Laboratorinė medicina.
2019, t. 21, Nr. 2(82), p. 84–92.

Kolageno genų variantų reikšmė Lietuvos didelio meistriškumo sportininkų fiziniam pajėgumui

Valentina Ginevičienė[1]
Kamilė Venckutė[1]
Algirdas Utkus[1]
Kazys Milašius[2]

Santrauka

Įvadas. Kolageno genų variantai yra susiję su fizinio pajėgumo fenotipu ir lemia judamojo aparato pažeidimo riziką. Darbo tikslas – įvertinti kolageno genų polimorfizmų (*COL1A1* rs1800012, rs1107946, *COL3A1* rs1800255, *COL12A1* rs970547) reikšmę Lietuvos didelio meistriškumo sportininkų fizinio pajėgumo fenotipui.

Tiriamieji asmenys ir metodai. Tiriamųjų imtį sudarė 185 profesionalūs sportininkai ir 195 nesportuojantys kontrolinės grupės asmenys. Sportininkai suskirstyti į tris grupes (ištvermės, greitumo ir jėgos bei mišrių savybių). Jiems nustatytas fenotipas: antropometriniai, funkcinio pajėgumo rodikliai, patirtos traumos. Tiriamųjų DNR genotipavimui taikytas tikro laiko polimerazės grandininės reakcijos metodas.

Rezultatai. Bendroje sportininkų grupėje *COL1A1* rs1800012 CC genotipas, o greitumo ir jėgos grupėje *COL1A1* rs1107946 A alelis ir *COL12A1* rs970547 T alelis reikšmingai dažnesni nei kontrolinėje grupėje ($p < 0,05$). *COL3A1* rs1800255 AA genotipas vyrauja kontrolinėje grupėje (8,2 %), palyginti su sportininkų (2,7 %). Šansų santykis *COL3A1* (GG+GA_AA recesyvusis modelis) sportininkų grupėje buvo 0,311 ($p = 0,034$). Moterų greitumo ir jėgos grupėje *COL1A1* rs1800012 C alelis ir *COL12A1* rs970547 T alelis daug dažnesni nei kontrolinėje moterų grupėje, *COL1A1* rs1107946 A alelis reikšmingai dažnesnis vyrų sportininkų grupėje nei kontrolinėje vyrų grupėje ($p < 0,05$).

Išvados. Lietuvos sportininkų fenotipas atitinka didelio meistriškumo lygį. *COL1A1* rs1107946 A alelis, *COL1A1* rs1800012 C alelis, *COL12A1* rs970547 T alelis susiję su Lietuvos sportininkų greitumo ir jėgos savybėmis. *COL3A1* AA genotipo asmenys turi mažesnę galimybę tapti profesionaliais sportininkais (OR = 0,311; $p = 0,034$). Tirti genetiniai variantai turi skirtingą įtaką vyrų ir moterų fiziniam pajėgumui: *COL1A1* rs1800012 A alelis ir rs1107946 A alelis reikšmingi vyriškosios lyties sportininkų fiziniam pajėgumui, o *COL1A1* rs1800012 C alelis ir *COL12A1* rs970547 T alelis – moterų pajėgumui, ypač greitumo ir jėgos savybėms.

Reikšminiai žodžiai: kolageno genų polimorfizmai, fizinis pajėgumas, traumų rizika.

[1]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra*

Department of Human and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Science, Vilnius University

El. paštas: venckute.kamile@gmail.com valentina.gineviciene@gmail.com algirdas.utkus@santa.lt

[2]*Vytauto Didžiojo universiteto Švietimo akademija*

Education Academy, Vytautas Magnus University

ĮVADAS

Fizinį žmogaus aktyvumą ir traumas lemia daugelio genų bei aplinkos sąveikos rezultatas. Šiuo metu visame pasaulyje atliekami moksliniai genetiniai tyrimai, kurie nagrinėja molekulinius mechanizmus, lemiančius specifinius sportuojančio organizmo ypatumus, adaptaciją prie intensyvių fizinių

1 lentelė. **Kolageno genų polimorfizmų sąsaja su traumų rizika ir patologijomis**
Table 1. **The association of collagen genes polymorphisms with the risk of injuries and pathologies**

Genas kandidatas	Baltymas	Polimorfizmas, ID NCBI	Polimorfizmo vieta	Galimos traumos	Literatūros šaltiniai
COL1A1 (I kolageno 1 grandinė)	Skaidulinis kolagenas	rs1107946 (c.-2116C>A) rs1800012 (c.104-441C>A)	Promotorius Intronas 1	PKRP, PD, MAP, JDP, MKT	5–13
COL3A1 (III kolageno 1 grandinė)	Skaidulinis kolagenas	rs1800255 (c.2092G>A, p.Ala698Thr) rs2056156 (c.C>T) rs2203601 (c.A>T)	Egzonas 30 Intronas 1 Intronas 10	PKRP, JDP, JDI MAP	11, 12, 17
COL5A1 (V kolageno 1 grandinė)	Skaidulinis kolagenas	rs13945 (c.C>T) rs12722 (c.T>C) rs3196378 (c.C>A) rs71746744(c.–/AGGG) rs16399 (c.ATCT/–) rs1134170 (c.A>T)	3‘-UTR	RKS, AT, PKRP	9, 11, 14–17
COL9A2 (IX kolageno 2 grandinė)	Hialininės kremzlės kolageninis komponentas	rs209923 (c.–2066 C>A) rs7533552 (c.+977A>G) rs2076696 (c.+1147G>C) rs12077871 (c.976C>A; p.R326W)	Promotorius Egzonas 19 Intronas 19 Egzonas 19	JDP, JDI	18–21
COL11A1 (XI kolageno 1 grandinė)	Skaidulinis kolagenas	rs3753841 (c.T>C; p.L1323P) rs1676486 (c.C>T; p.P1535S)	Egzonas 52 Egzonas 62	AT, MKT, AT, JDI	16, 22
COL12A1 (XII kolageno 1 grandinė)	FACIT kolagenas	rs970547 (c.A>G; p.S3058G) rs240736 (c.1721T>C; p.Ile1738Thr	Egzonas 65 Egzonas 29	PKRP, AT MAP	9, 17, 23–27

AT – Achilo tendinopatija; FACIT – fibriles jungiantys kolagenai, turintys įterptinę trigubą spiralę; JDP – juosmens disko pakitimai; JDI – juosmens disko išvarža; MAP – minkštojo audinio pažeidimai; MKT – mineralinio kaulų tankio pokyčiai; PD – peties dislokacija; PKRP – priekinio kryžminio kelio raiščio pažeidimas; RKS – riešo kanalo sindromas

krūvių, griaučių ir raumenų sistemos veiklą. Vis daugiau dėmesio skiriama traumų profilaktikai ir prevencijai – tai labai svarbus ir aktualus sporto medicinos ir praktikos tikslas [1, 2]. Sportininkams, ypač tiems, kurie užsiima didelio meistriškumo reikalaujančia veikla, būtinas geras fizinis pasirengimas ir sveikata. Jų sportinei veiklai svarbios tokios fizinės savybės kaip ištvermė, greitumas, jėga, lankstumas, vikrumas, judesių koordinacija, šoklumas ir kt. Tačiau net gerą sportinį pasirengimą turintys sportininkai susiduria su įvairiomis traumomis per varžybas ir treniruotes. Sportinė trauma – tai organizmo pažeidimas, kurį daugiausia sukelia išoriniai veiksniai, tačiau yra svarbūs ir organizmo vidiniai veiksniai bei paveldimumas. Traumų pobūdis ir dažnis labai įvairuoja priklausomai nuo sporto šakos, sportininkų lyties, treniruotumo ir įvairių kitų sąlygų [2]. Kiekviena sporto šaka turi tam tikrus jai būdingus rizikos veiksnius. Dažniausios yra judamojo aparato traumos, nes didžiausias krūvis tenka griaučių ir raumenų sistemai. Įgimti ir įgyti molekuliniai organizmo ypatumai, tokie kaip polinkis raumenų skaiduloms spazmuoti, mažas audinio atsparumas pažeidimams, degeneraciniai jungiamojo audinio pokyčiai, sportuojant fenotipiškai greitai pasireiškia, sunkiai atsitaiso ir trukdo sportininkui tobulėti [3].

