

ГЕНЕТИКА / GENETICS

DOI: <https://doi.org/10.60797/БИО.2024.2.4>ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА *PRO12ALA* ГЕНА *PPARG* У УЗБЕКСКИХ СПОРТСМЕНОВ

Научная статья

Якубов М.Д.^{1,*}, Далимова Д.А.²^{1,2} Центр передовых технологий, Ташкент, Узбекистан

* Корреспондирующий автор (mirakbardan[at]yahoo.com)

Аннотация

Решение конкретных задач, имеющие огромное значение как для спорта в целом, так и для каждого человека лично, связано с пониманием влияния механизма наследственности на здоровье и повышение спортивных результатов человека. Целью нашей работы явилось исследование частоты встречаемости генотипов полиморфизма *Pro12Ala* гена *PPARG* у узбекских спортсменов. Результаты нашего исследования показали, что распределения частот аллелей *ProAla* полиморфизма гена *PPARG* выявил, что частота встречаемости аллеля *Pro* в группе спортсменов, занимающихся боксом (3,3%, $p=0,006$) и футболом (7,9%, $p=0,000006$) достоверно превышает частоту встречаемости данного аллеля в контрольной группе (12,4%). Таким образом, вышеприведенный статистический анализ показал статистически достоверное повышение частоты встречаемости аллелей, а также генотипов у футболистов и боксеров по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ДНК, генетическая предрасположенность к физическим качествам, ген *PPARG*, *Pro12Ala* полиморфизм.

A STUDY OF THE FREQUENCY DISTRIBUTION OF THE *PPARG* GENE *PRO12ALA* POLYMORPHISM IN UZBEK ATHLETES

Research article

Yakubov M.D.^{1,*}, Dalimova D.A.²^{1,2} Center for Advanced Technology, Tashkent, Uzbekistan

* Corresponding author (mirakbardan[at]yahoo.com)

Abstract

Solving specific problems that are of great importance, both for sports in general and for each person personally, is associated with understanding the influence of the mechanism of heredity on health and improving a person's athletic performance. The purpose of our work was to study the frequency of occurrence of genotypes of the *Pro12Ala* polymorphism of the *PPARG* gene in Uzbek athletes. The results of our study showed that the frequency distribution of the *ProAla* alleles of the *PPARG* gene polymorphism revealed that the frequency of occurrence of the *Pro* allele in the group of athletes involved in boxing (3.3%, $p = 0.006$) and football (7.9%, $p = 0.000006$) significantly exceeds the frequency of occurrence of this allele in the control group (12.4%). Thus, the above statistical analysis showed a statistically significant increase in the frequency of alleles, as well as genotypes, in football players and boxers compared to the control group.

Keywords: gene polymorphism, DNA, genetic predisposition to physical qualities, *PPARG* gene, *Pro12Ala* polymorphism.

Введение

Генетический анализ совсем недавно представлялся как нечто из области научной фантастики. Сегодня же это одно из самых активно развивающихся направлений в спорте. Причем, что очень важно, проводятся не только фундаментальные исследования, но решаются и вполне конкретные задачи, имеющие огромное значение как для спорта в целом, так и для каждого человека лично. Открываются новые закономерности, растёт понимание влияния механизма наследственности на здоровье и повышение спортивных результатов человека. А значит, важность генетики как прикладной науки растёт с каждым днём. Успех в спортивной деятельности человека на 75-80% зависит от его генотипа, и лишь 15-20% успеха дают воспитание, тренировки и другие средовые факторы.

Генетики мира уделяют большое внимание выявлению полиморфизмов генов-кандидатов, ответственных за функционирование различных систем организма при определении физической работоспособности спортсменов. В настоящее время активно исследуется выявление генов, предрасполагающих к развитию физических качеств или ограничивающих их, анализ генетической предрасположенности к развитию физических качеств спортсменов. По аллельному профилю генов-кандидатов можно определить генетические особенности конкретного спортсмена, в том числе предрасположенность к развитию патологий. В Узбекистане за годы независимости в результате комплексных реформ в области физического воспитания были достигнуты значимые результаты, в том числе достигнуто формирование ведущих спортсменов в различных направлениях. В частности, воспитание подрастающего поколения является одним из приоритетов государственной политики. Реализации этой работы обозначена в Стратегии развития нового Узбекистана под пунктом «Поддержка и реализация творческого и интеллектуального потенциала молодого поколения, направленная на улучшение государственной молодежной политики, формирование здорового образа жизни среди детей и молодежи, их участие в физической культуре и спорте». На основе обозначенных задач, исследование генетических основ процесса переноса морфофункциональных характеристик организма человека в

