



# НОВІ НАПРЯМИ І ТЕХНОЛОГІЇ У СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

## Молекулярно-генетические маркеры спортивного травматизма

**С. Б. Дроздовская, В. Н. Ильин**

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев,  
Украина

**Резюме.** З'ясовано можливості використання молекулярно-генетичного аналізу з метою визначення ризику виникнення спортивного травматизму. Встановлено гени, поліморфізми яких асоційовані зі змінами морфофункціонального стану опорно-рухового апарату і, опосередковано, можуть бути факторами, що сприяють підвищенню ризику виникнення спортивних травм у спортсменів. До генів-кандидатів віднесено гени колагенів; гени матриксних і дизінтегринподібних металопротеїназ та їхніх інгібіторів; гени протеогліканів; гени місцевих регуляторів (цитокіни); гени ангиогенезу.

**Ключові слова:** поліморфізми генів, спортивний травматизм, молекулярно-генетичні маркери, ризик виникнення травми

**Summary.** The aim of the study was to elucidate the possibility of using molecular genetic analysis to determine the risk of sports injuries. Polymorphisms that are associated with changes in the structure and functional state of the connective tissue and indirectly, increase the risk of sports injuries in athletes, were determined by analysis of the scientific literature and theoretical generalization. Among candidate genes were classified collagen genes; genes of matrix and disintegrin metalloproteinases, their inhibitors; genes proteoglycans; local regulators of genes (cytokines); genes of angiogenesis.

**Key words:** genes polymorphisms, sports injuries, molecular genetic markers, risk of injury

**Постановка проблеми.** Заняття спортом неизбежно связаны с травматизмом. Тезис о том, что травмы опорно-двигательного аппарата — это результат взаимодействия факторов окружающей среды (тренировочные и соревновательные нагрузки) и генотипа спортсмена, трансформировался благодаря достижениям молекулярной генетики за последние два десятилетия в положение о том, что высокий риск травм связан с носительством набора определенных полиморфных вариантов генов [26, 28]. Между геномом человека и травматизмом существует двухсторонняя связь. С одной стороны, генотип может способствовать или препятствовать травматизму, с другой — травмы влияют на активность генов. Вопросам поиска полиморфизмов генов, которые могут быть использованы в качестве молекулярно-генетических маркеров риска развития травматизма, посвящено множество публикаций, но системное использование этих результатов в спортивной медицине в качестве

предикторов травм, пока отсутствует. Роль изменений экспрессии этих генов в механизмах развития травм (и больше — в ответ на них) также окончательно не изучена.

**Цель исследования** — оценить возможность использования молекулярно-генетического анализа с целью определения риска возникновения спортивного травматизма, определить основные проблемы и перспективы исследований данного научного направления.

**Методы исследования:** теоретический анализ, сравнение, обобщение данных специальной научной литературы и материалов сети Интернет.

Работа выполнена согласно темы 2.22 «Разработка комплексной системы изучения индивидуально-типологических свойств спортсменов на основе проявлений генома» сводного плана НИР в сфере физической культуры и спорта Украины на 2011–2015 гг.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Наиболее часто у спортсменов, специали-

зирующихся в легкоатлетическом беге, при чрезмерных однотипных повторяющихся физических нагрузках встречаются тендопатия ахиллова сухожилия, подошвенный фасцит, надколенно-бедренный синдром, медиальный большеберцовый стресс-синдром, синдром повышенного давления в передней мышечной лакуне и стрессовые переломы. Наиболее часто данная патология отмечается у бегунов на длинные дистанции и марафонцев [18]. Развитию данных состояний, наряду с нарушением педагогических принципов построения тренировочно-соревновательного процесса (внезапное увеличение частоты, интенсивности и длительности тренировочных нагрузок), способствует и ряд внутренних факторов (слабость, низкая или чрезмерная эластичность сухожильно-связочного аппарата, нарушения свода стопы (полая, уплощенная или плоская стопа), повышенная плотность соединительнотканых стенок, разделяющих мышечные лакуны и др.) [13].