Šiuo metu visame pasaulyje, kartu ir Lietuvoje, yra atliekami didelio meistriškumo sportininkų genetiniai ir genominiai tyrimai, kurie padeda nustatyti DNR sekos pokyčius, būdingus sportuojančiam organizmui ir su sportu susijusioms traumoms [4]. Literatūros duomenimis, dažnai su traumomis ir patologijomis siejami genai, kurie koduoja struktūrinius baltymus, pavyzdžiui, kolageno genai (*COL1A1, COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL11A1, COL12A1, COL16A1*) (1 lentelė) [1, 5–30]. Pagrindiniai kolageno genai, kurie yra nustatyti kaip galimi genai kandidatai sausgyslių ir raiščių traumoms atsirasti, yra *COL1A1, COL3A1, COL12A1* ir jų variantai [3, 13–15, 28–30].

Kolagenai yra vieni svarbiausių struktūrinių baltymų žmogaus organizme ir sudaro 25–30 % visų kūno baltymų. Kolageno gausu odoje, kauluose, kremzlėse, sausgyslėse, jungiamuosiuose audiniuose. Kolageno baltymai suformuoja kolagenines skaidulas, audiniams suteikia vientisumą ir stabilumą [27, 28]. Yra žinomi 28 tipų kolagenai, kurie pagal savo struktūrines savybes skirstomi į du pagrindinius pogrupius: skaidulas formuojančius ir neskaidulinius kolagenus [1, 24, 27]. I, II, III, IV, V ir XI tipo kolagenai sudaro skaidulinių kolagenų grupę. Sudarant organizuotus pluoštus, šie kolagenai suteikia struktūrinę atramą kūno griaučiams, odos, kraujagyslių, nervų, žarnyno ir organų struktūroms [31]. Kolageno siūlai atlaiko didelę tempimo jėgą, apsaugo audinius nuo mechaninio poveikio. Tačiau kolageno genų DNR sekos pakitimai (pvz., mutacijos, polimorfizmai) veikia jų koduojamus baltymus ir lemia įvairius organizmo sutrikimus [3, 27, 28]. Kolagenus koduojančių genų retos mutacijos sukelia sunkių kaulų ir raumenų sistemos pažeidimų, o genetiniai variantai (polimorfizmai) siejami su tokiais daugiaveiksniais sutrikimais kaip jautrumas jungiamojo audinio, raumenų ir kaulų pažeidimams bei traumoms. Pavyzdžiui, reta mutacija *COL5A1* gene sukelia Ehlerso ir Danloso sindromą, o paprastai su šiuo kolagenu susiję polimorfizmai siejami su Achilo sausgyslės tendinopatija [1]. Daugelis genetinių polimorfizmų teikia informaciją apie riziką patirti traumą sportuojant.

Vieni iš pagrindinių kolageno genų, kurie reguliuoja kolageno produkciją, yra *COLIA1* ir *COLIA2* (I tipo kolageno 1 ir 2 grandinių baltymus koduojantys genai) [3, 27]. *COLIA1* pozicija genome yra 17 chromosomos ilgojo peties 21.33 srityje. *COLIA1* geno 1 introno srityje nustatyti du polimorfizmai: transkripcijos veiksnio Sp1 prisijungimo vietoje (rs1800012, NM_000088.3:c.104-441C>A) ir promotoriaus srityje (rs1107946, NM_000088.3:c.-2116C>A). Abu *COL1A1* polimorfizmai yra vienoje sankiboje Sp1 transkripcijos veiksnio prisijungimo srityje. Esant *COLIA1* geno nukleotidų pakaitai (rs1800012 ir rs1107946) padidėja Sp1 transkripcijos veiksnio aktyvumas ir geno raiška, dėl to susidaro homotrimeriniai I tipo kolageno baltymai (iš trijų 1 grandinių) ir formuojasi pakitusių funkcinių ir mechaninių savybių audi-

niai [20, 26, 28, 30, 32–33]. Literatūros duomenimis, *COL1A1* polimorfizmai yra siejami su traumų rizika (priekinio kryžminio kelio raiščio ir Achilo sausgyslės pažeidimais (plyšimu, įtrūkimu ir kt.), peties dislokacija ir ūminiais minkštųjų audinių pažeidimais) bei su įvairių patologijų vystymosi rizika (osteoporoze, osteoskleroze, osteoartritu, kaulų mineralinio tankio pokyčiais ir kaulų lūžiais, tarpslankstelinių diskų ir juosmeninės stuburo srities patologijomis) [1, 3, 20, 33–39].

COL3A1 genas koduoja III tipo kolageno 1 grandinės baltymą, kuris susideda iš trijų 1 grandinių ir kartu su I bei V tipo kolagenais sudaro raiščių skaidulų pagrindą, dalyvauja atsinaujinant jungiamajam audiniui ir gyjant žaizdoms. Jo randama sausgyslėse, kauluose, raumenyse, odoje ir kituose audiniuose, turinčiuose elastinių savybių [20, 27–28, 31]. *COL3A1* genas išsidėsto 2 chromosomos 32.2 srityje [28, 39]. *COL3A1* geno sekoje nustatytos pakaitos (rs1800255, rs2056156, rs2203601) yra susijusios su jungiamojo audinio pažeidimais, sausgyslių degeneracija, pakitusiu audinių elastingumu [9, 39–40]. *COL3A1* geno 30 egzone esantis polimorfizmas (rs1800255, NM_000090.3:c.2092G>A, NP_000081.1:p.Ala698Thr) yra susijęs su rizika susidaryti galvos smegenų aneurizmai (Kinijos populiacijoje) ir su kelio priekinio kryžminio raiščio (PKR) traumų rizika (Pietų Afrikos ir Europos populiacijose) [12, 27]. Mokslininkų duomenimis, *COL3A1* AA genotipą turinčių slidininkų grupėje PKR traumų buvo nustatyta 5 kartus daugiau nei AG ir GG genotipo sportininkų grupėje [9].

COL12A1 genas koduoja XII tipo kolageno 1 grandinės baltymą, kuris priklauso neskaidulinių kolagenų šeimai. Šis homotrimerinis baltymas yra skaidulas jungiantis, įterptinę trigubą spiralę turintis kolagenas (angl. *Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple Helices*, FACIT), jis formuoja vidinius tarpskaidulinius ryšius ir reguliuoja kolageno skaidulų sąveiką raiščiuose, atsaką į mechaninį spaudimą ir krūvį, dalyvauja gyjant audiniams [20, 24, 27, 28]. *COL12A1* geno vieta yra 6 chromosomos q12–q13 srityje. Mokslinė literatūra rodo, kad *COL12A1* du polimorfizmai (65 egzone (rs970547, c.5680T>C, p.Gly1894Ser) ir 29 egzone (rs240736, NM_080645.2:c.1721T>C, NP_004361.3:p.Ile1738Thr)) buvo tirti kaip kandidatai Achilo sausgyslių tendinopatijų ir kelio sąnario PKR traumų rizikai nustatyti. Tačiau paaiškėjo, kad tik vienas *COL12A1* variantas rs240736 yra reikšmingai susijęs su PKR pažeidimais Pietų Afrikos ir Europos (Lenkijos) populiacijose, ypač moterų grupėje (2,4 karto padidina tikimybę patirti PKR traumą) [3, 6, 17, 40].

