 % відповідно). При виконанні навантаження на рівні порогу анаеробного обміну (ПАНО) у цих спортсменок відзначався вищий рівень  $V_E$  на 16,9,  $VO_2$  на 6,3, ЧСС на 8,8 % ( $P=0,05$ ). При цьому спостерігався більш високий поріг анаеробного обміну ( $VO_2$  на рівні ПАНО у відсотках від  $VO_{2\ max}$  на 4,97 %).

У спортсменів – носіїв C-алеля спостерігали незначні відмінності, що виявлялися у вищому рівні аеробної потужності (на 1,24 % є вищою потужність виконаної роботи, на 5 % –  $V_{E\ max}$ ), при зниженні економічності функціонування КРС. У осіб з T/C та C/C-генотипом  $EQO_2$  перевищує на 5 %,  $V_{E\ ПАНО}$  на 6,07 %. У осіб з T/T-генотипом  $VO_{2\ ПАНО}$  було вищим на 4,2 %. Як бачимо, гендерні відмінності є незначними і вказують на вплив поліморфізму цього гена, хоча більш виражено він виявляється у жінок. Таким чином, зазначені факти підтверджують вплив наявності C-алеля на реакції КРС у спортсменів під час фізичних навантажень.



**Таблиця 2. Характеристики реакції кардіореспіраторної системи спортсменів різної статі, які спеціалізуються у видах спорту з переважним проявом витривалості, під час фізичного навантаження ступінчастозростаючої потужності до моменту вимушеної відмови від роботи (M±SE), (n=59)**

Показники	Спортсменки з T/T-генотипом (n=12)	Спортсменки з генотипами T/C і C/C (n=14)	Спортсмени з T/T-генотипом (n=14)	Спортсмени з генотипами T/C і C/C (n=19)
Максимальне споживання O <sub>2</sub>				
Максимальний рівень потужності роботи				
загальний, Вт	294,94±10,08	302,78±13,47	383,54±30,65	388,35±40,02
на 1 кг маси тіла, Вт·кг <sup>-1</sup>	4,37±0,20	4,08±0,17	4,39±0,47	4,43±0,54
легеневої вентиляції				
загальний, л·хв <sup>-1</sup>	113,34±6,31	121,43±4,04	164,68±27,64	173,29±38,31
на 1 кг маси тіла, л	1,66±0,05	1,70±0,05	1,87±0,24	1,95±0,30
споживання O <sub>2</sub> ,				
загальний, л·хв <sup>-1</sup>	3,39±0,12	3,61±0,11	5,05±0,58	5,06±0,54
на 1 кг маси тіла, мл·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	50,38±2,17	51,16±1,92	57,40±7,20	57,64±6,22
виділення CO <sub>2</sub> ,				
загальний, л·хв <sup>-1</sup>	3,96±0,18	3,96±0,11	5,64±0,61	5,53±0,87
на 1 кг маси тіла, мл·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	58,56±2,45	56,04±2,15	64,99±7,16	63,90±9,09
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>	185,51±5,28	189,08±1,80	190,44±6,86	189,44±6,13
Кисневий ефект серцевого скорочення, "O <sub>2</sub> -пульс", мл <sup>-1</sup>	18,18±0,64	19,26±0,66	26,46±3,31	26,90±3,30
Вентиляційний еквівалент для O <sub>2</sub>	32,78±1,01	33,13±0,88	32,42±3,67	33,99±5,01
Газообмінне відношення, VCO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> <sup>-1</sup>	1,16±0,03	1,11±0,05	1,12±0,08	1,09±0,14
Поріг анаеробного обміну (ПАНО)				
Потужність роботи				
загальний, Вт	219,23±10,35	231,99±7,03	302,94±39,17	305,81±56,00
на 1 кг маси тіла, Вт·кг <sup>-1</sup>	3,26±0,18	3,28±0,13	3,49±0,67	3,49±0,73
Рівень легеневої вентиляції				
загальний, л·хв <sup>-1</sup>	77,42±6,60	90,46±5,96*	121,87±27,12	129,75±39,97
на 1 кг маси тіла, л·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	1,12±0,07	1,26±0,07	1,39±0,28	1,46±0,40
Рівень споживання O <sub>2</sub> ,				
загальний, л·хв <sup>-1</sup>	2,85±0,16	3,03±0,11	4,36±0,73	4,23±0,73
на 1 кг маси тіла, мл·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	42,22±2,46	42,72±1,83	50,06±8,88	48,04±6,69
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>	162,42±7,28	176,82±2,49*	172,54±17,18	174,47±12,65
Рівень порогу анаеробного обміну як VO <sub>2</sub> ПАНО в % від VO <sub>2</sub> max, %				
	80,22±3,94	84,21±30,94	86,36±9,45	84,62±9,87

\*P&lt;0,05 вірогідно порівняно з T/T-генотипом.