В 2007 г. Национальная университетская спортивная ассоциация (NSAA) представила данные о 182 тыс. поврежденных — это более чем 1 млн спортивных отчетов за 16-летний период (с 1988/1989 по 2003/2004). Начиная с 1982 г. эта Ассоциация собирает стандартизированные данные о повреждениях на университетских спортивных состязаниях и тренировках через Систему наблюдений за травмами (ISS). Данные, полученные на всех спортивных состязаниях того периода, свидетельствуют о том, что показатели спортивного травматизма были статистически значимо более высокими на соревнованиях (13,8 поврежденных на 1000 соревнований), чем на тренировках (4,0 поврежденных на 1000 тренировок). За этот период существенных изменений в показателях травматизма отмечено не было [8]. Более 50 % всех поврежденных приходилось на нижние конечности. Растяжение связочного аппарата голеностопного сустава было наиболее частой травмой во всех представленных видах спорта и составляло 15 % всех травм. Частота ушибов и повреждений передней крестообразной связки коленного сустава значительно увеличилась по сравнению с прежними годами (среднегодовые приросты 7,0 и 1,3 % соответственно).

Травмы опорно-двигательного аппарата и последующее восстановление являются результатом взаимодействия факторов окружающей среды (тренировочный процесс, соревновательная деятельность, оперативное вмешательство) и генотипа. Часто генетические факторы способствуют развитию травм. Например, легкоатлетические метания являются частой причиной травм

надостной мышцы. Риск развития подобных травм у родных братьев и сестер (сибсов) выше в 2,85–4,65 раза по сравнению с контрольной группой [1, 13, 7].

По данным NSAA, основная часть травм в спорте связана с разрывом или растяжением сухожильно-связочного аппарата. Сухожилия — место приложения передаваемых усилий, на которые их матрикс должен реагировать. Неспособность адекватно реагировать приводит к травмам. Например, ежегодная частота травм такого рода у бегунов высокого класса составляет 7–9 %, или две травмы на 10 тыс. км беговой дистанции [16, 19]. Наиболее распространены тендопатии ахиллового сухожилия и его разрывы [31].

Для понимания и исследования механизмов, а также причин развития той или иной патологии ключевым моментом является четкое представление о морфологическом базисе патофизиологических изменений. Плотная оформленная соединительная ткань, образующая сухожилия, соединяющие мышцы с костями, и большинство связок, соединяющих кости между собой, состоит из фибробластов, фиброцитов и внеклеточного матрикса, который является основой структурной целостности сухожилий и связок. Внеклеточный матрикс представлен волокнами разных типов (коллагеновыми, эластичными) и аморфным веществом, заполняющим промежутки между клеточными элементами и волокнами. Он состоит из белков, липидов, воды, неорганических ионов, протеогликанов, гликозаминогликанов, молекул клеточной адгезии [1]. Сухая масса сухожилий — 30 % общей, в которой коллаген I типа составляет 65–85 %, эластин — 2 %. Основная функция коллагена I типа — противодействие растяжению. Другие формы коллагена также содержатся в сухожильно-связочном аппарате. Коллаген VI типа, полагают, играет роль в определении размера и сборке коллагеновых волокон, тогда как коллаген II типа локализован преимущественно в гиалиновых и фиброзных хрящах, межпозвонковых дисках. К его функциям относят противодействие сжатию, что идеально подходит для того, чтобы переносить компрессионные нагрузки. Коллагены VIII–XI типов — минорные формы — выявляются в небольших количествах в хрящах, их функции до конца не определены. Коллаген XII типа также находится в сухожилиях и связках и выполняет функцию бокового связывания фибрилл. Таким образом, изменение типа коллагена отображает функциональные требования к сухожилиям и связкам [34].

Между геномом человека и травматизмом существует двухсторонняя связь. С одной стороны, генотип может способствовать или препятствовать травматизму, с другой — травмы влияют на активность генов. Так, при моделировании мышечных повреждений было установлено, что при острой ишемии задних конечностей мышцей изменяется экспрессия 1289 известных генных последовательностей. Пик активности генов наблюдали на 3-й день, в основном за счет генов, отвечающих за воспалительные процессы. Мышечные функции были подавлены еще на протяжении трех дней после устранения причины ишемии. Уменьшение мышечной функции было связано со снижением экспрессии генов, вовлеченных в процессы митохондриальной энергопродукции, мышечного сокращения и кальциевой регуляции. Наличие индукции MyoD (транскрипционный фактор миогенной дифференциации) в первый день свидетельствовало о начале мышечной регенерации; пик появления эмбриональных форм мышечных сократительных белков произошел на седьмой день. Увеличилось количество нескольких факторов метаболической сети инсулиноподобного фактора роста в соответствии с их метаболической ролью в регенеративных процессах [21].