Mokslinėje literatūroje rasta mažai duomenų, nagrinėjančių didelio meistriškumo sportuojančių asmenų, kurie dažnai patiria traumų, *COL1A1, COL3A1* ir *COL12A1* genų variantus. Šių kolageno genų polimorfizmai buvo tirti Lietuvos profesionalių futbolo žaidėjų grupėje [28]. Genetinės asociacijos tyrimuose (atvejo ir kontrolės bei genotipo ir fenotipo) reikia išnagrinėti kuo didesnę tiriamųjų imtį, o asociacija turi būti patvirtinta arba paneigta ir kitose etninėse grupėse.

Šio tyrimo tikslas buvo nustatyti ir įvertinti kolageno genų polimorfizmų (*COL1A1* rs1800012 (c.104-441C>A) ir rs1107946 (c.-2116C>A), *COL3A1* rs1800255 (c.2092G>A), *COL12A1* rs970547 (c.5680T>C)) reikšmę Lietuvos didelio meistriškumo sportininkų fizinio pajėgumo fenotipui.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Tyrimai buvo atlikti Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedros (VU MF BMI ŽMGK) Molekulinės genetikos laboratorijoje. Tiriamųjų imtį sudarė 185 Lietuvos didelio meistriškumo sportininkai, olimpinių ir kitų Lietuvos bei pasaulio čempionatų laimėtojai (amžiaus vidurkis 30±11,5 metų, vyrų n = 139, moterų n = 46) ir kontrolinės grupės 195 sveiki, negimininingi, profesionaliai nesportuojantys Lietuvos populiacijos asmenys (amžiaus vidurkis 45±13 metų, vyrų n = 140, moterų n = 55). Tiriamieji sportininkai buvo suskirstyti į tris grupes pagal fizinio darbo trukmę (priklausomai nuo rungties ilgumo pagal laiką) ir sporto šakos specifiškumą: pirmąją grupę sudarė ištvermės sporto šakų atstovai (n = 66, vyrų n = 40, moterų n = 26); antrąją grupę – greitumo ir jėgos sporto šakų sportininkai (n = 80, vyrų n = 60, moterų n = 20); trečiąją grupę – mišrių savybių (ištvermės bei greitumo ir jėgos) sportininkai (vyrai n = 39). Tyrimo dalyviai buvo pasirašytinai informuojami apie atliekamą tyrimą.

Tiriamųjų asmenų DNR buvo išskirta iš periferinio kraujo leukocitų fenolio ir chloroformo ekstrakcijos būdu. Išskirtos DNR koncentracija ir švarumas buvo nustatomi spektrofotometru (*NanoDrop Thermo Scientific*, JAV). DNR genotipavimui buvo naudojamas alelių diskriminacijos tikro laiko polimerazės grandininės reakcijos metodas, kuriuo buvo nustatyti genotipai pagal pasirinktus kolageno genų polimorfizmus, naudojant *TaqMan*® technologiją (pradmenų ir zondų mišinys: *COL1A1* rs1800012 C_7477170_30; *COL1A1* rs1107946 C_7477171_10; *COL3A1* rs1800255 C_7477926_10; *COL12A1* rs970547 C_7580617_10).

Tyrime dalyvavusių sportininkų fenotipo duomenų tyrimai buvo atlikti Vilniaus sporto medicinos centro bei Vytauto Didžiojo universiteto sporto mokslo laboratorijose. Tyrimai buvo atliekami pagal Kūno kultūros ir sporto departamento prie Lietuvos Respublikos Vyriausybės patvirtintas pasirengimo olimpinėms žaidynėms tyrimų programas. Sportiniam potencialui įvertinti buvo rinkti tokie fenotipo duomenys: ūgis (cm); kūno masė (kg); riebalų masė (kg); raumenų masė (kg); kūno masės indeksas (KMI) (kg/m^2); raumenų ir riebalų masės indeksas (RRMI); dešinės ir kairės plaštakų jėga (kg); vienkartinis raumenų susitraukimo galingumas (VRSG); anaerobinis alaktazinis raumenų galingumas (AARG); maksimalus deguonies suvartojimas (VO_2max).

Siekiant įvertinti genetinių variantų sąsają su fenotipu, papildomai buvo pasitelkta apklausos anketa. Savanoriškai sutikę dalyvauti tyrime ir apklausoje asmenys užpildė fenotipo duomenų apklausos anketą, kurioje buvo išdėstyti klausimai apie jų fenotipą (lytį, amžių, antropometrinius rodiklius, pagrindinę varžybų rungtį, geriausią asmeninį rezultatą bei patirtas traumas). Sportininkų informacija apie fenotipą apėmė pastarųjų penkių metų (2014–2018 m.) sportinio stažo laikotarpį. Tyrimo metu buvo užtikrinta asmens duomenų apsauga. Gauti duomenys buvo naudojami tik tyrimo tikslais.

Remiantis Hardžio ir Vainbergo pusiausvyros (HVP) dėsniu matematiškai įvertintas genotipų dažnių pasiskirstymas tiriamųjų grupėse. Šansų santykiui (ŠS) nustatyti buvo taikoma dvinarė logistinė regresija. Įvertintas rizikos veiksnio (homozigotinio genotipo pagal rizikos alelį) veikiamų asmenų ir rizikos veiksnio neveikiamų asmenų šansų tapti profesionaliu sportininku santykis (ŠS). ŠS buvo naudojamas palyginti baigties šansą tarp sportininkų ir kontrolinių grupių (recesyvusis modelis). ŠS = 1,0 reiškia, kad tarp sportininkų ir kontrolinės grupių skirtumo nėra, o ŠS > 1,0 reiškia, jog tapti didelio meistriškumo sportininku yra dides-

2 lentelė. ***COL1A1* rs1800012 ir rs1107946, *COL3A1* rs1800255, *COL12A1* rs970547 polimorfizmų genotipų dažnių pasiskirstymas Lietuvos sportininkų ir kontrolinėje grupėse**
Table 2. ***COL1A1* rs1800012 and rs1107946, *COL3A1* rs1800255, *COL12A1* rs970547 polymorphisms distribution of genotype frequencies in Lithuanian athletes and control groups**

Genotipas	Kontrolinė grupė		Bendra sportininkų grupė		I grupė: ištvermės sporto šakų sportininkai		II grupė: greitumo ir jėgos sporto šakų sportininkai		III grupė: mišrių savybių sportininkai	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
***COL1A1* rs1800012**	195		185*		66		80		39	
C/C	128	65,6	137	74,1	47	71,2	59	73,8	31	79,5
C/A	55	28,2	32	17,3	11	16,7	16	20	5	12,8
A/A	12	6,2	16	8,6	8	12,1	5	6,2	3	7,7
MAF		20,3		18,4		20,5		16,2		14,1
HVP, *p* reikšmė	0,076		0,001		0,003		0,018		0,001	
***COL1A1* rs1107946**	195		185		66		80		39	
C/C	139	71,3	116	62,7	43	65,2	52	65	21	53,8
C/A	48	24,6	59	31,9	19	28,8	24	30	16	41
A/A	8	4,1	10	5,4	4	6	4	5	2	5,2
MAF		16,4		21,4		20,5		28,9*		25,6
HVP, *p* reikšmė	0,151		0,492		0,349		0,576		0,636	
***COL3A1* rs1800255**	195		185*		66		80		39	
G/G	118	60,5	111	60	41	62,1	51	63,8	19	48,7
G/A	61	31,3	69	37,3	23	34,8	28	35	18	46,2
A/A	16	8,2	5	2,7	2	3,1	1	1,2	2	5,1
MAF		23,8		21,4		20,5		18,7		28,2
HVP, *p* reikšmė	0,053		0,133		0,565		0,183		0,383	
***COL12A1* rs970547**	195		185		66		80		39	
T/T	113	57,9	119	64,3	37	56,1	55	68,8	27	69,2
T/C	65	33,3	57	30,8	25	37,9	23	28,8	9	23,1
C/C	17	8,8	9	4,9	4	6	2	2,4	3	7,7
MAF		25,4		20,3		25		16,9*		19,2
HVP, *p* reikšmė	0,094		0,525		0,935		0,825		0,108	

HVP – Hardžio ir Vainbergo pusiausvyra; MAF (angl. *minor allele frequency*) – retojo alelio dažnis;
* – statistiškai reikšmingi rezultatai, palyginti su kontroline grupe ($p < 0,05$)

nė tikimybė. Apskaičiuotas ŠS laikomas statistiškai patikimu, kai p reikšmė yra mažesnė nei 0,05 ir 95 % pasikliovimo intervalas neapima 1. Lietuvos sportininkų genotipo ir fenotipo sąsajos analizei buvo naudojamas vieno faktoriaus dispersinės analizės metodas – ANOVA. Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojant *Excel* (Microsoft) ir *R Studio 3.6* programas.

