



МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ СПОРТУ ВИЩИХ ДОСЯГНЕНЬ

Молекулярно-генетичні фактори розвитку гіпертрофії міокарда при інтенсивних фізичних навантаженнях

УДК 796.015.6:612.1+575.113.1

С. Б. Дроздовська

Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна

Резюме. *Мета:* розглянути молекулярно-генетичні механізми розвитку гіпертрофії міокарда у відповідь на систематичні фізичні навантаження та встановити ключові фактори, що сприяють розвитку крайніх форм гіпертрофії, виявити спадкові фактори, які сприяють її розвитку. *Методи:* аналіз наукової та науково-методичної літератури. *Результати.* Встановлено, що схильність до розвитку гіпертрофії міокарда під впливом інтенсивних фізичних навантажень має спадкові особливості, які залежать від поліморфізмів генів та рівня їх експресії. До переліку таких генів належать гени білків–регуляторів метаболічних мереж, ренін-ангіотензинової системи, структурних білків серцевого м'язу, факторів росту та гени некодуючих РНК (мікро- та довгих некодуючих РНК). *Висновки.* Дослідження поліморфізмів генів білків–регуляторів метаболічних мереж, ренін-ангіотензинової системи, структурних білків серцевого м'язу, некодуючих РНК та рівня їх експресії у відповідь на фізичні навантаження дозволять розкрити молекулярно-генетичні механізми регуляції адаптаційної відповіді серцево-судинної системи та слугуватимуть основою створення методу неінвазивної діагностики схильності до розвитку патологічних форм гіпертрофії міокарда. Експресія генів некодуючих РНК є потенційним інформаційним маркером перебігу адаптаційних процесів до фізичних навантажень.

Ключові слова: гіпертрофія міокарда, молекулярно-генетичні фактори, поліморфізми генів, міРНК, експресія генів, фізичні навантаження.

Резюме. *Цель:* рассмотреть молекулярно-генетические механизмы развития гипертрофии миокарда в ответ на физические нагрузки и установить ключевые факторы, способствующие развитию крайних форм гипертрофии, определить наследственные факторы, способствующие ее развитию. *Методы:* анализ научной и научно-методической литературы. *Результаты.* Установлено, что предрасположенность к развитию гипертрофии миокарда под влиянием интенсивных физических нагрузок имеет наследственные особенности, зависящие от полиморфизмов генов и уровня их экспрессии. К перечню таких генов относят гены белков–регуляторов метаболических сетей, ренин-ангиотензиновой системы, структурных белков сердечной мышцы, факторов роста и гены некодирующих РНК (микро- и длинных некодирующих). *Выводы.* Исследования полиморфизмов генов белков–регуляторов метаболических сетей, ренин-ангиотензиновой системы, структурных белков сердечной мышцы и уровня экспрессии этих генов в ответ на физические нагрузки позволят раскрыть молекулярно-генетические аспекты механизма регуляции адаптационного ответа сердечно-сосудистой системы и послужат основой для создания метода неинвазивной диагностики предрасположенности к развитию патологических форм гипертрофии миокарда. Экспрессия некодирующих РНК является потенциальным информационным маркером протекания адаптационных процессов к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, молекулярно-генетические факторы, полиморфизмы генов, миРНК, экспрессия генов, физические нагрузки.

Abstract. *Objective:* to consider molecular-genetic mechanisms of myocardial hypertrophy development as a result of systemic physical exercise and to determine the key factors contributing to boundary forms of hypertrophy development and the hereditary factors contributing to its development. *Methods:* analysis of scientific and scientific-methodical literature. *Results.* It has been established that the propensity to develop myocardial hypertrophy under the influence of intense physical loads has hereditary features, which depend on the polymorphisms of the genes and their level of expression. The list of such genes includes the genes of the protein regulators of the metabolic networks, the renin-angiotensin system, the heart muscle structural proteins, the growth factors, and the non-coding RNA genes (micro and long non-coding RNA). *Conclusions.* Study of the polymorphisms of the genes of protein regulators of metabolic networks, the renin-angiotensin system, structural proteins of the heart muscle, non-coding RNA and their level of expression in response to physical loads will reveal the molecular-genetic mechanisms of regulation of cardiovascular system adaptation response and serve as the basis for the creation of the method of noninvasive diagnostics of the liability to pathological forms of myocardial hypertrophy development. Expression of non-coding RNA genes is a potential information marker for adaptation processes to physical loads.

Keywords: myocardial hypertrophy, molecular-genetic factors, genes polymorphisms, mRNA, genes expression, physical loads.

Постановка проблеми. Аналіз останніх публікацій. Гіпертрофія міокарда є однією з невід'ємних фенотипічних рис адаптації серця до м'язової діяльності, що разом із дилатацією порожнин і брадикардією утворює «тріаду спортивного серця». За результатами досліджень, такий індикатор гіпертрофії, як маса міокарда (ММ) лівого шлуночка, у спортсменів різних спеціалізацій на 20–40 % перевищує належні величини, а ступінь і локалізація гіпертрофії визначається інтенсивністю та характером навантажень [2]. Регуляція маси міокарда залежить від взаємодії фізичних навантажень із серцевими факторами росту й індивідуальними генетичними особливостями. Попри те що особливості анатомічного та електричного ремоделювання близькі до патологічних, «серце спортсмена» характеризується нормальним або субнормальним рівнем функціонування кардіоміоцитів [30]. Деякі дослідники стверджують, що 60 % варіабельності ММ лівого шлуночка обумовлені генетичними факторами [36]. Фізіологічна гіпертрофія у відповідь на фізичні вправи відрізняється від патологічної стимулами, структурою та молекулярним профайлом [22].