области спорта, направленных на выявление генетической тенденции к различным видам спорта, определение физической нагрузки и обучение спортсменов, является отправной точкой для развития всесторонне продвинутого спортсменов важное научное и практическое значение.

Данный молекулярно-диагностический принцип наследственной предрасположенности человека к определённой двигательной деятельности предоставляет возможность создания более эффективных индивидуальных программ тренировок, учитывающих индивидуальные особенности каждого спортсмена. Также исследование генетического потенциала может помочь в предсказании возможных травм и патологий, взаимосвязанных со спортивной деятельностью, что позволит принять меры по их предотвращению или раннему выявлению [28].

Таким образом, генотип является важным индикатором, позволяющим оценить потенциал человека в различных физических аспектах. Эти генетические маркеры отражают наследственные особенности организма и могут быть использованы для разработки индивидуальных программ тренировок и в области спортивного отбора [27]. Знание генетических маркеров предрасположенности позволяет учитывать индивидуальные особенности и достигать максимальных результатов в физической активности. В последние годы проводятся множественные исследования в области генетики спорта, с целью более точно определить связь между генотипом и фенотипом, а также разработать эффективные стратегии для достижения желаемых результатов в различные виды физической деятельности. Генетические маркеры, находящиеся в митохондриальной ДНК (мтДНК), Y-хромосоме, и на аутосомных генах. Эти маркеры были исследованы с целью выявления связи между ними и спортивной активностью у человека. Исходя из результатов исследования была обнаружена значительная ассоциация этих генетических маркеров с физической деятельностью в спорте. Это позволяет предположить, что эти маркеры могут оказывать влияние на спортивную производительность и предрасположенность к различным видам спорта. Дальнейшие исследования позволят более глубоко изучить механизмы этой ассоциации и ее практическое применение в спортивной практике [28].

Актуальность данного исследования не вызывает сомнения. Генетические факторы важны в детерминации индивидуальных показателей в развитии и для выявления физических качеств и адаптационных особенностей человека. Исследования в области функциональной геномики спорта и обнаружение полиморфных генов, связанных с физической активностью, открывают новые перспективы по осуществлению спортивного отбора на генетическом уровне.

Не менее важным этапом в структуре комплексного подхода является анализ генов-маркеров для повышения эффективности отбора по разным видам спорта у детей. Физические качества – это выносливость и ловкость, быстрота и гибкость, то есть последние два показателя в основном зависят от генетического влияния. Тренированностью можно увеличить физические качества в 1,5-2 раза, показатель силы – в 1,5-4 раза, а качество выносливости – в 10 раз за счет широкого спектра адаптационных механизмов. В данное время из-за отсутствия генетических тестов по секциям отбор детей проводится тренерами на основании физической подготовки на момент отбора, а для достижения высоких спортивных результатов в будущем становится не ясным и затрудняет достичь высоких результатов. Для правильного прогнозирования в таких случаях тренерам помогает генетической предрасположенности спортсмена к выполнению различных физических нагрузок. Применение методов с учетом генетических показателей предрасположенности по определенным маркерным генам даёт нам большие возможности и подход в организации и планировании тренировочного процесса спортсменов.

Основные результаты и обсуждение

В последние несколько лет наблюдается значительное увеличение интереса к изучению семейства ядерных рецепторов, известных как *PPAR* (пролифераторами активируемые рецепторы пероксисома). *PPAR* важна для спортсменов в регуляции экспрессии большинства генов и оказывают влияние на обмен жиров и углеводов. В данную группу включены рецепторы альфа, гамма и дельта, которые стимулируются пероксисом пролифераторами (*PPARA*, *PPARG*, *PPARD*). В некоторых исследованиях было выявлено, что семейство *PPAR* и один из их общих коактиваторов – 1-альфа-коактиватор *PPAR* (*PGC1α*) играют важнейшую роль в энергообеспечении скелетных мышц и миокарда [1], [26]. Нами был исследован гамма рецептор – *PPARG* ген.