REZULTATAI

Atvejo ir kontrolės genotipų sąsajos tyrimas

Pradiniame tyrimo etape buvo atlikta atvejo ir kontrolės sąsajos analizė. Remiantis HVP dėsniu buvo statistiškai įvertinti *COL1A1* rs1800012 (c.104-441C>A) ir rs1107946 (c.-2116C>A), *COL3A1* rs1800255 (c.2092G>A), *COL12A1* rs970547 (c.5680T>C) polimorfizmų genotipų dažniai tiriamosiose grupėse (185 Lietuvos didelio meistriškumo sportininkų bei 195 kontrolinės grupės nesportuojančių asmenų). Genotipų ir alelių dažnių pasiskirstymo duomenys pateikiami 2 lentelėje.

Bendroje sportininkų ir kontrolinėje grupėse *COL1A1* rs1107946, *COL3A1* rs1800255 ir *COL12A1* rs970547 polimorfizmų genotipų pasiskirstymo nukrypimų nuo reikšmių, apskaičiuotų pagal HVP dėsnį, nebuvo nustatyta ($p > 0,05$). Tačiau pagal *COL1A1* rs1800012 polimorfizmą genotipų pasiskirstymas sportininkų grupėse nukrypo nuo HVP dėsnio ($p < 0,05$). Toks nukrypimas nuo HVP dėsnio sportininkų grupėje galimas reiškinys, nes didelio meistriškumo sportininkų fizinio pajėgumo savybės skiriasi nuo nesportuojančių asmenų populiacijos, o sunkus treniruočių krūvis ir kiti veiksniai lemia natūralią sportininkų atranką, ir tik fiziškai stipriausi asmenys išsilaiko didelio fizinio pasirengimo reikalaujančiame sporte.

Tyrimo rezultatai rodo, kad pagal *COL1A1* rs1800012 (C>A) ir *COL3A1* rs1800255 (G>A) polimorfizmus bendroje sportininkų grupėje genotipų dažnių pasiskirstymas reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės (*COL1A1* rs1800012 CC/CA/AA: 74,1/17,3/8,6 % *vs* 65,6/28,2/6,2 %; $p = 0,035$; *COL3A1* rs1800255 GG/GA/AA: 60/37,3/2,7 % *vs* 60,5/31,3/8,2 %; $p = 0,045$) (2 lentelė). Sportininkų grupėje buvo daug dažnesnis *COL1A1* rs1800012 CC genotipas bei retesnis heterozigotinis CA genotipas, palyginti su kontroline grupe. *COL3A1* homozigotinis genotipas pagal retąjį A alelį (AA genotipas) buvo dažnesnis kontrolinėje grupėje (8,2 %) nei sportininkų grupėje (2,7 %). Papildoma *COL1A1* rs1800012 polimorfizmo analizė parodė, kad grupėse pagal lytį genotipų ir alelių dažniai reikšmingai skyrėsi tarp greitumo ir jėgos reikalaujančių sporto šakų moterų

grupės ir kontrolinės moterų grupės (*COL1A1* rs1800012 CC/CA/AA: 85/15/0 % *vs* 49,1/45,5/5,4 %; p = 0,019). Moterų greitumo ir jėgos grupėje nebuvo homozigotinio pagal retąjį rizikos alelį A genotipo, o CC genotipas ir C alelis (*COL1A1* rs1800012 C/A: 92,5/7,5 % *vs* 71,8/28,2 %; p = 0,014) buvo daug dažnesni, palyginti su kontroline moterų grupe. Tai rodo, kad *COL1A1* rs1800012 C alelis (atitinkamai ir CC genotipas) yra susijęs su moterų greitumo ir jėgos savybėmis. Be to, grupių viduje *COL1A1* rs1800012 genotipų dažniai tarp lyčių reikšmingai skyrėsi ištvermės sportininkų grupėje (vyrų CC/CA/AA: 77,5/7,5/15 %; moterų 61,5/30,8/7,7 %; p = 0,04) ir kontrolinėje grupėje (vyrų CC/CA/AA: 72,1/21,4/6,5 %; moterų 49,1/45,5/5,4 %; p = 0,003). Tarp vyriškosios lyties tiriamųjų vyrauja homozigotinis CC genotipas, palyginti su moterų grupe, o AA genotipas dažnesnis ištvermės vyrų grupėje nei kontrolinėje vyrų grupėje.

COL1A1 rs1107946 (C>A) ir *COL12A1* rs970547 (T>C) žymenų analizė parodė, kad bendroje sportininkų ir kontrolinėje grupėse genotipų ir alelių dažnių pasiskirstymas reikšmingai nesiskyrė (2 lentelė). Tačiau šių polimorfizmų analizė pagal sporto srities specifiškumą parodė reikšmingus alelių dažnių skirtumus lyginant greitumo ir jėgos reikalaujančių sporto šakų grupę su kontroline (*COL1A1* rs1107946 C/A: 71,1/28,9 % *vs* 83,6/16,4 %, p = 0,001; *COL12A1* rs970547 T/C: 83,1/16,9 % *vs* 74,6/25,4 %, p = 0,041). *COL1A1* rs1107946 retasis A alelis ir *COL12A1* rs970547 T alelis sportininkų grupėje buvo dažnesni nei kontrolinėje grupėje. Rezultatų analizė pagal lytį parodė, kad visų tiriamų Lietuvos vyrų sporto grupėje *COL1A1* rs1107946 alelių dažnis reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės vyrų grupės (*COL1A1* rs1107946 C/A: 77/23 % *vs* 85,8/14,2 %; p = 0,01). *COL12A1* rs970547 polimorfizmo analizės rezultatai parodė, kad visų tiriamų moterų sportininkių grupėje alelių dažnis reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės moterų (*COL12A1* rs970547 T/C: 80,4/19,6 % *vs* 65,5/34,5 %; p = 0,027). Rezultatai leidžia teigti, kad *COL1A1* rs1107946 A alelis reikšmingai dažnesnis bendroje vyrų sportininkų grupėje, o *COL12A1* rs970547 T alelis bendroje sportininkių grupėje dažnesnis nei kontrolinėje. Galima teigti, jog *COL1A1* rs1107946 polimorfizmo A alelis ir *COL12A1* rs970547 T alelis yra susiję su didelio meistriškumo sportininkių greitumo ir jėgos savybėmis. Be to, *COL1A1* rs1107946 A alelis reikšmingas vyrų sportininkų fiziniam pajėgumui, o *COL12A1* rs970547 T alelis – moterų pajėgumui.