І хоча якісні та кількісні показники вираженості гіпертрофії міокарда достатньо вивчені та класифіковані [2], проте досі не вщухають дискусії про механізми формування гіпертрофії та можливість трансформації фізіологічної гіпертрофії у патологічну під впливом фізичних навантажень. Незважаючи на те, що фізична активність є одним із найбільш надійних засобів профілактики ряду серцево-судинних захворювань, а високий рівень фізичної активності строго асоційований зі зниженням частоти випадків цих захворювань, надмірні фізичні навантаження можуть бути фактором, що провокує їх розвиток. Крім того, у ступінь ризику їх розвитку здійснюють внесок

генетичні фактори, що пояснює гетерогенність ефекту впливу фізичних вправ на ризик серцево-судинних захворювань [1, 36].

Нерідко у спортсменів діагностують розвиток гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП), яка вважається однією з найчастіших причин раптової смерті спортсменів. За сучасними уявленнями, ГКМП є переважно генетично обумовленим захворюванням, причиною якого є понад 1400 описаних поліморфізмів генів, що кодують білки серцевого саркомера і деяких несаркомерних білків. Найбільш поширеною думкою є положення про те, що у спортсменів спостерігають тільки первинну гіпертрофічну кардіоміопатію, пов'язану зі спадковими особливостями. На сьогодні за допомогою широкогеномних досліджень встановлено ряд поліморфізмів, асоційованих з великою кількістю серцево-судинних і метаболічних хвороб [12, 15], але ступінь успадкування реакцій серцево-судинної системи на тривалі фізичні навантаження до цього часу ще мало вивчений. Розуміння ймовірності трансформації фізіологічної гіпертрофії міокарда спортсменів у патологічну, що широко дискутується до цього часу, потребує додаткових досліджень.

Зв'язок роботи з важливими науковими програмами або практичними завданнями. Робота виконується згідно з темою фундаментального дослідження Міністерства освіти і науки «Молекулярно-генетичні особливості адаптації серцево-судинної системи до інтенсивних фізичних навантажень» на 2017–2019 рр. (номер держреєстрації 0117U002383).

Мета дослідження – розглянути молекулярно-генетичні механізми розвитку гіпертрофії міокарда у відповідь на систематичні фізичні навантаження та встановити ключові фактори, що підвищують ймовірність розвитку патологічних

форм гіпертрофії, виявити спадкові фактори, які сприяють її розвитку.

Методи дослідження: аналіз наукової та науково-методичної літератури.

Результати дослідження. Основним механізмом формування гіпертрофії міокарда вважається розростання структури кардіоміоцитів і розвиток капілярного русла. У відповідь на фізичні навантаження у клітинах міокарда активуються два сигнальні шляхи [22]. Вважається, що активація сигнального шляху фактора росту нейрегуліну 1 (NRG1)-ErbB4-C/EBP β) є одним із найважливіших молекулярних механізмів, що обумовлюють зміни у кардіоміоцитах при фізичних навантаженнях [25]. Посилення регуляції цього фактора призводить до зменшення експресії транскрипційного фактора C/EBP β (CCAAT/енхансер-зв'язуючий білок β) і пов'язаного з ним збільшення експресії CITED4 (Cbp/p300-interacting transactivator). Зменшення експресії C/EBP β спричинює підвищення регуляції генів гіпертрофії Gata4, Tbx5, Nkx2,5, 2-MHC, Tnl, TnT [6]. Іншим важливим механізмом, що індукується фізичними вправами, є (IGF)-1-PI3k-Акт сигнальний шлях, активація якого впливає на розвиток гіпертрофії міокарда [39]. Вплив на будь-яку з ланок цих сигнальних шляхів може обумовити зміни в перебігу адаптаційних процесів міокарда у відповідь на фізичні вправи.

Нещодавно було встановлено, що наявність певних алелів у генах, що контролюють синтез білків—регуляторів метаболічних мереж, може бути несприятливим фактором для спортсменів, під впливом якого активізується процес патологічного стрес-індукованого ремоделювання міокарда у спортсменів. Перелік поліморфізмів генів, що можуть бути маркерами перебігу адаптаційних процесів, і несприятливих алелів щорічно зростає у геометричній прогресії. До них на сьогодні належать гени ренін-ангіотензинової системи, гени структурних білків серцевого м'яза та гени факторів росту.

Ренін-ангіотензинова система відіграє ключову роль у розвитку гіпертрофії міокарда, оскільки є однією з систем, що активується під впливом фізичних вправ. Високі рівні реніну плазми крові, ангіотензину I та II було виявлено після фізичних вправ, спрямованих на розвиток витривалості, але рівень ангіотензинперетворюючого фермента (ACE) у крові здорових людей не змінився. Було встановлено асоціацію поліморфізмів генів ACE (I/D) та ангіотензиногену (235 met/tre) з масою лівого шлуночка серця у спортсменів [14].

