

TARTU ÜLIKOOL
Sporditeaduste ja füsioteraapia instituut

Mari-Ann Kornak

**OREKSIINIRETSEPTORI GEENI *HCRTR1* RS2271933 POLÜMORFISMI
SEOS AEROOBSE VÕIMEKUSEGA 9- JA 15-AASTASTEL LASTEL**

**Associations of the orexin receptor gene *HCRTR1* rs2271933 polymorphism with aerobic
capacity in 9- and 15-year-old children**

Magistritöö

füsioteraapia õppekava

Juhendaja:

Liikumise ja spordibioloogia professor, Jarek Mäestu, PhD

Tartu, 2026

SISUKORD

Töö lühiülevaade.....	3
Abstract.....	4
KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	5
1.1 Aeroobne võimekus.....	5
1.2 Aeroobset võimekust mõjutavad tegurid.....	5
1.2.1 Vanus ja sugu	5
1.2.2 Kehaline aktiivsus ja treening	6
1.2.3 Geneetilised tegurid	7
1.3 Oreksiinisüsteem.....	7
1.4 <i>HCRTR1</i> rs2271933 polümorfism	9
TÖÖ EESMÄRK JA ÜLESANDED	10
METOODIKA	11
3.1 Valim	11
3.2 <i>HCRTR1</i> rs2271933 genotüpiseerimine.....	11
3.3 Aeroobse võimekuse hindamine	11
3.4 Kehalise aktiivsuse hindamine.....	12
3.5 Andmete statistiline analüüs.....	12
TÖÖ TULEMUSED	14
4.1 Valimi kirjeldus	14
4.2 <i>HCRTR1</i> rs2271933 genotüübi mõju aeroobsele võimekusele	15
4.2.1 Kogu valim.....	15
4.2.2 Noorem kohort	15
4.2.3 Vanem kohort	16
4.2.4 Poisid.....	16
4.2.5 Tüdrukud.....	18
ARUTELU	20
JÄRELDUSED	24
KASUTATUD KIRJANDUS.....	25
Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks	31

Töö lühiülevaade:

(Oreksiinireseptori geeni *HCRT1* rs2271933 polümorfismi seos aeroobse võimekusega 9- ja 15-aastastel lastel)

Eesmärk: Välja selgitada oreksiinireseptori geeni *HCRT1* rs2271933 polümorfismi mõju aeroobsele töövõimele Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise uuringus (ELIKTU) osalenud 9- ja 15-aastaste laste valimil. Lisaks uuriti, kas genotüübi mõju sõltub uuritavate vanusest, soost ning treeningkoormusest.

Metoodika: Uuringus kasutati ELIKTU andmestikku, hõlmates esimese uuringulaine 1168 uuritavat, kes jaotusid vanuse alusel kahte kohorti (9- ja 15-aastased). Aeroobset töövõimet mõõdeti veloergomeetril, kasutades astmeliselt kasvavate koormustega koormustesti. Genotüpiseerimine viidi läbi reaallaja polümeraasi ahelreaktsiooni meetodil. Uuritavate kehalise aktiivsuse taset hinnati enesehinnangulise küsimustiku abil ning saadud andmeid kasutati statistilises analüüsis kovariaadina.

Tulemused: Oreksiinireseptori geeni *HCRT1* rs2271933 polümorfismi AG genotüübi kandjatel ilmnes kõrgem aeroobne võimekus, võrreldes GG genotüübi kandjatega. Sõltuvalt analüüsitavast alagrupist oli AG genotüübi kandjate keskmine aeroobne töövõime 0,10–0,18 W/kg võrra kõrgem kui GG genotüübi kandjatel. Genotüübi mõju oli soo- ja vanusespetsiifiline: peaeefkti analüüsis avaldus mõju vaid 9-aastaste kohordis ning tüdrukute (9- ja 15-aastaste) ühisanalüüsis. Treeningkoormuse arvestamine kovariaadina muutis *HCRT1* genotüübi efekti aeroobse võimekuse suhtes statistiliselt oluliseks kogu valimil ning 9-aastastel poistel ja 15-aastastel tüdrukutel. Kohortides, kus ilmnes genotüübi statistiliselt oluline mõju juba peaeefkti analüüsis, tugevnes seos veelgi pärast treeningkoormuse kovariaadina arvestamist.