3 lentelė. **Kolageno genų polimorfizmų reikšmė Lietuvos sportininkų grupėse, palyginti su kontroline grupe (recesyvusis modelis)**
Table 3. **Significance of collagen genes polymorphisms in Lithuanian athletes group compared to control (recessive model)**

Genotipas	Šansų santykis (ŠS)	P reikšmė	95 % pasikliovimo intervalai (PI)
***COL1A1* rs1800012**	1,444	0,354	0,664–3,141
***COL1A1* rs1107946**	1,230	0,723	0,392–3,864
***COL3A1* rs1800255**	**0,311**	**0,034**	**0,112–0,866**
***COL12A1* rs970547**	0,535	0,157	0,232–1,233

Siekiant įvertinti tirtų kolageno genų variantų reikšmę Lietuvos didelio meistriškumo sportininkų savybėms ir traumų atsiradimo rizikai, buvo taikoma logistinė regresija bei sudarytas recesyvusis modelis pagal retojo (rizikos) alelio paveldėjimą ir apskaičiuotas šansų santykis (ŠS). ŠS analizės rezultatai tarp sportininkų ir kontrolinės nesportuojančių asmenų grupės pateikiami 3 lentelėje. Rezultatai rodo, kad *COL1A1* rs1800012 ir rs1107946, *COL12A1* rs970547 reikšmingų skirtumų nenustatyta, tačiau *COL3A1* rs1800255 polimorfizmo ŠS buvo 0,311 (95 % PI 0,112–0,866, p = 0,034). Galima teigti, kad *COL3A1* rs1800255 AA genotipo asmenys turi mažesnę galimybę tapti profesionaliais sportininkais (OR = 0,311; p = 0,034).

Fenotipo ir genotipo sąsajos analizė

Kitame etape buvo analizuojami sportininkų fenotipo (antropometriniai, fizinio išsivystymo ir funkcinio pajėgumo rodiklių) duomenys. Lietuvos sportininkų fenotipo rodiklių pasiskirstymas ištvermės bei greitumo ir jėgos reikalaujančių sporto šakų grupėse (trečios grupės sportininkų (mišrių savybių) fenotipiniai duomenys nebuvo surinkti) nurodytas 4 lentelėje.

Sportininkų fenotipo analizė parodė, kad fizinio išsivystymo ir funkcinio pajėgumo rodiklių vidutinės reikšmės (išskyrus ūgio ir riebalų masės) statistiškai reikšmingai skyrėsi ir buvo specifinės kiekvienai tiriamųjų grupei (p < 0,05). Nustatyta, kad sportininkų anaerobinio pajėgumo rodikliai: dešinės ir kairės plaštakų jėga, VRSG (vienkartinis raumenų susitraukimo galingumas) ir AARG (anaerobinis alaktazinis raumenų galingumas), taip pat raumenų masė buvo didesni greitumo ir jėgos grupėje nei ištvermės sportininkų. Tačiau aerobinio pajėgumo rodiklis MDS (maksimalus deguonies suvartojimas) buvo statistiškai reikšmingai didesnis ištvermės sporto šakų grupėje nei greitumo ir jėgos (4 lentelė). Sportininkų fenotipo rodiklių analizė pagal kolageno geno polimorfizmo genotipus statistiškai reikšmingų skirtumų neparodė, tačiau pastebėta tendencija, kad *COL1A1* rs1107946 polimorfizmo AA genotipo, *COL1A1* rs1800012

4 lentelė. **Fenotipinių rodiklių pasiskirstymas Lietuvos sportininkų grupėse**
Table 4. **Distribution of phenotypic parameters in Lithuanian athlete groups**

Fenotipinis rodiklis	Sporto šakų grupė		P reikšmė (lyginant tarp grupių)
	Ištvermės (n = 59)	Greitumo ir jėgos (n = 61)	
Ūgis, cm	180,2 ± 9,1	179,8 ± 8,7	0,829
Svoris, kg	72,5 ± 10,7*	77,8 ± 12,6*	0,015
KMI, kg/m^2	22,2 ± 1,6*	23,8 ± 3*	0,001
Riebalų masė, kg	8 ± 2,2	7,8 ± 3,8	0,694
Raumenų masė, kg	38,6 ± 8,9*	43,1 ± 8,7*	0,006
Dešinės plaštakos jėga, kg	54,1 ± 9,3*	61,4 ± 12,1*	0,000
Kairės plaštakos jėga, kg	50,7 ± 9,1*	58,6 ± 11,9*	0,000
VRSG, W	1758,5 ± 315,63*	2366,3 ± 373*	0,000
AARG, W	1131 ± 154,3*	1298,5 ± 208,8*	0,000
MDS, ml/min/kg	71,6 ± 3,3*	65,6 ± 4,7*	0,000

KMI – kūno masės indeksas; VRSG – vienkartinis raumenų susitraukimo galingumas; AARG – anaerobinis alaktazinis raumenų susitraukimo galingumas; MDS – maksimalus deguonies suvartojimas
* – reikšmingas skirtumas tarp grupių

5 lentelė. **Lietuvos sportininkų (n=62) genotipų ir patirtų traumų duomenys**
Table 5. **Lithuanian athletes (n=62) genotypes and related injuries**

Patirtos traumos	Sportininkų skaičius pagal genotipą												Sportininkų skaičius (%)
	COL1A1 rs1800012			*COL1A1* rs1107946			*COL3A1* rs1800255			*COL12A1* rs970547			
	GG	GT	TT	CC	CA	AA	GG	GA	AA	TT	TC	CC	
Peties sąnario raiščių patempimas	2	6	2	7	2	1	2	8	–	7	3	–	10 (16,1)
Dvigalvio blauzdos raumens patempimas	7	6	–	7	4	2	4	9	–	9	4	–	13 (21)
Kaklo ir juosmens skausmas	–	–	1	1	–	–	–	–	1	–	1	–	1 (1,6)
Čiurnos raiščių patempimas	3	3	3	5	3	1	3	6	–	7	2	–	9 (14,5)
Antkaulio uždegimas	1	2	1	3	–	1	–	4	–	3	1	–	4 (6,5)
Kelio priekinio kryžminio raiščio pažeidimas	2	2	4	7	1	–	1	4	3	4	4	–	8 (12,9)
Juosmens trauma	1	1	1	1	2	–	1	2	–	1	2	–	3 (4,8)
Šlaunies lenkiamojo raumens patempimas	2	–	1	2	1	–	1	1	1	1	2	–	3 (4,8)
Stuburo trauma	1	–	1	1	1	–	1	1	–	–	1	1	2 (3,2)
Stipinkaulio lūžis	1	–	–	–	–	1	–	1	–	1	–	–	1 (1,6)
Čiurnos sąnario išnirimas	–	1	–	–	1	–	–	1	–	1	–	–	1 (1,6)
Pilvo sienos išvarža	1	–	–	–	1	–	1	–	–	1	–	–	1 (1,6)
Achilo sausgyslės traumos	1	–	–	–	1	–	–	1	–	1	–	–	1 (1,6)
Pakinklinės sausgyslės trauma	4	1	–	3	1	1	–	4	1	2	1	2	5 (8,1)
Apatinių galūnių raumenų patempimai	2	–	–	1	1	–	–	2	–	–	2	–	2 (3,2)

CC genotipo ir *COL12A1* rs970547 TC genotipo sportininkai turėjo geriausias raumenų masės ir MDS reikšmes, palyginti su kitais sportininkų genotipais. Anaerobinio pajėgumo (VRSG, AARG) geriausius rezultatus turėjo *COL3A1* rs1800255 polimorfizmo GG ir GA genotipų sportininkai ($p > 0,05$).