Ген *PPARG* расположен на хромосоме 3p25 и состоит из 9 экзонов (A1, A2, B и 1-6) и 8 интронов. *PPARG* состоит из 2х изоформ белка: *PPARG1* и *PPARG2*, различающиеся наличием 28-аминокислотного участка на N-конце *PPARG2* [14]. *PPARG1* экспрессируется практически во всех тканях организма, а *PPARG2* преимущественно в жировой ткани [23]. Активация *PPARG* приводит к ускорению адипогенеза и дифференцировки адипоцитов [9], [24]. В макрофагах *PPARG* участвует в подавлении продукции провоспалительных цитокинов [18], [22] и улучшении чувствительности тканей к инсулину [7], [17], а в печени и скелетных мышцах – в метаболизме глюкозы и липидов. Известно, что, *PPARG* участвует в метаболизме костной ткани [25], развитии гипертрофии миокарда [5], [6] и АГ, связанной с повышенным утилизацией жира [16].

Одной из самой распространенной мутацией гена *PPARG* является однонуклеотидная замена цитозина на гуанин в 12 кодоне (экзоне B) (*rs1801282*), в результате чего происходит замена пролина на аланин (*Pro12Ala*) в белке *PPARG2* [13], что приводит к снижению транскрипционной активности некоторых генов-мишеней [16], в том числе генов фактора некроза опухолей (TNF- α), лептина, резистина, адипонектина и ингибитора активации плазминогена 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1).

Выделены следующие генотипические варианты, образующиеся в результате аллельного полиморфизма данного гена: *Pro/Pro* – гомозиготы по нормальному аллелю, *Pro/Ala* – гетерозиготы, *Ala/Ala* – гомозиготы по мутантному аллелю. Экспериментальные данные свидетельствуют о снижении способности фактора *PPAR2* при замене пролина на аланин связываться с промоторами генов, которые он активирует [4], [12]. Пониженная активность *PPAR2*, ассоциируемая с носительством аллеля, кодирующего *Ala*, приводит к повышению чувствительности к инсулину и увеличению утилизации глюкозы [10], [11]. На этом основании *Ala* аллель принято считать протективным в отношении развития сахарного диабета 2 типа. Полиморфизм *Pro12Ala* (аминокислотная замена *Pro>Ala* в позиции 12

или точечная мутация гена *PPARG* C>G (rs1801282)), умеренно снижающий функцию этого рецептора, является показателем снижения риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2), гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и атеросклероза [11], [19], [20], [21]. В соответствии с ранее полученными данными, восстановление чувствительности тканей к инсулину связано с менее активным липолизом в жировой ткани и гликолиза в печени у обладателей *Ala* аллели, что приводит к снижению уровня СЖК и активации их потребления мышечной тканью.

В исследовании, состоящем в поиске корреляции *Pro12Ala* полиморфизма *PPARG* с площадью поперечного сечения мышечных волокон было установлено, что *Ala* аллель ассоциирован с большей площадью поперечного сечения как медленных, так и быстрых мышечных волокон [1].

При генетическом анализе исследуемых обнаружили, что носителей *Ala* аллеля встречается большой индекс массы тела, чем у носителей *Pro/Pro* гомозиготы.

Между тем, связь полиморфизма гена *PPARG* с физической деятельностью остается до конца не изученной. Некоторые исследования позволяют сделать предположение, что носительство *Ala* аллеля *PPARG*, повышающее чувствительность к инсулину, а значит, усиливающее его анаболическое действие на скелетные мышцы, предрасполагает к развитию и проявлению скоростно-силовых качеств [8], [9]. По-видимому, *Ala* аллель также способствует развитию и проявлению выносливости, поскольку у высококвалифицированных стайеров отмечена высокая частота встречаемости *Ala* аллеля по сравнению с менее квалифицированными спортсменами. Это может быть связано с влиянием повышенной чувствительности к инсулину на гипертрофию как медленных, так и быстрых мышечных волокон.