Встановлено, що D/D-генотип та D-алель є маркерами розвитку різних форм кардіоміопатії

(ішемічної та дилатаційної) [3]. У дослідженні було отримано вірогідну кореляцію I-алеля гена ACE з кінцево-діастолічним діаметром порожнини лівого шлуночка, що підтверджує дані про можливий вплив даного гена на процеси ремоделювання міокарда, у тому числі у спортсменів [5].

Важливим фактором у розвитку гіпертрофії серця при адаптації до силових навантажень є mTOR (англ. *mammalian target of rapamycin*). Цей фермент належить до родини серин/треонін-специфічних протеїнкіназ і відіграє важливу роль у передачі позаклітинних сигналів через фосфорилування численних субстратів у різних метаболічних реакціях організму людини. mTOR регулює метаболізм у м'язовій тканині шляхом фосфорилування різних ферментів білкового обміну, а також факторів транскрипції і трансляції. Експресія mTOR відбувається у відповідь на зміну метаболічних потреб м'язової клітини і призводить до посилення метаболізму білків. Білок експресується у багатьох тканинах і бере активну участь у регуляції метаболічних реакцій у скелетних м'язах, пов'язаних з їхньою гіпертрофією і атрофією. Дослідження останніх років свідчать про важливу роль mTOR у регуляції внутрішньоклітинного метаболізму, насамперед на етапах ініціації і трансляції синтезу м'язових білків [4]. Завдяки широкій субстратній специфічності фермент бере участь у багатьох клітинних процесах, які включають регулювання розмірів клітини, мРНК-трансляцію, біогенез мітохондрій і рибосом, синтез ліпідів, транспорт речовин всередині клітини й аутофагію [17, 19]. Існують білкові комплекси mTORC1 і mTORC2, які відрізняються чутливістю до інгібіторного ефекту рапаміцину. Регуляція активності mTOR у скелетних м'язах відбувається з участю сигнальних шляхів інсулін/IGF1, RAS/PI3K, ферментів AMPK, ERK, PA10, PLD, фосфатидної кислоти (PA), суміші амінокислот і перш за все лейцину, механічного розтягування м'язів і силових фізичних навантажень. Всіх їх можна розглядати як потенційні регулятори, здатні активувати mTORC1 і посилювати каталітичну активність ферменту, що призводить до посилення синтезу білків у скелетних м'язах.

У присутності амінокислот фактори росту і силові фізичні вправи можуть активувати mTORC1 і ефективніше збільшувати синтез білків м'язів [7, 32]. Силові фізичні вправи підвищують активність везикулярного транспортного білка Vps34 (фосфатидилінозитол-3-кіназа) [26]. Це може поліпшити переміщення mTORC1 у лізосоми і сприяти пролонгованій активації ферменту

під час виконання наступних фізичних вправ. При передачі сигналу амінокислот через RagGTP-азні білки до mTORC1 використовується молекулярний механізм, в якому саме GTP-зв'язуючий центр Rag-гетеродимера змінюється в присутності амінокислот [18, 31]. Однак досі не з'ясовано, як зміни в механічному навантаженні м'яза під час виконання силових вправ можуть генерувати сигнал, що передається на mTORC1. Комплекс mTORC1 інтегрує сигнали від енергетичного стану м'язових клітин і таких стимулів: ростових і харчових факторів, фізичних вправ і мітохондріальних факторів, що дозволяє контролювати обмін білків і, отже, ріст клітин [7]. Анаболізм м'язових білків відбувається, коли швидкість синтезу білків більша, ніж швидкість розщеплення, внаслідок чого з часом збільшується кількість білків у м'язах. Гіпертрофія м'язів є повільним процесом, оскільки синтез білків повинен перевищувати розпад білків протягом тривалого періоду (від тижнів до місяців). Систематичні силові тренування спричиняють адаптацію, що приводить до гіпертрофії м'язів в результаті інтеграції відповіді генів, які регулюють метаболічні процеси, що збільшують розмір м'язових клітин [10]. Наприклад, одне силове тренування викликає швидку (через 2 год) активацію декількох генів, що беруть участь у гіпертрофії м'язів, з піком індукції для більшості генів у період 4–6 год після тренування [37].

В експерименті на тваринах показано, що довготривалі вправи помірної інтенсивності аеробного характеру призвели до розвитку гіпертрофії міокарда шляхом значної активації сигнального шляху Akt/mTOR/p70^{S6k} [21].

Білок mTOR кодується геном *FRAP1* (FKBP12-Rapamycin Complex-Associated Protein), який локалізований у хромосомі 1 (1p36.2). Ген *FRAP1* містить 8189 поліморфізмів, з яких досліджено функціональне значення тільки декількох. Встановлено, що особи з T/T-генотипом T/C поліморфізму гена *FRAP1* (rs11121704) характеризуються вищим рівнем експресії даного гена. T/C поліморфізм гена *FRAP1* (rs11121704) пов'язаний з розвитком онкологічних захворювань, зокрема T/T-генотип асоційований зі зростанням ризику розвитку онкологічних захворювань [33].