Ответ матрикса на нагрузку или травму достигается модуляцией экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMP) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP). Экспрессия MMP и TIMP, измеряемая методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (PCR real time), изменяется в области травмированных тканей по сравнению с целостными тканями [1, 9, 14].

Экспрессия гена *COL1A1*, кодирующего  $\alpha 1$  цепь коллагена I типа, также увеличивается в поврежденных тканях. Экспрессия *MMP3*, *MMP10* и *TIMP3* снижается в ахилловом сухожилии при тендопатии, тогда как экспрессия *MMP2* и *MMP23* повышается [9].

Травмы связочного аппарата тесно связаны с процессами ангиогенеза. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) обнаружен в травмированных зонах ахиллового сухожилия, тогда как VEGFR (рецептор 1 к сосудистому эндотелиальному фактору роста) был идентифицирован в микрососудах травмированных сухожилий [22]. Эти данные используют для поиска потенциальных генов-кандидатов. Так, например, установлено, что распределение генотипов и аллелей генов *VEGFA* (фактора роста эндотелия сосудов A) и *KDR* (рецептора III тирозинкиназы), кодирующих белки, принимающие участие в процессе ангиогенеза,

статистически отличается в контрольной группе и в группе лиц с разрывом передней крестообразной связки коленного сустава [27].

Установлено, что полиморфизм генов, кодирующих синтез цепей коллагенов I, V, XII типов (*COL1A1* (rs970547), *COL5A1* (rs12722), *COL12A1* (rs1800012) соответственно), а также *MMP3* (rs679620, rs591058, rs650108), *GDF5* (rs143383) и *CASP-8*, ассоциирован с риском возникновения повреждений мягких тканей опорно-двигательного аппарата [25, 30], прежде всего с развитием тендопатии ахиллова сухожилия. Определенные варианты этих генов уменьшают или увеличивают риск развития повреждений передней крестообразной связки коленного сустава (*COL1A1*, *COL5A1*, *COL12A1*, а также *MMP12*) [26, 28].

При изучении частоты встречаемости замены G на T в интроне 1 гена *COL1A1* в 85 случаях тендопатии ахиллова сухожилия, 41 случае разрыва ахиллова сухожилия, а также в контрольной группе значительной разницы обнаружено не было [23]. Однако *Bst U1 DpnI I* полиморфизм гена *COL5A1* ( $\alpha$ -цепь коллагена V типа) был ассоциирован с симптомами тендопатии ахиллова сухожилия и разрывами сухожилий, тогда как полиморфизм гена, кодирующего тенасцин C (*TNC* — структурный белок, находящийся в связках и надкостной ткани, локализация 9q32-q34), ассоциирован с травмами ахиллова сухожилия [11, 12]. Установлено, что у носителей аллеля гена тенасцина C, содержащего от 12 до 14 повторов гуанин-тиминдинуклеотидов, зарегистрировано шестикратное повышение риска повреждений ахиллова сухожилия по сравнению с лицами, имеющими от 13 до 17 повторов.

T/C (rs143383) полиморфизм гена фактора роста и дифференциации (*GDF5*) ассоциирован с хронической тендопатией и риском разрыва ахиллова сухожилия [24].

Исследование частоты генотипов и аллелей генов, кодирующих ферменты связочного гомеостаза (*ADAMTS* (дизинтегриновые металлопротеазы, принадлежащие семейству пептидазных белков ADAM), *ADAM12*, *TIMP2*) у лиц с патологией ахиллова сухожилия, позволило установить, что полиморфизм гена ингибитора металлопротеиназы (*TIMP2*) (rs 4789932) ассоциирован с риском развития патологии ахиллова сухожилия, тогда как носительство G/G-генотипа гена *ADAMTS14* (rs 4747096) обуславливает более позднее развитие данной патологии с возрастом [17]. Кроме того, гены матриксных протеиназ *MMP2*, *MMP3*, *MMP-13* и *ELN* вовлечены в патогенез аневризмы брюшной аорты, а их полиморфизмы ассоциированы с развитием этой патологии [29].