Таким образом, многими исследователями было доказано влияние данного полиморфизма на метаболические процессы, влияющие на свойства мышечной ткани, и на физические качества, что позволяет рассматривать его как генетический маркер предрасположенности к видам спорта, в которых соревновательные упражнения обеспечиваются преимущественно анаэробными механизмами энергообеспечения.

Известно, что генетическая ассоциация может варьировать в зависимости от изучаемой популяции, поэтому очень важно проводить данные исследования на различных популяциях. До настоящего времени исследования полиморфизмов гена *PPARG* у спортсменов в Узбекистане не проводились.

Целью нашего исследования явилось определение частоты встречаемости генотипов полиморфизма *Pro12Ala* гена *PPARG* у узбекских спортсменов.

Образцы крови для проведения молекулярно-генетического анализа по полиморфизму гена *PPARG* были взяты у спортсменов, занимающихся велоспортом, боксом, регби, футболом и академической греблей. Венозная кровь в количестве 1мл была отобрана в 0,5 мл раствора цитрата натрия и хранилась при -200 С. Общее количество спортсменов составляло 397, включающих 296 спортсменов различных специализаций: велосипедистов (64), боксеров (60), регбистов (56), футболистов (66) и академической гребли (50). Кроме того, в исследовании участвовала контрольная группа, состоящая из 101 человека.

Выделение ДНК проводилось по методу R. Воот и др. [3] с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 («Лаборатория ИзоГен», Россия). Далее образцы ДНК подвергались ПЦР генотипированию.

Генотипирование образцов ДНК по гену *PPARG* проводили с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров. ПЦР проводили с использованием набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak™ PCR Core. Условия ПЦР были следующими: 94 0С – 5 мин, затем 35 циклов: 94 0С – 40 сек, 58 0С – 40 сек, 72 0С – 40 сек, заключительная элонгация – 72 0С – 7 мин.

После проведения стандартной ПЦР-амплификации гена *PPARG*, полученные ПЦР продукты подвергались ПДРФ – анализу полиморфизма длин стрикционных фрагментов (рестрикции) с использованием эндонуклеаз рестрикции *HhaI* (фермент) (производство НПО «Сибэнзим»).

В стерильные, пустые пробирки объемом 0,2 мл, добавили по 5-10 мкл ПЦР продукта, по 1 мкл рестрикционного буфера, по 0,1 мкл фермента *HhaI*, с конечной концентрацией 20 ед/мкл. Затем полученная рестрикционная смесь помещалась в термостат на 16 часов при 37 С.

Затем продукты рестрикции подвергали электрофорезу на 8% акриламидном геле, с последующим окрашиванием бромистым этидием и визуализировали проходящим УФ излучением с помощью гелъдокументирующего устройство Дайхан.

Интерпретацию результатов по генотипированию проводили на основании различных бэндов на электрофореграмме: 154 bp (п.н.) гомозиготный генотип *Pro/Pro*, 133 bp (п.н.) гетерозиготный генотип *Pro/Ala*, 134 bp (п.н.) гомозиготный генотип *Ala/Ala*.

Результаты статистического анализа показали, что распределение вариантных генотипов полиморфизма *Pro12Ala* гена *PPARG* в контрольной группе и группах спортсменов соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга (df=1, P > 0.05).

Таблица 1 - Распределение частот аллелей по мультипликативной модели наследования *PPARG* гена

DOI: <https://doi.org/10.60797/BIO.2024.2.4.1>

Случаи	Распределение частот аллелей				χ^2	p
	Pro		Ala			
	Случай	Контр.	Случай	Контр.		
Велоспорт	0,844	0,876	0,156	0,124	0,70	0,40
OR (знач./95% CI)	0,76 (0,4,-1,44)		1,31 (0,69-2,47)			