T/G поліморфізм гена *FRAP1* (rs2295080) знаходиться у промоторному регіоні гена і призводить до змін рівня mRNA та зниження люциферазної активності [7]. Раніше нами було встановлено, що G-алель T/G поліморфізму гена *FRAP1* асоційований зі схильністю до виконання вправ силового характеру [9].

Ще один фактор, що впливає на розвиток гіпертрофії — фолістатиноподібний глікопротеїн 1 (Fstl1) — секретується у серці дорослих осіб і бере участь в ушкодженнях серця, що призводять до гіпертрофії та серцевої недостатності. У мишей з нокаутом гена *Fstl1* спостерігали міокардіальну гіпертрофію і зменшення продуктивності шлуночків серця [34], тоді як підвищення експресії цього гена призводило до профілактики гіпертрофії міокарда.

Ключовим фактором регуляції м'язового розвитку, гомеостазу та метаболізму є некодуючі РНК (включно мікро- та довгі некодуючі РНК). Хоча їх біологічну роль почали вивчати не так давно, важливість їх участі у широкому діапазоні біологічних процесів вже є безсумнівною. Отже, крім поліморфізмів важливу роль в адаптаційних реакціях до фізичних навантажень відіграють міРНК, рівень експресії генів яких може бути маркером як аеробних можливостей організму, так і стану серцево-судинної системи [29, 27]. МікроРНК (miRNAs, miRs) — це висококонсервативні, некодуючі РНК, які інгібують експресію генів-мішеней шляхом зв'язування з 3'нетрансльованим регіоном (3'UTR) матричних РНК (mRNA) і пригнічують їх трансляцію чи прискорюють деградацію. міРНК регулюють розвиток серця, гіпертрофію і ангиогенез [20]. міРНК-1, -133a, -133b добре досліджені у міокарді та характеризуються зменшеною експресією при гіпертрофії та фізичних навантаженнях, спрямованих на розвиток витривалості [7]. Рівень міРНК-124 зменшується при навантаженнях силового характеру, що призводить до збільшення розміру міоцитів лівого шлуночка серця [28]. Фізичні вправи спричиняють підвищену регуляцію міРНК-29a, що впливає на зменшення рівня колагену I та III типів у лівому шлуночку серця [35]. міРНК-222 є визнаним медіатором росту кардіоміоцитів під впливом фізичних навантажень, що обумовлено її участю у захисті від зворотнього ремоделювання та серцевої дисфункції [23].

Нещодавно було встановлено новий клас РНК, пов'язаних з багатьма біологічними процесами у відповідь на фізичне навантаження, які можуть діяти на різних сходинках генної експресії, — довгі некодуючі РНК (lncRNA). Визначено, що у розвитку гіпертрофії міокарда бере участь така довга некодуюча РНК, як фактор серцевої гіпертрофії (cardiac hypertrophy related factor, CHRf) [38]. Деякі автори продемонстрували у досліджах важливу роль lncRNA у нормальному розвитку серця та в разі виникнення серцевих захворювань [11].

Нерідко у спортсменів діагностують розвиток гіпертрофічної кардіоміопатії, яка вважається

однією з найчастіших причин раптової смерті спортсменів (за даними різних авторів становить від 13,5 до 36 % загальної кількості випадків [24]). За сучасними уявленнями, ГКМП — переважно генетично обумовлене захворювання, причиною якого є понад 1400 описаних поліморфізмів генів, що кодують білки серцевого саркомера і деяких несаркомерних білків [13, 16]. Найбільш поширеною думкою є положення про те, що у спортсменів спостерігається тільки первинна гіпертрофічна кардіоміопатія, пов'язана зі спадковими особливостями. Але ряд дослідників стверджують, що фізичні навантаження можуть відігравати роль у розвитку ГКМП. На їх думку, в основі розвитку кардіоміопатії внаслідок фізичного перенапруження лежать порушення синтезу АТФ у клітинах і функцій мембран кардіоміоцитів, клітинний ацидоз і надмірна пероксидація [1].

Гіпертрофічна кардіоміопатія здебільшого пов'язана з поліморфізмами генів, що кодують саркомерні білки, зокрема гени важкого ланцюга міозину β та міозинзв'язуючого протеїну С, що обумовлюють 80 % випадків захворювання. Дилатаційна гіпертрофія, крім поліморфізмів саркомерних білків, пов'язана з поліморфізмами генів цитоскелетних та ядерних білків, генами транскрипційних факторів [4]. До генів, чиї поліморфізми асоційовані з розвитком первинної ГКМП, належать гени білків товстих міофіламентів (важкого ланцюга міозину β (MYH7- β), важкого ланцюга міозину α (MYH6- α), регуляторного легкого ланцюга міозину (MYL2), основного легкого ланцюга міозину (MYL3)); гени тонких міофіламентів (серцевого актину (ACTT), тропоміозину (TRPM1- α), серцевого тропоніну Т (TNNT2), серцевого тропоніну І (TNNI3), серцевого тропоніну С (TNNC1)); гени, що кодують збиральні білки (серцевого міозинзв'язуючого протеїну С (MYBPC3), титіну (TTN)); гени, що кодують білки Z-лінії (телетоніну (TCAP), м'язового LIM протеїну (GRP3)); ген вінкуліну та метавінкуліну.