Среди генов, кодирующих белки ремоделирования матрикса (*IL6*, *IL6R*, *CASP8*, *IL1B*, *PTGER4*, *TGFB2*), только G/C-генотип гена *IL6* (ген интерлейкина 6, rs1800795) оказался вовлеченным в патогенез разрыва передней крестообразной связки [31].

Среди генов протеогликанов (*ACAN*, *BGN*, *DCN*, *FMOD*, *LUM*), только полиморфизмы генов *ACAN*, *BGN*, *DCN* продемонстрировали ассоциацию с развитием разрыва передней крестообразной связки [20].

Граничные физические нагрузки, используемые в спорте, могут приводить к дезинтеграции структуры костной ткани и переломам. Одним из факторов риска переломов является минеральная плотность кости. К генам, определяющим «генетический риск» высокой потери костной массы при повышенных физических нагрузках, относят ген рецептора витамина D (*VDR*); ген рецептора кальцитонина (*CALCR*); ген коллагена I типа (*COL1A1*) [2, 19, 32, 35].

T(869)C и C-509T полиморфизмы гена трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta$ ) ассоциированы с уровнем минеральной плотности костной ткани [3], а T29C ассоциирован с повышенной костной массой и пониженным риском развития переломов позвоночника [5]. C<sup>255</sup>→T полиморфизм в пятом интроне также ассоциирован с понижением минеральной плотности костной ткани [15].

Таким образом, анализ комплекса полиморфизмов генов может способствовать определению риска развития спортивного травматизма. Для создания перечня молекулярно-генетических маркеров травматизма следует учитывать, что чем более однородна популяция по изучаемому полиморфизму, тем менее перспективен отбор по этому маркеру. Чем на более ранней

стадии онтогенеза проявляется ген, тем более выражен его плейотропный эффект, т. е. его влияние на множество признаков. Большое влияние на регуляцию активности генов осуществляют транскрипционные факторы, а гены этих факторов могут иметь огромное предикторное значение. Подобным исследованиям препятствует разнообразие рас, возраста, пола изучаемых объектов, — факторов, способствующих травмам (физическая работа, механические нагрузки и т. д.). Иногда в подобных исследованиях могут рассматривать результаты предвзято, без полного фенотипирования и учета всех жалоб. Но, несмотря ни на что, генетические исследования вносят вклад в понимание особенностей склонности спортсменов к травматизму, механизму развития травм, что приводит к созданию новых профилактических и терапевтических стратегий, а также к учету индивидуальных особенностей при построении тренировочного процесса.

**Выводы.** Анализ полиморфизмов генов позволяет определять риск развития травм у спортсменов. В перечень генов-кандидатов, ассоциированных с риском спортивного травматизма, следует включать гены с плейотропным действием и полиморфизмы с большой частотой встречаемости редкого аллеля. Из всех молекулярно-генетических маркеров спортивного травматизма наиболее изученными являются полиморфизмы генов, кодирующих белки собственно соединительной ткани. К генам, чье влияние на состояние соединительной ткани и вероятность спортивного травматизма является доказанным, можно отнести несколько групп: гены коллагенов; гены матриксных (MMPs) и дизинтегринподобных металлопротеиназ (*ADAMTS*) и их ингибиторов (TIMPs); гены протеогликанов; гены местных регуляторов (цитокины, интерлейкины); гены ангиогенеза.

#### Литература

1. *Кадурина Т. И.* Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова — СПб., Элби-СПб., 2009. — 704 с.
2. *Оганов В. С.* Анализ ассоциации костной массы у спортсменов с биохимическими и молекулярно-генетическими маркерами ремоделирования костной ткани / В. С. Оганов, О. Л. Виноградова, Н. С. Дудов, В. С. Баранов, А. С. Миненков // Физиология человека. — 2008. — Т. 34, № 2. — С. 56–65.
3. *Четина Е. В.* Ассоциация аллельного полиморфизма трансформирующего фактора бета1 (TGF $\beta$ 1) T(861-20)C с уровнем минеральной плотности костной ткани и экспрессией гена TGFB1 в периферической крови молодых здоровых и больных остеопорозом женщин / Е. В. Четина, М. Ю. Крылов, Н. В. Демин, В. А. Мякоткин // Мед. совет. — 2008. — № 1–2. — С. 75.
4. *Corps A. N.* The regulation of aggrecanase ADAMTS-4 expression in human Achilles tendon and tendon-derived