Бокс OR (знач./ 95% CI)	0,967	0,876	0,033	0,124	7,51	0,006
	4,10 (1,39-12,08)		0,24 (0,08-0,72)			
Регби OR (знач./ 95% CI)	0,893	0,876	0,107	0,124	0,19	0,66
	1,18 (0,57-2,44)		0,85 (0,41-1,76)			
Футбол OR (знач./ 95% CI)	0,960	0,876	0,079	0,248	21,92	0,000006
	3,42 (1,96-5,99)		0,29 (0,17-0,51)			
Академ.гре бля OR (знач./ 95% CI)	0,820	0,876	0,180	0,124	1,73	0,19
	0,64 (0,33-1,24)		1,55 (0,80-3,01)			

Анализ распределения частот аллелей ProAla полиморфизма гена PPARC выявил, что частота встречаемости аллеля Pro в группе спортсменов, занимающихся боксом (3,3%, $p=0,006$) и футболом (7,9%, $p=0,000006$) достоверно превышает частоту встречаемости данного аллеля в контрольной группе (12,4%) (табл.1).

Установлено, что при анализе Pro/Ala полиморфизма гена PPARC по распределению частот аллелей и генотипов полиморфизма у боксеров и футболистов наблюдается значительное статистическое увеличение носительство Pro аллеля и генотипа Pro/Pro по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными о том, что носительство этого аллеля, повышающее чувствительность мышечной ткани к инсулину и усиливающее его анаболическое действие на скелетные мышцы, предрасполагает к развитию и проявлению выносливости [26].

Заклучение

Таким образом, Pro12Ala полиморфизм PPARC гена можно рекомендовать в качестве маркера предрасположенности к спортивной деятельности в узбекской популяции [26]. Носителям аллеля Ala, а также генотипов Pro/Ala и Ala/Ala гена PPARC могут быть включены в список генов для генетического тестирования где требуется выносливость. Так, наличие маркеров выносливости говорит о возможных успехах в футболе и боксе.

Генетика играет важную роль в спорте, и ее значение будет только расти в будущем. Дальнейшие исследования в этой области позволят нам лучше понимать влияние генов на спортивные достижения, разрабатывать более эффективные методы тренировок и делать спорт более безопасным и доступным для всех. Более глубокое изучение генетики в спорте открывает широкие перспективы для персонализации тренировочного процесса. Определение генетической предрасположенности к различным видам спорта позволит оптимизировать выбор спортивной специализации для детей и подростков. Анализ индивидуальных генетических особенностей позволит разработать персонализированные программы тренировок, учитывающие потенциал и риски каждого спортсмена. Это может привести к повышению эффективности тренировок, снижению риска травм и улучшению спортивных результатов. Но несмотря на огромный потенциал генетики в спорте, важно помнить об этических аспектах.

Благодарности

Выражаю благодарность научному руководителю профессору Мухамедову Р.С., консультанту профессору Турдикуловой Ш.У. и д.б.н. Далимовой Д.А. за ценные советы при планировании исследования и рекомендации по оформлению статьи.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Acknowledgement

I express my gratitude to my supervisor Prof. Mukhamedov R.S., consultant Prof. Turdikulova Sh.U. and Dr. Dalimova D.A. for valuable advice in planning the research and recommendations on the design of the article.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Якубов М.Д. Методы исследований для оценки физической работоспособности спортсменов / М.Д. Якубов, Д.А. Далимова // Collquim-journal. — Чехия, 2020. — №31 (83). — С. 34-36
2. Якубов М.Д. Применение методов генетического тестирования в спорте / М.Д. Якубов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2017. — № 2. — С. 34-36
3. Boom R. Wertheim-van dillen and J. Van Der Noordaa. Rapid and Simple Method for Purification of Nucleic Acids / R. Boom, C.J.A. Sol, M.M.M. Salimans [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — Mar. 1990. — p. 495-503
4. Deeb S.S. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S.S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto [et al.] // Nature Genetics. — 1998. — vol.20 (3). — P. 284-287.