Lietuvos sportininkų patirtų traumų duomenų analizės rezultatai parodė, kad daugiausiai traumų patyrė futbolo sporto šakos sportininkai (29 %) ir lengvosios atletikos atstovai (sprinto (22 %) bei ilgų distancijų bėgikai (14 %)), rečiau – irkluotojai (8 %), šuolininkai (9 %), disko metimo (6 %), biatlono (7 %) ir plaukimo (5 %) sportininkai. Tarp 62 sportininkų dažniausiai pasitaikė dvigalvio blauzdos raumens patempimai (21 %), peties sąnario (16,1 %), čiurnos raiščių (14,5 %) bei priekinio kryžminio kelio raiščio (12,9 %) pažeidimai – patempimai ir (ar) plyšimai. Traumas patyrusių sportininkų duomenys pagal genotipus pateikiami 5 lentelėje. Atlikta fenotipo ir genotipo asociacijos analizė statistiškai reikšmingų rezultatų neparodė, bet pastebėta tendencija, kad pagal kolageno genų variantus tam tikro genotipo sportininkams dažniau pasitaikė įvairios traumos. Tarp traumas patyrusių sportininkų daugiausiai pasitaikė homozigotiniai dominantiniai genotipai pagal kolageno genų polimorfizmus, išskyrus *COL3A1* geno polimorfizmą: *COL1A1* rs1800012 polimorfizmo CC genotipo 45 % sportininkų patyrė traumų; *COL1A1* rs1107946 CC genotipo – 61 %, *COL12A1* rs970547 TT genotipo – 61 %, *COL3A1* rs1800255 GA genotipo – 71 %. *COLIA1* rs1800012 AA genotipas buvo rečiausias (20 %), tačiau sportininkams, kurie patyrė kelio sąnario PKR, toks genotipas pasitaikė dažniausiai (50 %). PKR traumą patyrusių *COL3A1* geno rs1800255 AA genotipo sportininkų buvo 38 %, GA genotipo – 50 % ir GG genotipo – 12 %. *COL12A1* rs970547 TT genotipo sportininkai traumų patyrė daugiausiai (61 %), CC genotipo – mažiausiai (2 %) (5 lentelė).

DISKUSIJA

Pastaraisiais metais pasaulyje daug dėmesio skiriama fizinio pajėgumo molekuliniams mechanizmams bei atlikta nemažai tyrimų ieškant genų kandidatų, lemiančių žmogaus fizinį išsivystymą ir funkcinį darbingumą, sportinių traumų ir patologijų atsiradimo riziką. Tokie tyrimai patvirtina genetinių veiksnių įtaką sportiniam žmogaus potencialui. Be to, didelis traumų dažnis ir jų žala sportininko sveikatai skatina mokslininkus, sporto medicinos atstovus ir trenerius ieškoti veiksnių, mažinančių traumų riziką, daug dėmesio skiriama jų profilaktikai, gydymui ir reabilitacijai [2–4, 28]. Literatūros duomenimis, pagrindiniai genai kandidatai, kurie siejami su sausgyslių ir raiščių traumomis, yra kolageno genai [5–23]. Remiantis mokslinėmis publikacijomis [5–9, 11–13, 17, 23–27] ir atsižvelgiant į kolageno *COL1A1, COL3A1, COL12A1* genų funkcinį reikšmingumą bei svarbą formuojant pagrindinę sausgyslių, jungiamojo audinio ir raiščių struktūrą organizmo kaulų ir raumenų sistemoje bei mokslinių tyrimų nustatytą sąsają su traumų rizika, šiam Lietuvos didelio meistriškumo sportininkų genetinės asociacijos tyrimui buvo parinkti *COL1A1* rs1800012 (c.104-441C>A) ir rs1107946 (c.-2116C>A), *COL3A1* rs1800255 (c.2092G>A), *COL12A1* rs970547 (c.5680T>C) polimorfizmai. Buvo ištirti 185 sportininkai ir 195 nesportuojantys kontrolinės grupės asmenys. Pagal sporto šakos specifiškumą sportininkai buvo suskirstyti į tris grupes (I grupė – ištvermės sporto šakų atstovai, II grupė – greitumo ir jėgos sportininkai; III grupė – mišrių savybių (ištvermės bei greitumo ir jėgos) sportininkai). Sportininkų specializacija į skirtingas sporto grupes ir su tuo susijęs specifinis treniruočių režimas turi įtakos fenotipinių rodiklių variacijai.

Šiame tyrime buvo nustatyta, kad visų tirtų sportininkų fenotipo rodikliai buvo specifiniai tam tikrai sportininkų grupei, atitinka didelio meistriškumo sportininkų lygį ir rodo įgimtus jų organizmo gebėjimus. Rezultatai patvirtino mūsų ir kitų mokslininkų nuomonę, kad greitumo ir jėgos reikalaujančių sporto šakų sportininkų gebėjimai yra susiję su aukštais anaerobinio pajėgumo rodikliais (dešinės ir kairės plaštakų jėga, VRSG ir AARG), o ištvermės sporto šakų sportininkams būdingas aerobinis pajėgumas (aukštas MDS rodiklis) [1, 4].

Žinoma, kad daugelio antropometrinių, fizinio pajėgumo požymių raiškai bei traumų rizikai yra svarbūs ne tik aplinkos, bet ir genetiniai veiksniai. Šiame tyrime buvo analizuojami kolageno genų variantai. Atvejo ir kontrolės statistinė analizė parodė, kad *COL1A1* rs1107946 polimorfizmo A alelis, *COL1A1* rs1800012 C alelis ir *COL12A1* rs970547 T alelis yra susiję su Lietuvos sportininkų greitumo ir jėgos savybėmis. Tačiau *COL3A1* rs1800255 retasis A alelis neigiamai susijęs su Lietuvos sportininkų fiziniu pajėgumu (AA genotipo asmenys turėjo mažesnę galimybę tapti profesionaliais sportininkais (OR = 0,311; p = 0,034)). Be to, rezultatai parodė, kad tirtų genetinių variantų genotipai turi skirtingą įtaką vyrų ir moterų fiziniam pajėgumui. *COL1A1* rs1800012 A alelis ir rs1107946 A alelis reikšmingi vyrų sportininkų fiziniam pajėgumui, o *COL1A1* rs1800012 C alelis ir *COL12A1* rs970547 T alelis – moterų pajėgumui, ypač greitumo ir jėgos savybėms. *COL1A1* rs1800012 AA genotipas yra susijęs su vyrų sportininkų ištvermės savybėmis.

Literatūros analizės duomenimis, įvairiose populiacijose kolageno genų variantai skirtingai lemia žmogaus fizinį pajėgumą ir traumų atsiradimo riziką [3, 9, 27, 39]. Moksliniai tyrimai pateikia informaciją, kad kolageno genų polimorfizmai yra susiję su traumų (pvz., kelio priekinio kryžminio raiščio (PKR), Achilo sausgyslės pažeidimais, peties dislokacijomis, ūminiais minkštųjų audinių pažeidimais) ir patologijų išsivystymo rizika (pvz., osteoporoze, osteoartritu, kaulų mineralinio tankio pokyčiais ir kaulų lūžiais, tarpslankstelinių diskų ir juosmeninės stuburo dalies patologijomis) [1, 3, 20, 33–38]. Kiekvienas sportininkas neišvengiamai susiduria su didesne raumenų, raiščių, sausgyslių, sąnarių pažeidimo rizika. Traumos pobūdis, specifiškumas ir sunkumas labai priklauso nuo konkrečios sporto šakos [1–2, 9, 27]. Mes nustatėme, kad Lietuvoje daugiausiai traumų patyrė futbolininkai ir lengvaatlečiai. Įvairių sporto šakų sportininkai dažniausiai patyrė dvigalvio blauzdos raumens patempimus, peties sąnario, čiurnos raiščių bei kelio PKR pažeidimus. Tarp traumas patyrusių sportininkų dažniausiai pasitaikė homozigotiniai dominantiniai genotipai pagal tirtus kolageno genų variantus, išskyrus *COL3A1* geno polimorfizmą (daugiau traumų patyrė heterozigotinio *COL3A1* rs1800255 GA genotipo sportininkai). *COLIA1* rs1800012 AA genotipas buvo rečiausias (20 %), bet tarp PKR traumą patyrusių sportininkų toks genotipas pasitaikė dažniausiai (50 %).