#### References

1. *Kadurina T. I.* Displasia of connective tissue / T. I. Kadurina, V. N. Gorbunova — Saint Petersburg: Alby-SPb., 2009. — 704 p.
2. *Oganov V. S.* Analysis of association between osseous tissue in athletes and biochemical and molecular genetic markers of its remodelling / V. S. Oganov, O. L. Vinogradova, N. S. Durov, V. S. Baranov, A. S. Minenkov // *Fiziologiya cheloveka*. — 2008. — Vol. 34, N 2. — P. 56–65.
3. *Chetina E. V.* Association of polymorphism of transforming factor beta1 (TGF $\beta$ 1) T(861-20)C and the level of osseous tissue density and expression of TGFB1 gene in peripheral blood of young healthy females and those with osteoporosis / E. V. Chetina, M. Y. Krylov, N. V. Demin, V. A. Myakotkin // *Med. sovet*. — 2008. — N 1–2. — P. 75.
4. *Corps A. N.* The regulation of aggrecanase ADAMTS-4 expression in human Achilles tendon and tendon-derived cells / [A. N. Corps, G. C. Jones, R. L. Harrall [et al.]] // *Matrix Biol*. — 2008. — Vol. 27, N 5. — P. 393–401.



cells/ A. N. Corps, G. C. Jones, R. L. Harrall [et al.] // *Matrix Biol.* – 2008. – Vol. 27, N 5. – P. 393–401.

5. *Grainger D. J.* Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta L / D. J. Grainger, K. Heaathcote, M. Chiano [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – N 8. – P. 93–97.

6. *Gwilym S. E.* Genetic influences in the progression of tears of the rotator cuff/ S. E. Gwilym, B. Watkins, C. D. Cooper [et al.] // *J. Bone and Joint Surg. Br.* – 2009. – Vol. 91, N 7. – P. 915–917.

7. *Harvie P.* Genetic influences in the aetiology of tears of the rotator cuff: sibling risk of a fullthickness tear / P. Harvie, S. J. Ostlere, J. Teh [et al.] // *J. Bone and Joint Surg. Br.* – 2004. – Vol. 86, N 5. – P. 696–700.

8. *Hootman J. M.* Epidemiology of Collegiate Injuries for 15 Sports: Summary and Recommendations for Injury Prevention Initiatives/ J. M. Hootman, R. Dick, J. Agel // *J. Athl. Train.* – 2007. – Vol. 42, N 2. – P. 311–319.

9. *Jones G. C.* Expression profiling of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in normal and degenerate human achules tendon/ G. C. Jones, A. N. Corps, C. J. Pennington [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, N 3. – P. 832–842.

10. *MacDonald H. N.* COL1A1 Spl polymorphism predicts perimenopausal and early postmenopausal spinal bone loss/ H. N. MacDonald, F. A. McGuigan, S. A. New [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16, N 9. – P. 1634.

11. *Mokone G. G.* The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology / G. G. Mokone, M. P. Schwellnus, T. D. Noakes [et al.] // *Scand. J. Med. Sei Sports.* – 2006. – Vol. 16, N 1. – P. 19–26.

12. *Mokone G. G.* The guaninethymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with achules tendon injuries / G. G. Mokone, M. Gajjar, A. V. September [et al.] // *Amer. J. Sports Med.* – 2005. – Vol. 33, N 7. – P. 1016–1021.

13. *Kannus P.* Etiology and pathophysiology of tendon ruptures in sports/ P. Kannus, A. Natri // *Scand. J. Med. Sei Sports.* – 1997. – Vol. 7, N 2. – P. 107–1012.

14. *Karousou E.* Collagens, proteoglycans, MMP-2, MMP-9 and TIMPs in human achules tendon rupture / E. Karousou, M. Ronga, D. Vigetti [et al.] // *Clin. Orthop Relat Res.* – 2008. – Vol. 466, N 7. – P. 1577–1582.

15. *Keen R. W.* Evidence of association and linkage disequilibria between a novel polymorphism in the transforming growth factor-beta 1 gene and hip bone mineral density: a study of female twins/ R. W. Keen, H. Snieder, H. Molloy [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2001. – Vol. 40. – P. 48–54.

16. *Knobloch K.* Acute and overuse injuries correlated to hours of training in master running athletes/ K. Knobloch, U. Yoon, P. M. Vogt // *Foot Ankle Int.* – 2008. – Vol. 29, N 7. – P. 671–676.