## ВИСНОВКИ

1. Розподіл частот генотипів та алелей за  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізмом гена eNOS в групі кваліфікованих спортсменів відрізняється від розподілу серед осіб, які не займаються спортом. Частота T-алеля на 6,4 % вища в вибірці спортсменів ( $P_{\chi^2}=0,03$ ).

2. Групи спортсменів швидкісно-силових видів спорту та видів спорту, що потребують поєданого розвитку сили та витривалості, вірогідно відрізняються від контрольної групи вищою частотою генотипу T/T ( $P_{\chi^2}=0,003$  та  $P_{\chi^2}=0,011$  відповідно). Встановлено асоціацію T-алеля  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізму гена eNOS зі схильністю до занять видами спорту, в яких результативність виступів залежить від розвитку швидкості та сили.

3.  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізм гена eNOS здійснює вплив як на показники аеробної потужності, так і економічності функціонування кардіореспіраторної системи спортсменів під час фізичних навантажень. Присутність C-алеля  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізму гена eNOS погіршує ефективність легеневої вентиляції при збільшенні інтенсивності фізичних навантажень.

4. Отримані результати дають змогу рекомендувати включення визначення  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізму гена eNOS до комплексної системи оцінки спадкової схильності до занять різними видами спорту.

**С.Б. Дроздовская, Е.Н. Лысенко, В.Е. Досенко, В.Н. Ильин, А.А. Мойбенко**

### **$T^{-786} \rightarrow C$ -ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ И ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ В СПОРТЕ**

Учитывая значительное влияние  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізму гена eNOS на процессы адаптации к физическим нагрузкам, исследовано влияние этого полиморфизма на физическую работоспособность в спорте и установлено возможность его использования в качестве маркера предрасположенности к занятиям спортом. Проанализировано ДНК 516 человек, из них 195 квалифицированных спортсменов и 321 человека, которые не имеют регулярного стажа занятий спортом. В работе исследована ча-

стота генотипов и аллелей  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізму гена eNOS у спортсменов различных видов спорта, изучены особенности распределения генотипов и аллелей среди спортсменов и лиц, не занимающихся спортом. Частота T-аллеля в группе спортсменов на 6,4% ( $p_{\chi^2}=0,03$ ) выше, чем в контрольной группе. Выявлена ассоциация T-аллеля  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізму гена eNOS со склонностью к занятиям видами спорта, в которых результативность выступлений зависит от развития скорости и силы. У спортсменов скоростно-силовых видов спорта частота T-аллеля на 12% ( $P_{\chi^2}=0,002$ ) выше, чем в контрольной группе и на 10% ( $P_{\chi^2}=0,004$ ), чем у спортсменов, которые занимаются видами спорта с преимущественным развитием выносливости. Установлено, что  $T^{-786} \rightarrow C$ -поліморфізм гена eNOS оказывает влияние на мощность и экономичность функционирования кардиореспираторной системы спортсменов во время физических нагрузок.

Ключевые слова: эндотелиальная NO-синтаза, аллельный полиморфизм, мышечная деятельность, физические нагрузки, наследственная предрасположенность.