5. Ding G. Cardiac peroxisome proliferator-activated receptor γ is essential in protecting cardiomyocytes from oxidative damage / G. Ding, M. Fu, Q. Qin [et al.] // *Cardiovascular Research*. — 2007. — Vol. 76 (2). — P. 269–279.
6. Duan S.Z. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- γ both induce cardiac hypertrophy in mice / S.Z. Duan, C.Y. Ivashchenko, M.W. Russell [et al.] // *Circulation Research*. — 2005. — Vol. 97(4). — P. 372–379.
7. Hevener A.L. Macrophage PPAR γ is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidiabetic effects of thiazolidinediones / A.L. Hevener, J.M. Olefsky, D. Reichart [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2007. — Vol. 117 (6). — P. 1658-1669.
8. Jacob S. The PPAR γ 2 polymorphism Pro12Ala is associated with better insulin sensitivity in the offspring of type 2 diabetic patients / S. Jacob, M. Stumvoll, R. Becker // *Hormone and Metabolic Research*. — 2000. — vol. 32. — p. 413–416.
9. Kahara T. PPAR γ gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men / T. Kahara, T. Takamura, T. Hayakawa [et al.] // *Metabolism*. — 2003. — Vol. 52. — P. 209-212.
10. Lindi V. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene on longterm weight change in Finnish non-diabetic subjects / V. Lindi, K. Sivenius, L. Niskanen [et al.] // *Diabetologia*. — 2001. — vol. 44. — p. 925-926.
11. Lindi V.I. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR- γ 2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study / V.I. Lindi, M.I. Uusitupa, J. Lindström [et al.] // *Diabetes*. — 2002. — vol. 51. — 8. — p. 2581-2586.
12. Masugi J. Inhibitory effect of a proline-to-alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferator activated receptor- γ 2 on thiazolidinedione-induced adipogenesis / J. Masugi, Y. Tamori, H. Mori [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2000. — vol. 268. — p. 178–182.
13. Meirhaeghe A. Study of a new PPAR γ 2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population / A. Meirhaeghe, M.W.T. Tanck, L. Fajas [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism*. — 2005. — Vol. 85(2). — P. 140-148.
14. Michalik L. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors / L. Michalik, J. Auwerx, J.P. Berger [et al.] // *Pharmacol Rev*. — 2006. — Vol. 58. — P. 726-741.
15. Montagner A. New insights into the role of PPARs / A. Montagner, G. Rando, G. Degueurce [et al.] // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. — 2011. — Vol. 85. — P. 235–243.
16. Nicol C.J. PPAR γ in endothelial cells influences high fat diet-induced hypertension / C.J. Nicol, M. Adachi, T.E. Akiyama // *American Journal of Hypertension*. — 2005. — Vol. 18(4). — P. 549–556.
17. Odegaard J.I. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance / J.I. Odegaard, R.R. Ricardo-Gonzalez, M.H. Goforth [et al.] // *Nature*. — 2007. — Vol. 447(7148). — P. 1116-1120.
18. Ridderstrale M. FOXC2 mRNA expression and a 5' untranslated region polymorphism of the gene are associated with insulin resistance / M. Ridderstrale, E. Carlsson, M. Klannemark [et al.] // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 3554-3560.
19. Semple R.K. PPAR γ and human metabolic disease / R.K. Semple, V.K. Chatterjee, S. O'Rahilly // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2006. — vol. 116. — 3. — p. 581-589.
20. Stumvoll M. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism / M. Stumvoll, H. Häring // *Diabetes*. — 2002. — vol. 51. — 8. — p. 2341-2347.
21. Vaccaro O. Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ 2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients / O. Vaccaro, E. Lapice, A. Monticelli // *Diabetes Care*. — 2007. — vol. 30. — 5. — p. 1156-1161.