17. *Khoury L. El.* Polymorphic variation within the ADAMTS2, ADAMTS14, ADAMTS5, ADAM12 AND TIMP2 genes and the risk of achilles tendon pathology; a genetic association study / L. El. Khoury, M. Posthumus, M. Collins [et al.] // *J. Sci. and Medicine in Sport* – 2013. – N 16. – P. 493–498.

18. *Lopes A. D.* What are the Main Running-Related Musculoskeletal Injuries? / A. D. Lopes, L. C. Hespanhol Junior, S. S. Yeung, L. O. Pena Costa // *Sports Med.* – 2012. – Vol. 42, N 10. – P. 891–905.

19. *Lysholm J.* Injuries in runners /Lysholm J, Wiklander J. // *Amer. J Sports Med.* – 1987. – Vol. 15, N 2. – P. 168–171.

20. *Mannion S.* Genes encoding proteoglycans are associated with the risk of anterior cruciate ligament ruptures / S. Mannion, A. Mtintsilana, W. van der Merwe [et al.] // *Book of Abstracts of the 18th Annual Congress of the European College of Sport Science: Barcelona, 2013.* – P. 376.

5. *Grainger D. J.* Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta L / D. J. Grainger, K. Heaathcote, M. Chiano [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – N 8. – P. 93–97.

6. *Gwilym S. E.* Genetic influences in the progression of tears of the rotator cuff/ S. E. Gwilym, B. Watkins, C. D. Cooper [et al.] // *J. Bone and Joint Surg. Br.* – 2009. – Vol. 91, N 7. – P. 915–917.

7. *Harvie P.* Genetic influences in the aetiology of tears of the rotator cuff: sibling risk of a fullthickness tear / P. Harvie, S. J. Ostlere, J. Teh [et al.] // *J. Bone and Joint Surg. Br.* – 2004. – Vol. 86, N 5. – P. 696–700.

8. *Hootman J. M.* Epidemiology of Collegiate Injuries for 15 Sports: Summary and Recommendations for Injury Prevention Initiatives/ J. M. Hootman, R. Dick, J. Agel // *J. Athl. Train.* – 2007. – Vol. 42, N 2. – P. 311–319.

9. *Jones G. C.* Expression profiling of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in normal and degenerate human achules tendon/ G. C. Jones, A. N. Corps, C. J. Pennington [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, N 3. – P. 832–842.

10. *MacDonald H. N.* COL1A1 Spl polymorphism predicts perimenopausal and early postmenopausal spinal bone loss/ H. N. MacDonald, F. A. McGuigan, S. A. New [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16, N 9. – P. 1634.

11. *Mokone G. G.* The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology / G. G. Mokone, M. P. Schwellnus, T. D. Noakes [et al.] // *Scand. J. Med. Sei Sports.* – 2006. – Vol. 16, N 1. – P. 19–26.

12. *Mokone G. G.* The guaninethymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with achules tendon injuries/ G. G. Mokone, M. Gajjar, A. V. September [et al.] // *Amer. J. Sports Med.* – 2005. – Vol. 33, N 7. – P. 1016–1021.

13. *Kannus P.* Etiology and pathophysiology of tendon ruptures in sports/ P. Kannus, A. Natri // *Scand. J. Med. Sei Sports.* – 1997. – Vol. 7, N 2. – P. 107–1012.

14. *Karousou E.* Collagens, proteoglycans, MMP-2, MMP-9 and TIMPs in human achules tendon rupture / E. Karousou, M. Ronga, D. Vigetti [et al.] // *Clin. Orthop Relat Res.* – 2008. – Vol. 466, N 7. – P. 1577–1582.

15. *Keen R. W.* Evidence of association and linkage disequilibria between a novel polymorphism in the transforming growth factor-beta 1 gene and hip bone mineral density: a study of female twins/ R. W. Keen, H. Snieder, H. Molloy [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2001. – Vol. 40. – P. 48–54.

16. *Knobloch K.* Acute and overuse injuries correlated to hours of training in master running athletes/ K. Knobloch, U. Yoon, P. M. Vogt // *Foot Ankle Int.* – 2008. – Vol. 29, N 7. – P. 671–676.