**S.B. Drozdovska, O.M. Lysenko, V.E. Dosenko, V.M. Ilyin, O.O.Moybenko**

### **$T^{-786} \rightarrow C$ -PROMOTER POLYMORPHISM OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE (ENOS) AND EXERCISE PERFORMANCE**

Given the significant impact of the  $T^{-786} \rightarrow C$ -polymorphism of the eNOS gene in the process of adaptation to physical stress, we aimed to investigate the effect of this polymorphism on physical performance in sportsmen and establish the possibility of its use as a marker of predisposition to the sport. DNA of 516 people, of which 195 qualified athletes and 321 people who had no experience of regular exercise was investigated. The frequency of genotypes and alleles of the  $T^{-786} \rightarrow C$ -polymorphism of the eNOS gene in groups of athletes of different sports, the distribution of genotypes and alleles among athletes and those who are not involved in sports were studied. T allele frequency in a group of athletes on 6.4% ( $r_{\chi^2} = 0.03$ ) than in control group. The association of the T allele of the  $T^{-786} \rightarrow C$ -polymorphism of the eNOS gene with a predisposition for speed and power was established. In the group of athletes in speed and power sports, the T-allele frequency was higher than that in the control group by 12% ( $r_{\chi^2} = 0.002$ ) and than in group endurance sports by 10% ( $r_{\chi^2} = 0.004$ ). We found that the  $T^{-786} \rightarrow C$ -polymorphism of the eNOS gene influence the power and efficiency of the functioning of the cardiorespiratory system of athletes during exercise.

Key words: endothelial NO-synthase, gene polymorphism, muscle activity, physical exercise, inherited predisposition

*National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv;*

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артюхов В.Г., Калаева Е.А., Путинцева О.В. Динамика оксигенации нативного и УФ-модифицированного гемоглобина человека в присутствии оксида азота // Физиология человека – 2004. – 30, № 2 – С. 110–116.
2. Богдановська Н.В., Свядох Г.М., Коцюруба А.В., Коркач Ю.П., Маліков М.В. Синтез оксиду азоту у період довгострокової адаптації до інтенсивної м'язової роботи у спортсменок // Фізіол. журн. – 2009. – 55, №3. – С. 94–99.
3. Долман Л.Б., Коцюруба А.В., Хромов А.С., Сагач В.Ф. Влияние высокогорной гипоксии на содержание стабильных метаболитов монооксида азота в крови человека // Нурохіа Med. J. – 2004. –12. №3-4.– С.56–59.
4. Досенко В.Є. Роль алельного поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази та протеасоми в патогенезі серцево-судинних захворювань: молекулярно-генетичні аспекти: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – К., 2006. – 43 с.
5. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. – 2008. – №4. – С.69–79.
6. Кургалюк Н.М. Оксид азота как фактор адаптационной защиты при гипоксии // Успехи физиол. наук. – 2002. – 33, № 4. – С. 65–79.
7. Максимович Н.Е. Переносимость гипоксической гипоксии при ишемии головного мозга у крыс на фоне использования модуляторов NO-синтаз // Нурохіа Med. J. – 2004. – 12, № 1-2. – С. 19–22.
8. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К.: Наук. думка. – 2008. – 520 с.
9. Bailey S.J., Vanhatalo A., Winyard P.G., Jones A.M. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway: Its role in human exercise physiology // Europ. J. Sport Sci. – 2012. – 12, №4. – P.309–320.
10. Bradley S.J., Kingwell B.A., McConell G.K. Nitric oxide synthase inhibition reduces leg glucose uptake but not blood flow during dynamic exercise in humans //Diabetes.– 1999. – 48. – P.1815–1821.
11. Cruz-González I., Corral E., Sánchez-Ledesma M., Sánchez-Rodríguez, Martín-Luengo C., González-Sarmiento R. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study // BMC Cardiovascular. Disorders. – 2009. – 9, №35 doi:10.1186/1471-2261-9-35
12. Doshi A.A., Ziolo M.T., Wang H., Burke E., Lesinski A., Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium //Card. Fail. – 2010. – 16, №4. – P.314–319.
13. Erbs S., Baither Y., Linke A., Adams V., Shu Y., Lenk K., Gielen S., Dilz R., Schuler G., Hambrecht R. Promoter but not exon polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction // Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. – 2003. – 23. – P.1814–1819.
14. Esposti R.D., Sponton C.H.G., Malagrino P.A., Carvalho F.C., Peres E., Puga G.M., Novais I.P., Albuquerque D.M., Rodovalho C., Bacci M., Zanesco A. Influence of eNOS gene polymorphism on cardiometabolic parameters in response to physical training in postmenopausal women // Brazilian Journal of Medical. and Biol. Res. – 2011 – 44. – P.855–863.
15. Franks P. W., Luan J., Barroso I., Brage S., Gonzalez Sanchez J. L., Ekelund U., Serrano Rı'os M., Schafer A. J., O'Rahilly S., Wareham N. J. Variation in the eNOS Gene Modifies the Association Between Total Energy Expenditure and Glucose Intolerance // Diabetes. – 2005. – 54. – P. 2795–2801.
16. Hussain S.N., El-Dwairi Q., Abdul-Hussain M.N., Sakhal D. Expression of nitric oxide synthase isoforms in normal ventilatory and limb muscles //J. Appl. Physiol. – 1997.– 83. – P. 348–353.
17. Ghilardi G., Biondi M.L., DeMonti M., Bernini M., Turri O., Massaro F., Guagnellini E., Scorza R Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene // Clin. Chem. – 2002. – 48, № 7. – P.989–993.
18. Gómez-Gallego F., Ruiz J.R., Buxens A., Artieda M., Arteta D. The гена -786 T/C polymorphism of the NOS3 gene is associated with elite performance in power sports //Europ. J. Appl. Physiol. – 2009. – 107, № 5. – P. 565–569.
19. Jeerooburkhan N., Jones L.C., Bujac S., Cooper J.A., Miller G.J., Vallance P., Humphries S.E., Hingorani A.D. Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease// Hypertension. – 2001. – 38. – P.1054–1061.
20. Kobzik L., Stringer B., Balligand J.L., Reid M.B., Stamler J.S. Endothelial type nitric oxide synthase in skeletal muscle fibers: mitochondrial relationships // Biochem. Biophys. Res. Com. – 1995. – 211. – P. 375–381.
21. Kapur S., Bedard S., Marcotte B., Cote C.H., Marette A. Expression of nitric oxide synthase in skeletal muscle: a novel role for nitric oxide as a modulator of insulin action //Diabetes.– 1997. – 46. – P.1691–1700.
22. Lau K.S., Grange R.W., Isotani E., Sarelus I.H., Kamm K.E., Huang P.L., Stull J.T. nNOS and eNOS modulate cGMP formation and vascular response in contracting fast-twitch skeletal muscle //Physiol. Genomics – 2000. – 2. – P. 21–27.
23. Le Gouill E., Jimenez M., Binnert C., Jayet P.Y., Thalmann S., Nicod P., Scherrer U., Vollenweider P. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) knockout mice have defective mitochondrial b-oxidation //Diabetes. – 2007. – 56. – P. 2690–2696.