Kokkuvõte: Oreksiinireseptori geeni *HCRT1* rs2271933 polümorfismi AG genotüüp omab positiivset mõju aeroobse võimekuse tasemele, kuid mõju on soo- ja vanusespetsiifiline, avaldudes poistel enne puberteeti ning tüdrukutel puberteedieas. *HCRT1* rs2271933 polümorfismi mõju aeroobsele võimekusele osutus bioloogiliselt iseseisvaks, sõltumata laste treeningkoormusest.

Märksõnad: *HCRT1*, rs2271933, aeroobne võimekus, oreksiinireseptor

Abstract:

(Associations of the orexin receptor gene *HCRT1* rs2271933 polymorphism with aerobic capacity in 9- and 15-year-old children)

Aim: To determine the effect of the orexin receptor gene *HCRT1* rs2271933 polymorphism on aerobic capacity in a sample of 9- and 15-year-old children from the Estonian Children Personality, Behaviour and Health Study (ECPBHS). Additionally, the study examined whether the genotype's effect depends on the subjects' age, sex, and training load.

Methods: The study used data from the first wave of the ECPBHS. In total, data from 1168 participants were used in the analyses. Participants were divided into two age cohorts: 9- and 15-year-olds. Aerobic capacity was measured via incremental bicycle ergometer exercise test. Genotyping was performed using real-time polymerase chain reaction. Information about physical activity levels was conducted through self-reported questionnaires and the resulting data were used as a covariate in the statistical analysis.

Results: Carriers of the AG genotype of the *HCRT1* rs2271933 polymorphism showed significantly higher aerobic capacity compared to GG genotype carriers. Depending on the subgroup, AG carriers had a mean aerobic capacity 0.10–0.18 W/kg higher than GG carriers. The effect of the genotype was sex- and age-specific: in the main effect analysis, the effect was significant only in the 9-year-old cohort and in the pooled analysis of girls (ages 9 and 15). After adjusting for training load as a covariate, the *HCRT1* genotype effect became statistically significant for the total sample, 9-year-old boys and 15-year-old girls. In subgroups where the effect was already significant in the main effect analysis, the association strengthened after including training load as a covariate.

Conclusions: The AG genotype of the *HCRT1* rs2271933 polymorphism has a positive effect on aerobic capacity. However, the effect is sex- and age-specific, manifesting in boys before puberty and in girls during adolescence. The influence of the *HCRT1* rs2271933 polymorphism on aerobic capacity appears to be biologically independent, regardless of the children's training load.

Keywords: *HCRT1*, rs2271933, aerobic capacity, orexin receptor

KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1 Aeroobne võimekus

Aeroobne võimekus näitab organismi võimet transportida hapnikku väliskeskkonnast mitokondritesse ning kasutada seda kehalise töö sooritamiseks vajaliku energia tootmiseks. Hapniku omastamine, transportimine ja kasutamine nõuab kopsude, südame- ja veresoonkonna ning lihasrakkude omavahelist süsteemset toimimist (Ross *et al.*, 2016). Aeroobse võimekuse kujunemisel eristatakse tsentraalseid ja perifeerseid komponente. Tsentraalsed komponendid hõlmavad hapniku transporti määravaid tegureid, nagu südame minutimaht, vere hapnikukandevõime ja kopsude gaasivahetus (Joyner & Coyle, 2008). Perifeersed komponendid iseloomustavad skeletilihaste võimet hapnikku omastada ja kasutada ehk kapillariseerumist, mitokondrite hulka ja oksüdatiivset ainevahetust (Bassett & Howley, 2000). Aeroobse võimekuse mõõtmise kuldstandardiks peetakse maksimaalse hapnikutarbimisvõime (VO_{2max}) määramist, kuid sobivaks alternatiiviks on ka maksimaalse kehalise töövõime hindamine astmelise koormustestiga (Ross *et al.*, 2024). Kliinilises keskkonnas võib olla asjakohasem kasutada alternatiivseid koormusteste, näiteks 6 või 12 minuti kõnnitesti (Gao *et al.*, 2025; Ross *et al.*, 2016). Testi valik sõltub uuritavate kehalisest võimekusest (Ross *et al.*, 2016). Maksimaalne aeroobne töövõime peegeldab lisaks VO_{2max} -ile ka liigutuste ökonoomsust, võimekust töötada anaeroobses režiimis ja motivatsiooni pingutust taluda (Joyner & Coyle, 2008).