17. *Khoury L. El.* Polymorphic variation within the ADAMTS2, ADAMTS14, ADAMTS5, ADAM12 AND TIMP2 genes and the risk of achilles tendon pathology; a genetic association study / L. El. Khoury, M. Posthumus, M. Collins [et al.] // *J. Sci. and Medicine in Sport* – 2013. – N 16. – P. 493–498.

18. *Lopes A. D.* What are the Main Running-Related Musculoskeletal Injuries? / A. D. Lopes, L. C. Hespanhol Junior, S. S. Yeung, L. O. Pena Costa // *Sports Med.* – 2012. – Vol. 42, N 10. – P. 891–905.

19. *Lysholm J.* Injuries in runners /Lysholm J, Wiklander J. // *Amer. J Sports Med.* – 1987. – Vol. 15, N 2. – P. 168–171.

20. *Mannion S.* Genes encoding proteoglycans are associated with the risk of anterior cruciate ligament ruptures / S. Mannion, A. Mtintsilana, W. van der Merwe [et al.] // *Book of Abstracts of the 18th Annual Congress of the European College of Sport Science: Barcelona, 2013.* – P. 376.

21. Paoni N. F. Time course of skeletal muscle repair and gene expression following acute hind limb ischemia in mice/ N. F. Paoni, F. Peale, F. Wang [et al.] // *Physiol. Genomics*. – 2002. – N 11. – P. 263–272.
22. Petersen W. Expression of VEGFR-1 and VEGFR-2 in degenerative Achilles tendons / W. Petersen, T. Pufe, T. Zantop [et al.] // *Clin. Orthop. Relat Res.* – 2004. – Vol. 420. – P. 286–291.
23. Posthumus M. Investigation of the Spl-binding site polymorphism within the COL1A1 gene in participants with Achilles tendon injuries and controls / M. Posthumus, A. V. September, M. P. Schwelanus [et al.] // *J. Sei Med. Sport.* – 2009. – Vol. 12, N 1. – P. 184–189.
24. Posthumus M. Components of the transforming growth factor-beta family and the pathogenesis of human Achilles tendon pathology: a genetic association study/ M. Posthumus // *Rheumatology*. – 2010. – Vol. 49. – P. 2090–2097.
25. Posthumus M. The Col12A1 gene is associated with increased risk of anterior cruciate ligament ruptures in Females / M. Posthumus, A. September, D. O`Cuinneagainet [et al.] // *Book of Abstracts of the 14th Annual Congress of the European College of Sport Science: Oslo, 2009.* – P. 266.
26. Puthuchery Z. Genetic Influences in Sport and Physical Performance / Z. Puthuchery, J. R. A. Skipworth, J. Rawal [et al.] // *Sports medicine*. – 2011. – Vol. 41, N 10. – P. 845–859.
27. Rahim M. The association of genes involved in the angiogenesis-associated cell signalling pathway with risk of anterior cruciate ligament rupture/ M. Rahim, A. Gibbon, H. Hobbs [et al.] // *Book of Abstracts of the 18th Annual Congress of the European College of Sport Science: Barcelona, 2013.* – P. 53.
28. Ribbans W. J. Pathology of the tendo Achills / W. J. Ribbans, M. Collins // *Bone Joint J.* – 2013. – Vol. 95. – P. 305–313.
29. Saracini C. Polymorphisms of genes involved in extracellular matrix remodeling and abdominal aortic aneurysm / C. Saracini, P. Bolli, E. Sticchi [et al.] // *J. vascular surgery*. – 2012. – Vol. 55, N 1. – P. 171–179.
30. September A. V. Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations / A. September, J. Cook, C. J Handley [et al.] // *Br. J. Sports Med.* – 2009. – Vol. 43. – P. 357–365.
31. September A. V. Investigation of genes involved in the cell-signalling pathway with risk of anterior cruciate ligament rupture / A. V. September, M. Rahim, S. Mannion [et al.] // *Book of Abstracts of the 18th Annual Congress of the European College of Sport Science: Barcelona, 2013.* – P. 72.
32. Taboulet J. Calcitonin receptor polymorphism is associated with a decreased fracture risk in post-menopausal women / J. Taboulet, M. Frenkian, J. L. Frenco [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1998. – Vol. 7, N 13. – P. 2129.
33. Vogel K. G. What happens when tendons bend and twist? Proteoglycans. / K. G. Vogel // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2004. – Vol. 4, N 2. – P. 202–203.