Literatūros duomenimis, apie 4 % sportininkų turi būtent *COLIA1* rs1800012 AA genotipą ir jiems būdinga mažesnė Achilo sausgyslės bei PKR traumų rizika [6, 10, 26–27, 36]. Visgi rasta ir prieštaringų duomenų, kad *COLIA1* rs1800012 CC genotipas siejamas su sumažėjusia kelio PKR traumų rizika profesionalių sportininkų grupėje, pavyzdžiui, Švedijos ir Lenkijos populiacijose [5, 6, 9, 26, 37], tačiau Pietų Afrikoje ir Turkijoje nebuvo pastebėta reikšmingų *COL1A1* rs1800012 ir rs1107946 sąsajų su PKR traumų atsiradimo rizika [9–10, 26]. Moksliniai tyrimai Pietų Afrikos ir Europos populiacijose parodė, kad *COL3A1* rs1800255 polimorfizmo AA genotipas ir *COL12A1* rs970547 CC genotipas yra susiję su traumų rizika, ypač PKR [9, 11, 27, 39]. Lenkų profesionalių slidininkų grupės tyrimas parodė, kad *COL3A1* geno rs1800255 AA genotipo sportininkai PKR traumų patyrė 5 kartus daugiau nei GA ir GG genotipo [11].

Visgi publikacijų ir duomenų, analizuojančių kolageno genų poveikį profesionalių sportininkų fenotipui, yra nedaug. Šis tyrimas yra pirmas, nagrinėjantis *COL1A1* rs1800012 ir rs1107946, *COL3A1* rs1800255, *COL12A1* rs970547 variantų poveikį Lietuvos didelio meistriškumo sportininkų fenotipui. 2018 metais Lietuvoje buvo ištirti profesionalių futbolo žaidėjų grupės šių kolageno genų polimorfizmai [28]. Nustatyta, kad *COL1A1* rs1107946 ir *COL3A1* rs1800255 variantai statistiškai reikšmingai susiję su futbolininkų savybėmis, tačiau *COL1A1* rs1800012 ir *COL12A1* rs970547 genetiniai variantai nėra futbolininkų fenotipą lemiantys veiksniai, greičiausiai jų poveikis yra adityvus. Lietuvos futbolo žaidėjai, turintys *COL1A1* rs1107946 heterozigotinį CA genotipą, yra sportui tinkamesni nei kontrolinės grupės vyrai (polimorfizmas pasižymi heterozigotų pranašumu). *COL3A1* rs1800255 retasis A (traumų rizikos) alelis yra neigiamai susijęs su Lietuvos futbolininkų fiziniu pajėgumu. Mūsų tyrimo duomenys rodo visų tirtų kolageno genų variantų reikšmingą sąsają su kitų sporto šakų didelio meistriškumo sportininkų fenotipu. Tokie molekulinių genetinių tyrimų rezultatai yra labai svarbūs sporto praktikoje ir medicinoje, leidžia kurti asmenines treniruočių programas ar potrauminės reabilitacijos priemones, tačiau genetinė asociacija turi būti patvirtinta ištyrus didesnę tiek Lietuvos, tiek kitų populiacijų profesionalių sportininkų imtį.

IŠVADOS

Pirmą kartą Lietuvoje buvo tirti mūsų šalies didelio meistriškumo sportininkų keturi kolageno genų polimorfizmai (*COL1A1* rs1800012 ir rs1107946, *COL3A1* rs1800255, *COL12A1* rs970547). Tirtų sportininkų fizinio išsivystymo ir funkcinio pajėgumo rodikliai yra specifiniai kiekvienai sporto grupei ir atspindi sportininkų didelio meistriškumo lygį: anaerobinio pajėgumo rodikliai aukštesni greitumo ir jėgos sportininkų grupėje nei ištvermės, o aukštas aerobinio pajėgumo rodiklis (maksimalus deguonies suvartojimas) būdingas ištvermės sporto šakų sportininkams. Traumų patyrusiems sportininkams dažniausiai pasitaikė: *COL1A1* rs1800012 polimorfizmo GG genotipas; *COL1A1* rs1107946 – CC genotipas, *COL3A1* rs1800255 – GA genotipas, *COL12A1* rs970547 – TT genotipas. Nustatyta statistiškai reikšminga tirtų kolageno genų variantų sąsaja su sportininkų savybėmis: (1) *COL1A1* rs1107946 polimorfizmo A alelis, *COL1A1* rs1800012 C alelis ir *COL12A1* rs970547 T alelis yra susiję su Lietuvos sportininkų greitumo ir jėgos savybėmis, tačiau *COL3A1* rs1800255 retasis A alelis neigiamai susijęs su sportininkų fizinio pajėgumo savybėms (AA genotipo asmenys turi mažesnę galimybę tapti profesionaliais sportininkais); (2) kolageno genų variantai turi skirtingą įtaką vyrų ir moterų fiziniam pajėgumui: *COL1A1* rs1800012 A alelis ir rs1107946 A alelis reikšmingi vyrų sportininkų fiziniam pajėgumui, o *COL1A1* rs1800012 C alelis ir *COL12A1* rs970547 T alelis – moterų pajėgumui, ypač greitumo ir jėgos savybėms. ◆

Gauta: 2019 04 23
Priimta spaudai: 2019 06 28

Summary

INFLUENCE OF COLLAGEN GENE VARIANTS ON PHYSICAL PERFORMANCE OF LITHUANIAN ELITE ATHLETES

Valentina Ginevičienė, Kamilė Venckutė, Algirdas Utkus, Kazys Milašius

Introduction. The collagen gene variants are related to the phenotype of physical performance and determine the risk of injury. The aim of the study was to investigate the association of collagen genes polymorphisms (*COL1A1* rs1800012, rs1107946, *COL3A1* rs1800255, *COL12A1* rs970547) with physical performance phenotype of Lithuanian elite athletes.

Materials and methods. A total of 185 elite athletes and 195 non-athletes controls from Lithuania were recruited for this study. The athletes were divided into 3 groups (endurance, sprint/power and mixed qualities). The phenotypic variables included: anthropometric and functional capacity measurements, data of injury. DNA genotyping was performed using real time polymerase chain reaction.

Results. *COL1A1* rs1800012 CC genotype in the whole athlete group, as well as *COL1A1* rs1107946 A allele and *COL12A1* rs970547 T allele in sprint/power group were significantly more frequent than in controls ($p<0.05$). *COL3A1* rs1800255 AA genotype in the control group (8.2%) was over-represented compared to athletes (2.7%). Odds ratio of *COL3A1* (GG + GA_AA recessive model) in the athletes group was 0.311 ($p=0.034$). In the female group of sprint/power-oriented sports the *COL1A1* rs1800012 C allele and *COL12A1* rs970547 T allele was more frequent than in the control female group, while *COL1A1* rs1107946 A allele is significantly more prevalent in the male athletes group than in the male control ($p<0.05$).

Conclusions. The phenotype of Lithuanian athletes corresponds to a skills of high elite level. *COL1A1* rs1107946 A allele, *COL1A1* rs1800012 A allele, *COL12A1* rs970547 T allele is related to the sprint-power abilities of Lithuanian athletes. Carrying the *COL3A1* AA genotype have less chance to being a professional athlete (OR = 0.311; p = 0.034). The collagen genetic variants have different effects on the physical capacity of male and female: *COL1A1* rs1800012 A allele and rs1107946 A allele significantly influences male athletes' abilities, while *COL1A1* rs1800012 C allele and *COL12A1* rs970547 T allele important for female, especially for sprint and power performance.

Keywords: collagen genes polymorphisms, physical performance, risk of injury.