Майже половина випадків ГКМП (45 %) обумовлені поліморфізмами у гені MYH7- β . Цей ген і гомологічний йому ген мишей *Myh6* кодують

домінантну ізоформу важкого ланцюга міозину β у серці дорослих особин. Мутація R403Q (Arg⁴⁰³ → Gln) призводить до особливо важких форм захворювання, що характеризується прогресуванням міокардіальної дисфункції з високою частотою раптової смерті. Інгібіція цього гена за допомогою РНК-інтерференції призводить до зменшення синтезу цього білка на 25 %. У тварин із заглушеним геном не розвиваються ні гіпертрофія, ні міокардіальний фіброз [16].

Висновки. Схильність до розвитку гіпертрофії міокарда під впливом інтенсивних фізичних навантажень є генетично детермінованою та залежить від поліморфізмів низки генів та рівня їх експресії. До переліку таких генів належать гени білків—регуляторів метаболічних мереж, ренін-ангіотензинової системи, структурних білків серцевого м'яза, факторів росту та гени некодуючих РНК (як мікро-, так і довгих РНК). Дослідження поліморфізмів цих генів та рівня експресії їх у відповідь на фізичні навантаження дозволять розкрити нові аспекти механізму регуляції адаптаційної відповіді серцево-судинної системи на фізичні навантаження. Експресія генів некодуючих РНК є потенційним інформаційним маркером перебігу адаптаційних процесів до фізичних навантажень.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження поліморфізмів генів, які можуть впливати на їх активність, дозволить розпізнавати високу схильність до розвитку гіпертрофії міокарда, проводити ранню неінвазивну діагностику патологічних і передпатологічних станів міокарда. Оскільки в осіб з гіпертрофією міокарда раніше спостерігалися зміни рівня мікроРНК, які володіють здатністю контролювати активність мережі генів, ми вважаємо, що застосування засобів зміни активності генів певних мікроРНК шляхом використання дозволених фармакологічних препаратів і нутрієнтів дасть змогу змінити процес гіпертрофії міокарда та зменшити ступінь гіпертрофії, запобігти розвитку патології міокарда, сприятиме розвитку терапії багатьох захворювань серцево-судинної системи, зокрема таких, як гіпертрофічна кардіоміопатія.

Література

1. Безугла В. В. Кардіоміопатія внаслідок фізичного перевантаження / В. В. Безугла // Журн. клініч. та експеримент. мед. досліджень. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 226–236.
2. Белоцерковский З. Б. Сердечная деятельность и функциональная подготовленность у спортсменов (норма и атипичные изменения в нормальных и измененных условиях адаптации к физическим нагрузкам) / З. Б. Белоцерковский, Б. Г. Любина. – М.: Сов. спорт, 2012. – 548 с.

References

1. Bezughla, V.V. (2016). Kardiomiopatiya vnaslidok fizychnogho perevantazhennja [Cardiomyopathy due to overexertion]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen – J. of clinical and experimental medical research*, Vol. 4, 2, 226-236 [in Ukrainian].
2. Belotserkovskiy, Z.B., & Lyubina, B.G. (2012). *Serdechnaya deyatelnost i funktsionalnaya podgotovlennost u sportsmenov*

3. Берг А. Р. Ассоциация риска развития кардиомиопатий с полиморфными вариантами генов ангиотензинпревращающего фермента, глутатион-S-трансферазы, интерлейкинов / А. Р. Берг // Клинич. лаб. диагностика. – 2014. – № 3. – С. 24–27.

4. Гольберг Н. Д. Роль mTOR в регуляции метаболизма скелетных мышц / Н. Д. Гольберг, А. М. Дружевская, В. А. Rogozkin, И. И. Ахметов // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 5 – С. 123–132.

5. Линде Е. В. Клинико-генетические аспекты формирования «патологического спортивного сердца» у высококвалифицированных спортсменов / Е. В. Линде, И. И. Ахметов, З. Г. Ордзоникидзе // Вестн. спорт. науки. – 2009. – № 2. – С. 1–6.

6. Bostrom P. C/EBP beta controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling / P. Bostrom, N. Mann, J. Wu et al. // Cell. – 2010. – Vol. 143. – P. 1072–1083.

7. Cao Q. A. Functional Variant in the MTOR Promoter Modulates Its Expression and Is Associated with Renal Cell Cancer Risk / Q. A. Cao, X. Ju, P. Li et al. // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. 3983–3994. Available at: e50302. doi:10.1371/journal.pone.005030216.

8. Deldieque L. Decrease in Akt /PKB signaling in human skeletal muscle by resistance exercise / L. Deldieque, P. Atherton, R. Patel et al. // Eur. J. Appl. Physiol. – 2008. – Vol. 104, N 1. – P. 57–65. Available at: doi: 10.1007/s00421-008-0786-7.

9. Drozdovska S. Association of FRAP1 T/G (rs 2295080) gene polymorphisms with power-oriented athlete status / S. Drozdovska, V. Oleshko // Sporto mokslas. – 2016. – N 3. – P. 59–64.