34. Waggett A. D. Characterization of collagens and proteoglycans at the insertion of the human Achilles tendon/ A. D. Waggett, J. R. Ralphs, A. P. Kwan [et al.] // *Matrix Biol.* – 1998. – Vol. 16, N 8. – P. 457–470.
35. Zmuda J. M. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone turnover, and fates of bone loss in older African-American women/ J. M. Zmuda, A. Cauley, E. M. Danielson [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12, N 9. – P. 1446. 15.5
21. Paoni N. F. Time course of skeletal muscle repair and gene expression following acute hind limb ischemia in mice/ N. F. Paoni, F. Peale, F. Wang [et al.] // *Physiol. Genomics*. – 2002. – N 11. – P. 263–272.
22. Petersen W. Expression of VEGFR-1 and VEGFR-2 in degenerative Achilles tendons / W. Petersen, T. Pufe, T. Zantop [et al.] // *Clin. Orthop. Relat Res.* – 2004. – Vol. 420. – P. 286–291.
23. Posthumus M. Investigation of the Spl-binding site polymorphism within the COL1A1 gene in participants with Achilles tendon injuries and controls / M. Posthumus, A. V. September, M. P. Schwelanus [et al.] // *J. Sei Med. Sport.* – 2009. – Vol. 12, N 1. – P. 184–189.
24. Posthumus M. Components of the transforming growth factor-beta family and the pathogenesis of human Achilles tendon pathology: a genetic association study/ M. Posthumus // *Rheumatology*. – 2010. – Vol. 49. – P. 2090–2097.
25. Posthumus M. The Col12A1 gene is associated with increased risk of anterior cruciate ligament ruptures in Females / M. Posthumus, A. September, D. O`Cuinneagainet [et al.] // *Book of Abstracts of the 14th Annual Congress of the European College of Sport Science: Oslo, 2009.* – P. 266.
26. Puthuchery Z. Genetic Influences in Sport and Physical Performance / Z. Puthuchery, J. R. A. Skipworth, J. Rawal [et al.] // *Sports medicine*. – 2011. – Vol. 41, N 10. – P. 845–859.
27. Rahim M. The association of genes involved in the angiogenesis-associated cell signalling pathway with risk of anterior cruciate ligament rupture/ M. Rahim, A. Gibbon, H. Hobbs [et al.] // *Book of Abstracts of the 18th Annual Congress of the European College of Sport Science: Barcelona, 2013.* – P. 53.
28. Ribbans W. J. Pathology of the tendo Achills / W. J. Ribbans, M. Collins // *Bone Joint J.* – 2013. – Vol. 95. – P. 305–313.
29. Saracini C. Polymorphisms of genes involved in extracellular matrix remodeling and abdominal aortic aneurysm / C. Saracini, P. Bolli, E. Sticchi [et al.] // *J. vascular surgery*. – 2012. – Vol. 55, N 1. – P. 171–179.
30. September A. V. Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations / A. September, J. Cook, C. J Handley [et al.] // *Br. J. Sports Med.* – 2009. – Vol. 43. – P. 357–365.
31. September A. V. Investigation of genes involved in the cell-signalling pathway with risk of anterior cruciate ligament rupture / A. V. September, M. Rahim, S. Mannion [et al.] // *Book of Abstracts of the 18th Annual Congress of the European College of Sport Science: Barcelona, 2013.* – P. 72.
32. Taboulet J. Calcitonin receptor polymorphism is associated with a decreased fracture risk in post-menopausal women / [J. Taboulet, M. Frenkian, J. L. Frenco [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1998. – Vol. 7, N 13. – P. 2129.
33. Vogel K. G. What happens when tendons bend and twist? Proteoglycans. / K. G. Vogel // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2004. – Vol. 4, N 2. – P. 202–203.
34. Waggett A. D. Characterization of collagens and proteoglycans at the insertion of the human Achilles tendon/ A. D. Waggett, J. R. Ralphs, A. P. Kwan [et al.] // *Matrix Biol.* – 1998. – Vol. 16, N 8. – P. 457–470.
35. Zmuda J. M. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone turnover, and fates of bone loss in older African-American women/ J. M. Zmuda, A. Cauley, E. M. Danielson [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12, N 9. – P. 1446.