Madal aeroobne võimekus suurendab üldsuse riski täiskasvanute seas (Kokkinos *et al.*, 2022; Raghuveer *et al.*, 2020), kusjuures on leitud, et madal aeroobne võimekus on tugevam riskifaktor suremuse ennustamiseks kui suitsetamine, kõrgvererõhutõbi ja kõrge kolesteroolitase veres (Ross *et al.*, 2016). Lastel ja noortel on head aeroobse võimekuse taset seostatud parema akadeemilise edukusega (Santana *et al.*, 2017) ning madalama riskiga haigestuda hilisemas eas südame-veresoonkonna haigustesse (Högström *et al.*, 2014). Südame-veresoonkonna haigused on aastakümneid olnud enim surmasid põhjustavad haigused kogu maailmas (Lindstrom *et al.*, 2022). Lisaks tekitavad südame-veresoonkonna haigused ulatuslikku koormust tervishoiusüsteemile: Eestis ulatusid 2023. aastal südame-veresoonkonnahaiguste raviarved Tervisekassale 248 miljoni euron (TAI, 2025).

1.2 Aeroobset võimekust mõjutavad tegurid

1.2.1 Vanus ja sugu

Lapseeas toimub VO_{2max} järjepidev kasv ja see on tihedalt seotud kehamassi ning eriti rasvavaba massi kasvuga (Armstrong & Welsman, 2019b). Kuni puberteedieani arenevad poiste ja tüdrukute aeroobne võimekus sarnaselt, kuid tüdrukute puhul pidurdub tipp-hapnikutarbimisvõime tõus umbes

14-aastaselt, samas kui poiste puhul jätkub võimekuse kasv kuni puberteediea lõpuni, mil poiste rasvavaba mass areneb ulatuslikumalt kui tüdrukutel (Armstrong & Welsman, 2019b).

Täiskasvanueas on selgelt välja kujunenud, et meeste keskmine aeroobne võimekus on naiste omast kõrgem. See tuleneb eespool kirjeldatud erinevustest rasvavabas massis, kuid ka biokeemilistest erinevustest sugude vahel (Armstrong & Welsman, 2019b; Cai *et al.*, 2019). Need erinevused on osaliselt seotud meeste kõrgema testosteroonitasemega, mis stimuleerib vereloomet (Guo *et al.*, 2013) ning lihasmassi kasvu (Bhasin *et al.*, 2026). Meestel on keskmiselt suurem erütrotsüütide sisaldus veres, kõrgem hemoglobiini tase ning suurem hematokrit kui naistel, mis parandab vere hapnikutransportimisvõimet (Cai *et al.*, 2019).

Täiskasvanueas hakkab aeroobne võimekus järk-järgult langema (Fleg *et al.*, 2005; Letnes *et al.*, 2020). VO_{2max} taseme langus ei ole lineaarne, vaid kiireneb vanuse kasvades: nooremas täiskasvanueas langeb võimekus ligikaudu 3–6% kümnendi kohta, kuid üle 70aastastel võib aeroobse võimekuse langus kümnendi kohta ületada rohkem kui 20% (Fleg *et al.*, 2005). Kuigi naiste ja meeste aeroobse võimekuse langus on protsentuaalselt samalaadne, on absoluutne langus meeste puhul suurem, sest ka lähtetase on kõrgem (Fleg *et al.*, 2005; Letnes *et al.*, 2020). Aeroobse võimekuse languse põhjused on multifaktoriaalsed: vananemisega kaasneb arteriaalse jäikuse kasv, rasvavaba massi (sh lihasmassi) vähenemine, krooniline põletik ning metaboolsete protsesside aeglustumine (Gao *et al.*, 2025).