Список литературы на английском языке / References in English

1. YAKubov M.D. Metody issledovaniy dlya ocenki fizicheskoy rabotosposobnosti sportsmenov [Research methods for assessing the physical performance of athletes] / M.D. YAKubov, D.A. Dalimova // *Collquim-journal*. — CHEkhiya, 2020. — №31 (83). — P. 34-36 [in Russian]
2. YAKubov M.D. Primenenie metodov geneticheskogo testirovaniya v sporte [The use of genetic testing methods in sports] / M.D. YAKubov // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]*. — 2017. — № 2. — P. 34-36 [in Russian]
3. Boom R. Wertheim-van dillen and J. Van Der Noordaa. Rapid and Simple Method for Purification of Nucleic Acids / R. Boom, C.J.A. Sol, M.M.M. Salimans [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. — Mar. 1990. — p. 495-503
4. Deeb S.S. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S.S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto [et al.] // *Nature Genetics*. — 1998. — vol.20 (3). — P. 284-287.
5. Ding G. Cardiac peroxisome proliferator-activated receptor γ is essential in protecting cardiomyocytes from oxidative damage / G. Ding, M. Fu, Q. Qin [et al.] // *Cardiovascular Research*. — 2007. — Vol. 76 (2). — P. 269–279.
6. Duan S.Z. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- γ both induce cardiac hypertrophy in mice / S.Z. Duan, C.Y. Ivashchenko, M.W. Russell [et al.] // *Circulation Research*. — 2005. — Vol. 97(4). — P. 372–379.
7. Hevener A.L. Macrophage PPAR γ is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidiabetic effects of thiazolidinediones / A.L. Hevener, J.M. Olefsky, D. Reichart [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2007. — Vol. 117 (6). — P. 1658-1669.
8. Jacob S. The PPAR γ 2 polymorphism Pro12Ala is associated with better insulin sensitivity in the offspring of type 2 diabetic patients / S. Jacob, M. Stumvoll, R. Becker // *Hormone and Metabolic Research*. — 2000. — vol. 32. — p. 413–416.
9. Kahara T. PPAR γ gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men / T. Kahara, T. Takamura, T. Hayakawa [et al.] // *Metabolism*. — 2003. — Vol. 52. — P. 209-212.

10. Lindi V. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on longterm weight change in Finnish non-diabetic subjects / V. Lindi, K. Sivenius, L. Niskanen [et al.] // *Diabetologia*. — 2001. — vol. 44. — p. 925-926.
11. Lindi V.I. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study / V.I. Lindi, M.I. Uusitupa, J. Lindström [et al.] // *Diabetes*. — 2002. — vol. 51. — 8. — p. 2581-2586.
12. Masugi J. Inhibitory effect of a proline-to-alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferator activated receptor-gamma 2 on thiazolidinedione-induced adipogenesis / J. Masugi, Y. Tamori, H. Mori [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2000. — vol. 268. — p. 178-182.
13. Meirhaeghe A. Study of a new PPAR γ 2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population / A. Meirhaeghe, M.W.T. Tanck, L. Fajas [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism*. — 2005. — Vol. 85(2). — P. 140-148.
14. Michalik L. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors / L. Michalik, J. Auwerx, J.P. Berger [et al.] // *Pharmacol Rev*. — 2006. — Vol. 58. — P. 726-741.
15. Montagner A. New insights into the role of PPARs / A. Montagner, G. Rando, G. Degueurce [et al.] // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. — 2011. — Vol. 85. — P. 235-243.
16. Nicol C.J. PPAR γ in endothelial cells influences high fat diet-induced hypertension / C.J. Nicol, M. Adachi, T.E. Akiyama // *American Journal of Hypertension*. — 2005. — Vol. 18(4). — P. 549-556.
17. Odegaard J.I. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance / J.I. Odegaard, R.R. Ricardo-Gonzalez, M.H. Goforth [et al.] // *Nature*. — 2007. — Vol. 447(7148). — P. 1116-1120.
18. Ridderstrale M. FOXC2 mRNA expression and a 5' untranslated region polymorphism of the gene are associated with insulin resistance / M. Ridderstrale, E. Carlsson, M. Klannemark [et al.] // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 3554-3560.
19. Semple R.K. PPAR γ and human metabolic disease / R.K. Semple, V.K. Chatterjee, S. O'Rahilly // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2006. — vol. 116. — 3. — p. 581-589.
20. Stumvoll M. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism / M. Stumvoll, H. Häring // *Diabetes*. — 2002. — vol. 51. — 8. — p. 2341-2347.
21. Vaccaro O. Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ 2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients / O. Vaccaro, E. Lapice, A. Monticelli // *Diabetes Care*. — 2007. — vol. 30. — 5. — p. 1156-1161.