10. Fluck M. Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function / M. Fluck, H. Hoppeler // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. – 2003. – Vol. 146. – P. 159–216.

11. Frank S. (2016). A lncRNA Perspective into (Re) Building the Heart / S. Frank, A. Aguirre, J. Hescheler, L. Kurian // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2016. – Vol. 4. – 128 p. Available at: doi:10.3389/fcell.2016.00128.

12. Huang Y. Molecular Basis of Gene-Gene Interaction: Cyclic Cross-Regulation of Gene Expression and Post-GWAS Gene-Gene Interaction Involved in Atrial Fibrillation / Y. Huang, Ch. Wang, Y. Yao // PLoS Genet. – 2015. – Vol. 11, N 8. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005393

13. Glotov A. S. Targeted next-generation sequencing (NGS) of nine candidate genes with custom AmpliSeq in patients and a cardiomyopathy risk group / A. S. Glotov, S. V. Kazakov, E. A. Zhukova et al. // Clinica Chimica Acta. – 2015. – Vol. 446. – P. 132–140.

14. Graf Ch. Correlations of the renin-angiotensin-system (RAS) gene polymorphisms with cardiac growth factors endothelin-1 and angiotensin ii in high performance athletes / Ch. Graf, F. Diet, I. Palma-Hohmann et al. // Eur. J. of Sport Science. – 2001. – Vol. 1, N 5. – P. 1–7.

15. Gupta R. Mapping novel pathway in cardiovascular disease using eQTL data / R. Gupta., K. Musunuru // Frontiers in Genetics. – 2013. – Vol. 3. – P. 232–236.

16. Jianming Jiang. Allele-specific silencing of mutant Myh6 transcript in mice suppresses hypertrophic cardiomyopathy / Jiang Jianming // Science. – 2013. – Vol. 342. – P. 111–115.

17. Johnson S. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease / S. Johnson, P. Rabinovitch, M. Kaeberlein // Nature. – 2013. – Vol. 493, N 7432. – P. 338.

18. Kim E. Regulation of TORC1 by Rag GTPases in nutrient response / E. Kim, P. Goraksha-Hicks, T. P. Neufeld et al. // Nat. Cell Biol. – 2008. – Vol. 10, N 8. – P. 935.

19. Laplante M. mTOR signaling in growth control and disease / M. Laplante, D. M. Sabatini // Cell. – 2012. – Vol. 149, N 2. – P. 274.

20. Liu N. Microna regulatory networks in cardiovascular development / N. Liu, E. N. Olson // Dev Cell. – 2010. – Vol. 18. – P. 510–525.

21. Liao J. Regulation of mTOR Pathway in Exercise-induced Cardiac Hypertrophy / J. Liao, Y. Li, F. Zeng, Y. Wu // Int. J. Sports Med. – 2015. – Vol. 36. – P. 343–350.

22. Lichyan Tao. Exercise for the heart: signaling pathways / Tao Lichyan, Bei Yihua, Zhang Haifeng et al. // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, N 25 – P. 20773–20784.

(norma i atipichnye izmeneniya v normalnykh i izmenennykh usloviyakh adaptatsii k fizicheskim nagruzkam). [Cardiac activity and functional preparation of athletes (normal and atypical changes in normal and changed conditions of adaptation to physical exercises)]. Moskow: Sovetskiy sport [in Russian].

3. Berg, A.R. (2014). Assotsiatsiya riska razvitiya kardiomiopatii s polimorfnyimi variantami genov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta, glutation-S-transferazy, interleykinov [Association of the risk of developing cardiomyopathies with polymorphic variants of genes of angiotensin-converting enzyme, glutathione-S-transferase, interleukins]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical laboratory diagnostics, Vol. 3*, 24-27 [in Russian].

4. Golberg, N.D., Druzhevskaya, A.M., Rogozkin, V.A., & Akhmetov, I.I. (2014). Rol mTOR v regulyatsii metabolizma skeletnykh myshts [The role of mTOR in the regulation of skeletal muscle metabolism]. *Fiziologiya cheloveka – Human physiology, Vol. 40*, 5, 123-132 [in Russian].

5. Linde, Ye.V., Akhmetov, I.I., Ordzhonikidze, Z.G. (2009). Kliniko-geneticheskie aspekty formirovaniya «patologicheskogo sportivnogo serdtsa» u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov [Clinical and genetic aspects of the formation of a «pathological sports heart» in highly qualified athletes]. *Vestnik sportivnoy nauki – Bulletin of Sport Science, Vol. 2*, 1-6 [in Russian].

6. Bostrom, P., Mann, N., Wu, J., Quintero, P.A., Plovie, E.R., Panakova, D., et al. (2010). C/EBP beta controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell, Vol. 143*, 1072-1083.

7. Cao, Q.A., Ju, X, Li, P, Meng, X, Shao, P, et al. (2012). Functional Variant in the MTOR Promoter Modulates Its Expression and Is Associated with Renal Cell Cancer Risk. *PLoS ONE, Vol. 7*, 11, 3983-3994. Available at: e50302. doi:10.1371/journal.pone.005030216.