1.2.2 Kehaline aktiivsus ja treening

Aeroobne võimekus on oluliselt mõjutatav kehalise aktiivsuse ja treeningutega (Martinez *et al.*, 2021; Scribbans *et al.*, 2016). Regulaarse treeningu tulemusena suureneb südame löögimaht ja paraneb kudede võime hapnikku omastada, mille tulemusena väheneb hapnikusisaldus venoosses veres (Ross *et al.*, 2016). Südame löögimahu suurenemine tuleneb mitmetest kohastumistest: veremaht suureneb, mistõttu suureneb südame lõpp-diastoolne maht; esineb südame vasaku vatsakese hüpertrofeerumine, mis soodustab ulatuslikumat vatsakese tühjenemist süstolis, võimaldades ühe südamelöögi kohta rohkem verd väljutada (Martinez *et al.*, 2021). Perifeersel tasandil suurendab treening kapillaaride tihedust ja mitokondrite arvu ning nende metaboolset aktiivsust lihasrakkudes, mille tulemusena paraneb hapniku oksüdeerimise võimekus (Sloth *et al.*, 2013). Aeroobset võimekust parandavad nii jõutreening, mõõduka intensiivsusega vastupidavustreening kui ka kõrge intensiivsusega intervalltreening, kuid vastupidavus- ja intervalltreeningute mõju aeroobse võimekuse arengule on ulatuslikum kui jõutreeningutel (Martinez *et al.*, 2021; Scribbans *et al.*, 2016). Meeste treeningvastus vastupidavustreeningule on mõnede uuringute andmetel ulatuslikum kui naistel (Diaz-Canestro *et al.*, 2022), kuid intervalltreeningute puhul on näidanud naised samaulatuslikke või isegi suuremaid muutusi VO_{2max} arengus, kui mehed (Bagley *et al.*, 2016). Laste

puhul on aeroobne võimekus treeninguga arendatav kogu lapse- ja teismeeas vältel, kuid treeningust tulenevad muutused on enne puberteeti väiksema ulatusega ja sõltuvad lapse bioloogilisest küpsusest (Armstrong & Welsman, 2019b). Treeningu mõju sõltub oluliselt ka individuaalsest treeningvastusest, mis on geneetiliselt määratud (Ross *et al.*, 2016).

1.2.3 Geneetilised tegurid

Geneetika mõjutab nii indiviidi aeroobse võimekuse lähtepunkti kui ka treeningvastuse kujunemist. Treeningvastus võib samade treeningkoormuste juures varieeruda minimaalsest VO_{2max} paranemisest kuni 50% tõusuni (Bouchard & Rankinen, 2001). Samuti on täheldatud, et ka füüsiliselt inaktiivsetel inimestel esinevad erinevused aeroobse võimekuse lähtetasemes (Ross *et al.*, 2016). Kaksikuteuuringud on leidnud, et aeroobse võimekuse päritavus on keskmiselt 55–60% (Schutte *et al.*, 2016), mis tähendab, et suur osa indiviididevahelisest varieeruvusest on seletatav geneetiliste teguritega. Geneetiline mõju aeroobsele võimekusele on polügeenne ehk mõju omavad mitmed erinevad geenivariandid, millest igaühe individuaalne mõju on väike (Bye *et al.*, 2020). Seda kinnitavad ka kaasaegsed ülegenoomsed assotsiatsiooniuuringud, mis võimaldavad hüpoteesivabalt uurida geenide mõju fenotüübile. 2015. aastal läbiviidud ülegenoomse uuringu raames tuvastati kolm aeroobse võimekusega seotud geenipolümorfismi, mille koosmõju selgitas meeste VO_{2max} varieeruvusest 24,6%, ent nende polümorfismide üksikmõju oli märgatavalt väiksem (Ahmetov *et al.*, 2015). 2023. aasta seisuga on sportliku sooritusega seostatud 251 DNA polümorfismi, millest 141 on erinevates uuringutes seostatud vastupidavusliku võimekusega (Semenova *et al.*, 2023).