24. McConell G.K., Wadley G.D. Potential role nitric oxide in contraction-stimulated glucose uptake and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle // Proc. Austral. Physiol. Soc. – 2008. – 39. – P.69–74.
25. Negrao M.V., Alves C.R., Alves G.B., Pereira A.C., Dias R.G., Laterza M.C., Mota G.F., Oliveira E.M., Bassaneze V., Krieger J.E., Negrao C.E., Rondon M.U. Exercise training improves muscle vasodilatation in individuals with T786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene // Physiol Genomics.–2010. – 42A. – P. 71–77.
26. Roberts C.K., Barnard R.J., Jasman A., Balon T.W. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle // Amer. J. Physiol. – 1999. – 277. – P. E390–394.
27. Ruiz J.R., Arteta D., Buxens A., Artieda M., Gómez-Gallego F., Santiago C., Yvert T., Morán M., Lucia A. Can we identify a power-oriented polygenic profile // J. Appl. Physiol. – 2010. –108(3). – P. 561-566.
28. Wilkerson D.P., Campbell I.T., Jones A.M. Influence of nitric oxide synthase inhibition on pulmonary O2 uptake kinetics during supra-maximal exercise in humans // J. Physiol.– 2004. – 561, № 2. – P.623–635.
29. 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. – 2008.–18. – P.485–490.
30. Wadley G.D., McConell G.K. Effect of nitric oxide synthase inhibition on mitochondrial biogenesis in rat skeletal muscle // J. Appl. Physiol. – 2007. – 102. – P. 314–320.
31. Wadley G.D., Choate J., McConell G.K. NOS isoform-specific regulation of basal but not exercise-induced mitochondrial biogenesis in mouse skeletal muscle // J. Physiol. – 2007. – 585. – P. 253–262.

*Нац. ун-т фіз. виховання і спорту України, Київ;  
Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ  
E-mail: sdzrodovska@gmail.com*

*Матеріал надійшов до  
редакції 13.07.2013*