LITERATŪRA

1. Collins M, O'Connell K, Posthumus M. Genetics of musculoskeletal exercise related phenotypes. Med Sport Sci 2016; 61: 92–104.
2. Almeida PSM, Scotta AP, De Mattos Pimentel B, Batista SJ, Sampaio YR. Incidence of musculoskeletal injury in soccer players. Rev Med Bras Esporte 2013; 19(2): 112–5.
3. Maffulli N, Margiotti K, Longo UG, Loppini M, Fazio VM, Denaro V. The genetics of sports injuries and athletic performance. Muscles Ligaments Tendons J 2013; 3(3): 173–89.
4. Collins M. Genetics and sports. Karger Medical and Scientific Publishers, 2009; 43–101.
5. Collins M, Posthumus M, Schwellnus MP. The COL1A1 gene and acute soft tissue ruptures. Br J Sports Med 2010; 44: 1063–4.
6. Ficek K, Cieszczyk P, Kaczmarczyk M, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M, Cholewinski J, et al. Gene variants within the COL1A1 gene are associated with reduced anterior cruciate ligament injury in professional soccer players. J Sci Med Sport 2013; 16: 396–400.
7. Karppinen J, Pääkkö E, Räinä S, Tervonen O, Kurunlahti M, Nieminen P. Magnetic resonance imaging findings in relation to the COL9A2 tryptophan allele among patients with sciatica. Spine 2002; 27: 78–83.
8. Parkkari J, Pasanen K, Mattila VM, Kannus P, Rimpelä A. The risk for a cruciate ligament injury of the knee in adolescents and young adults: a population-based cohort study of 46 500 people with a 9 year follow-up. Br J Sports Med 2008; 42: 422–6.
9. Posthumus M, Collins M, September AV. Genes and musculoskeletal soft-tissue injuries. Med Sport Sci 2016; 61: 68–91.
10. Wang C, Li H, Chen K, Wu B, Liu H. Association of polymorphisms rs1800012 in COL1A1 with sports-related tendon and ligament injuries: a meta-analysis. Oncotarget 2017; 8(16): 27627–34.
11. Stępień-Słodkowska M, Ficek K, Eider J, Leońska-Duniec A, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M. The +1245G/T polymorphisms in the collagen type I alpha 1 (COL1A1) gene in Polish skiers with anterior cruciate ligament injury. Biol Sport 2013; 30: 57–60.
12. Stępień-Słodkowska M, Ficek K, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M, Zietek P, Krol P, et al. Overrepresentation of the COL3A1 AA genotype in Polish skiers with anterior cruciate ligament injury. Biol Sport 2015; 32(2): 143–7.
13. Tilkeridis C, Bei T, Garantziotis S, Stratakis CA. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. J Med Genet 2005; 42(7): e44.
14. Abrahams Y, Laguette M-J, Prince S, Collins M. Polymorphisms within the COL5A1 3' -UTR that alters mRNA structure and the MIR608 gene are associated with Achilles tendinopathy. Ann Hum Genet 2013; 77: 204–14.
15. Burger M, Wet H, Collins M. The COL5A1 gene is associated with increased risk of carpal tunnel syndrome. Clin Rheumatol 2015; 34: 767–74.
16. Mio F, Chiba K, Hirose Y, Kawaguchi Y, Mikami Y, Oya T. A functional polymorphism in COL11A1, which encodes the alpha 1 chain of type XI collagen, is associated with susceptibility to lumbar disc herniation. Am J Hum Genet 2007; 81: 1271–7.
17. Lyu Z, Li B, Zhang X, Ma X, Ma J, Liu J. Collagen 5A1 and collagen 12A1 gene polymorphisms as a risk marker for anterior cruciate ligament ruptures: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2018; 11(3): 1425–36.
18. Higashino K, Matsui Y, Yagi S, Takata Y, Goto T, Sakai T. The alpha2 type IX collagen tryptophan polymorphism is associated with the severity of disc degeneration in younger patients with herniated nucleus pulposus of the lumbar spine. Int Orthop 2007; 31: 107–11.
19. Jim JJT, Noponen-Hietala N, Cheung KMC, Ott J, Karppinen J, Sahraravand A. The TRP2 allele of COL9A2 is an age-dependent risk factor for the development and severity of intervertebral disc degeneration. Spine 2005; 30: 2735–42.
20. Rahim M, Collins M, September AV. Genes and musculoskeletal soft-tissue injuries. Med Sport Sci 2016; 61: 68–91.
21. Seki S, Kawaguchi Y, Mori M, Mio F, Chiba K, Mikami Y. Association study of COL9A2 with lumbar disc disease in the Japanese population. J Hum Genet 2006; 51: 1063–7.
22. Hay M, Patricios J, Collins R, Branfield A, Cook J, Handley CJ. Association of type XI collagen genes with chronic Achilles tendinopathy in independent populations from South Africa and Australia. Br J Sports Med 2013; 47: 569–74.
23. Ficek K, Stepien-Slodkowska M, Kaczmarczyk M, et al. Does the A9285G polymorphism in collagen type XII alpha 1 gene associate with the risk of anterior cruciate ligament ruptures? Balkan J Med Gener 2014; 17(1): 41–6.
24. Sherman VR, Yang W, Meyers MA. The materials science of collagen. Mech Behav Biomed Mater 2015; 52: 22–50.

25. John R, Prabhakar S, Dhillon MS, Anand A, Minhas G. Association of ACL tears and sin gle nucleotide polymorphisms in the collagen 12 A1 gene in the Indian population – a preliminary case-control study. Muscles Ligaments Tendons J 2016; 6(2): 253–7.
26. Kaynak M, Nijman F, Van Meurs J, Reijman M, Meuffels DE. Genetic variants and anterior cruciate ligament rupture: a systematic review. Sports Med 2017; 47(8): 1637–50.
27. O'Connell K, Posthumus M, Collins M. Collagen gene sequence variants in exercise-related traits. Cent Eur J Sport Sci Med 2013; 1(1): 3–17.
28. Ginevičienė V, Ašmenavičiūtė I, Utkus A. Profesionalių Lietuvos futbolo žaidėjų kolageno genų variantų analizė. Laboratorinė medicina 2018; 4(80): 268–76.
29. Mokone GG, Schwellnus MP, Noakes TD, Collins M. The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. Scand J Med Sci Sports 2006; 16: 19–26.
30. Pluijm SMF, Essen HW, Bravenboer N, Uitterlinden AG, Smit JH, Pols HAP. Collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. Ann Rheum Dis 2004; 63: 71–7.
31. Bode M, Charaterization of type I and III collagens in human tissues [disertation]. The University Hospital of OULU, 2000.
32. Garcia-Giralt N, Nogues X, Enjuanes A, Puig J, Mellibovsky L, Bay-Jensen A, et al. Two new single nu cleotide polymorphisms in the COL1A1 up stream regulatory region and their relationship to bone mineral density. J Bone Miner Res 2002; 17(3): 384–93.
33. Jin H, Stewart TL, Hof R, Reid DM, Aspden RM, Ralston SA, et al. A rare haplotype in the up stream regulatory region of COL1A1 is associated with reduced bone quality and hip fracture. J Bone Miner Res 2009; 24(3): 448–54.
34. Deacon A, Bennell K, Kiss ZS, Crossley K, Brukner P. Osteoarthritis of the knee in retired, elite Australian rules footballers. Med J Aust 1997; 166: 187–90.
35. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SFA, Robins SP, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. J Clin Invest 2001; 107(7): 899–907.
36. Goodlin GT, Roos TR, Roos AK, Kim SK. The dawning age of genetic testing for sports injuries. Clin J Sport Med 2015; 25(1): 1–5.
37. Posthumus M, September AV, Keegan M, O'Cuinneagain D, Van der Merwe W, Schwellnus MP, et al. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. Br J Sports Med 2009; 43(5): 352–6.
38. Pokrywka A, Kaliszewski P, Majorczyk E, Zembroń-Łacny A. Genes in sport and doping. Biol Sport 2013; 30: 155–61.
39. O'Connell K, Knight H, Ficek K, Leonska-Duniec A, Maciejewska-Karlowska A, Sawczuk M. Interactions between collagen gene variants and risk of anterior cruciate ligament rupture. Eur J Sport Sci 2014; 29: 1–10.
40. Posthumus M, September AV, O'Cuinneagain D, van der Merwe W, Schwellnus MP, Collins M. The association between the COL12A1 gene and anterior cruciate ligament ruptures. Br J Sports Med 2010; 44: 1160–5.