8. Deldieque, L., Atherton, P., Patel, R., et al. (2008). Decrease in Akt / PKB signaling in human skeletal muscle by resistance exercise. *Eur. J. Appl. Physiol., Vol. 104*, 1, 57-65. Available at: doi: 10.1007/s00421-008-0786-7.

9. Drozdovska, S., & Oleshko, V. (2016). Association of FRAP1 T /G (rs 2295080) gene polymorphisms with power-oriented athlete status. *Sporto mokslas*, 3, 59-64.

10. Fluck, M., & Hoppeler, H. (2003). Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., vol. 146*, 159-216.

11. Frank, S., Aguirre, A., Hescheler, J., & Kurian, L. (2016). A lncRNA Perspective into (Re)Building the Heart. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, Vol. 4*, 128. Available at: doi:10.3389/fcell.2016.00128.

12. Huang, Y., Wang, Ch., & Yao, Y. (2015). Molecular Basis of Gene-Gene Interaction: Cyclic Cross-Regulation of Gene Expression and Post-GWAS Gene-Gene Interaction Involved in Atrial Fibrillation. *PLoS Genet., Vol. 11*, 8. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005393

13. Glotov, A.S., Kazakov, S.V., Zhukova, E.A., Alexandrov, A.V., & Glotov, O.S. (2015). Targeted next-generation sequencing (NGS) of nine candidate genes with custom AmpliSeq in patients and a cardiomyopathy risk group. *Clinica Chimica Acta, Vol. 446*, 132-140.

14. Graf, Ch., Diet, F., Palma-Hohmann, I., Mahnke, N., Bohm, M., Rost, R., et al. (2001). Correlations of the renin-angiotensin-system (RAS) gene polymorphisms with cardiac growth factors endothelin-1 and angiotensin ii in high performance athletes. *European Journal of Sport Science, Vol. 1*, 5, 1-7.

15. Gupta, R., & Musunuru, K. (2013). Mapping novel pathway in cardiovascular disease using eQTL data. *Frontiers in Genetics, Vol. 3*, 232-236.

16. Jianming, Jiang (2013). Allele-specific silencing of mutant Myh6 transcript in mice suppresses hypertrophic cardiomyopathy. *Science, Vol. 342*, 111-115.

17. Johnson, S., Rabinovitch, P., & Kaeberlein, M. (2013). mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature, Vol. 493*, 7432, 338.

18. Kim, E., Goraksha-Hicks, P., Neufeld, T.P. et al. (2008). Regulation of TORC1 by Rag GTPases in nutrient response. *Nat. Cell Biol., Vol. 10*, 8, 935.

19. Laplante, M., & Sabatini, D.M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell, Vol. 149*, 2, 274.

23. Liu X. Mir-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling / X. Liu, J. Xiao, H. Zhu et al. // *Cell. Metab.* – 2015. – Vol. 21. – P. 584–595.
24. Maron B. J. Sudden death in young competitive athletes. Analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006 / B. J. Maron, J. J. Doerer, T. S. Haas et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1085–1092.
25. Marini M. Mild exercise training, cardioprotection and stress genes profile / M. Marini, R. Lapalombella, V. Margonato et al. // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 99. – P. 503–510.
26. MakKenzie M. G. mVps34 is activated following high-resistance contractions / M. G. MakKenzie, D. L. Hamilton, J. T. Murray et al. // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 587, N 1. – P. 253.
27. McManus D. D. MicroRNAs in platelet function and cardiovascular disease / D. D. McManus, J. E. Freedman // *Nature Reviews Cardiology.* – 2015. – N 12. – P. 711–717.
28. Melo S. F. Resistance training regulates cardiac function through modulation of miRNA-214 / S. F. Melo, V. G. Barauna, M. A. Junior et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – P. 6855–6867.
29. Mooren F. C. Circulating microRNAs as a potential biomarkers of aerobic exercise capacity / F. C. Mooren, J. Viereck // *Amer. J. Heart Circ. Physiol.* – 2014. – N 306. – P. 577–565.
30. Paterick T. Echocardiography: Profiling of the Athlete's Heart / T. Paterick, E. Gordon, D. Spiegel // *J. of the Amer. Society of Echocardiography.* – 2014. – Vol. 27, N 9. – P. 940–948.
31. Sancak Y. Ragulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids / Y. Sancak, L. Bar-Peled, R. Zoncu et al. // *Cell.* – 2014. – Vol. 141, N 2. – P. 90.
32. Sengupta S. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress / S. Sengupta, T. R. Peterson, D. M. Sabatini // *Mol. Cell.* – 2010. – Vol. 40, N 2. – P. 310–322.
33. Shao J. Association of mTOR Polymorphisms with Cancer Risk and Clinical Outcomes: A Meta-Analysis / J. Shao, Y. Li, P. Zhao et al. // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, N 5. Available at: e97085. doi:10.1371/journal.pone.0097085.
34. Shimano M. Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload / M. Shimano, N. Ouchia, K. Nakamura et al. // *PNAS.* – 2010. – Vol. 108, N 43. – E899–E906.
35. Soci U. P. Micronas 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats / U. P. Soci, T. Fernandes, N. Y. Hashimoto et al. // *Physiol. Genomics.* – 2011. – Vol. 43. – P. 665–673.
36. Verhaaren H. A. Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia twin study) / H. A. Verhaaren, R. M. Schieken, M. Mosteller et al. // *Amer. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 661–668.
37. Yang Y. Time course of myogenic and metabolic gene expression in response to acute exercise in human skeletal muscle / Y. Yang, A. Creer, B. Jemiolo et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98, N 5. – P. 1745–1752.
38. Wang K. The Long Noncoding RNA CHRF Regulates Cardiac Hypertrophy by Targeting miR-489 / K. Wang, Liu Fang, Zhou Lu-Yu // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – P.1377–1388.
39. Weeks K. L. The athlete's heart vs. The failing heart: Can signaling explain the two distinct outcomes? / K. L. Weeks, J. R. McMullen // *Physiology.* – 2011. – Vol. 26. – P. 97–105.
20. Liu, N., & Olson, E.N. (2010). MicroRNA regulatory networks in cardiovascular development. *Dev. Cell*, Vol. 18, 510–525.
21. Liao, J., Li, Y., Zeng, F., & Wu, Y. (2015). Regulation of mTOR Pathway in Exercise-induced Cardiac Hypertrophy. *Int. J. Sports Med.*, Vol. 36, 343–350.
22. Lichyan Tao, Yihua Bei, Haifeng Zhang, Junjie Xiao, Xinli Li (2015). Exercise for the heart: signaling pathways. *Oncotarget*, Vol. 6, 25, 20773–20784.
23. Liu, X., Xiao, J., Zhu, H., Wei, X., Platt, C., Damilano, F., et al. (2015). Mir-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell Metab.*, Vol. 21, 584–595.
24. Maron, B.J., Doerer, J.J., Haas, T.S., Tierney, D.M., Mueller, F.O. (2009). Sudden death in young competitive athletes. Analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation*, Vol. 119, 1085–92.
25. Marini, M., Lapalombella, R., Margonato, V., Ronchi, R., Samaja, M., Scapin, C. et al. (2007). Mild exercise training, cardioprotection and stress genes profile. *Eur. J. Appl. Physiol.*, Vol. 99, 503–510.
26. MakKenzie, M.G., Hamilton, D.L., Murray, J.T. et al. (2009). mVps34 is activated following high-resistance contractions. *J. Physiol.*, Vol. 587, 1, 253.
27. McManus, D.D., Freedman, J.E. (2015). MicroRNAs in platelet function and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 12, 711–717.
28. Melo, S.F., Barauna, V.G., Junior, M.A., Bozi, L.H., Drummond, L.R., Natali, A.J. et al. (2015). Resistance training regulates cardiac function through modulation of miRNA-214. *Int. J. Mol. Sci.*, Vol. 16, 6855–6867.
29. Mooren, F.C., & Viereck, J. (2014). Circulating microRNAs as a potential biomarkers of aerobic exercise capacity. *Am. J. Heart Circ. Physiol.*, 306, H577–H565.
30. Paterick, T., Gordon, E., & Spiegel, D. (2014). Echocardiography: Profiling of the Athlete's Heart. *Journal of the American Society of Echocardiography*, Vol. 27, 9, 940–948.
31. Sancak, Y., Bar-Peled, L., Zoncu, R. et al. (2010). Ragulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids. *Cell*, Vol. 141, 2, 90.
32. Sengupta, S., Peterson, T.R., & Sabatini, D.M. (2010). Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol. Cell*, Vol. 40, 2, 310–322.
33. Shao, J., Li, Y., Zhao, P., Yue, X., Jiang, J. et al. (2014). Association of mTOR Polymorphisms with Cancer Risk and Clinical Outcomes: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, Vol. 9, 5. Available at: e97085. doi:10.1371/journal.pone.0097085.
34. Shimano, M., Ouchia, N., Nakamura, K., van Wijk, B., Ohashia, K., Asaumiya, Y. et al. (2010). Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload. *PNAS.*, Vol. 108, 43, E899–E906.
35. Soci, U.P., Fernandes, T., Hashimoto, N.Y., Mota, G.F., Amadeu, M.A., Rosa, K.T., et al. (2011). Micronas 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. *Physiol Genomics*, Vol. 43, 665–673.
36. Verhaaren, H.A., Schieken, R.M., Mosteller, M. et al. (1991). Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia twin study). *Am. J. Cardiol.*, Vol. 68, 661–68.
37. Yang, Y., Creer, A., Jemiolo, B. et al. (2005). Time course of myogenic and metabolic gene expression in response to acute exercise in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.*, Vol. 98, 5, 1745–1752.
38. Wang K., Fang Liu, Lu-Yu Zhou, Bo Long, Shu-Min Yuan, Yin Wang et al. (2014). The Long Noncoding RNA CHRF Regulates Cardiac Hypertrophy by Targeting miR-489. *Circ. Res.*, Vol. 114, 1377–1388.
39. Weeks, K.L., McMullen, J.R. (2011). The athlete's heart vs. The failing heart: Can signaling explain the two distinct outcomes? *Physiology*, Vol. 26, 97–105.