Geneetiliste tegurite mõju fenotüübile võib olla vanusest ja keskkonnast sõltuv (Haworth *et al.*, 2010). Kuna aeroobset võimekust mõjutavad lisaks geneetilistele teguritele märkimisväärselt ka elustiil ja kehaline aktiivsus (Martinez *et al.*, 2021; Scribbans *et al.*, 2016), võib genotüübi mõju aeroobse võimekuse baastasemele avaldada selgemini nooremas eas, mil elustiili ja keskkonna kumulatiivne mõju fenotüübile on väiksem.

Peamiselt on kehalise võimekuse kontekstis seni geneetilistest teguritest uuritud mõju südame-veresoonkonna ja skeleti-lihassüsteemile, kuid täiendavalt on hakatud huvi tundma ka kesknärvisüsteemi toimimist mõjutavatest kandidaatgeenide mõjust, mis võivad avaldada või avaldavad mõju ka näiteks motivatsioonilistele teguritele, motoorsele õppimisele ning ärevuse ja stressiga toimetulekule (Kitazawa *et al.*, 2021).

1.3 Oreksiinisüsteem

Oreksiinid, teise nimetusega hüpokretiinid, on hüpotaalamuses toodetud neuropeptiidid (de Lecea *et al.*, 1998; Sakurai *et al.*, 1998). Oreksiine tootvad neuronid paiknevad hüpotaalamuses isoleeritult lateraalses, dorsomediaalses, tagumises ning perifornikaalses osas (de Lecea *et al.*, 1998; Sakurai *et*

al., 1998) ning loovad ulatuslikke aksonaalseid projektsioone teistesse ajupiirkondadesse (Peyron *et al.*, 1998). Kõige tihedamalt suunduvad projektsioonid *locus coeruleus*'esse, mis on seotud une- ja ärkveloleku regulatsiooniga, aga projektsioone on leitud ka teistest ajupiirkondadest, mis osalevad toidutarbimise, vererõhu, kehatemperatuuri ja neuroendokriinse süsteemi kontrollis (Peyron *et al.*, 1998).

Oreksiinisüsteemi rollile südame-veresoonkonna talitluse regulatsioonis viitab oreksiini neuronite projektsioonide olemasolu ventrallateraalses piklikajus (*rostral ventrolateral medulla*), mis on peamine sümpaatilist närviaktivatsiooni ja vererõhku kontrolliv ajutüve piirkond (Imperatore *et al.*, 2017). Üldiselt avaldavad oreksiinid ergastavat toimet, mida kinnitab asjaolu, et madalat oreksiini aktiivsust on selgelt seostatud narkolepsia ehk haigusliku unisusega (Mahoney *et al.*, 2019).

Oreksiine on kahte tüüpi: oreksiin-A ja oreksiin-B, mis seostuvad kahte tüüpi oreksiiniretseptoritega, OXR1 ja OXR2 (Sakurai *et al.*, 1998), mida leidub laialdaselt erinevates kesknärvisüsteemi osades ning nende levik on osaliselt kattuv (Beig *et al.*, 2015). OXR1 retseptor seostub eeskätt oreksiin-A-ga, OXR2 seostub mõlema oreksiinitüübiga samalaadselt (Sakurai *et al.*, 1998). Oreksiiniretseptoreid on muuhulgas leitud kesknärvisüsteemis mitmetest autonoomse närvisüsteemi kontrolli tagavatest struktuuridest, näiteks hüpotaalamuse paraventriculaarsest tuumast, mis reguleerib südame ja veresoonte sümpaatilist aktiivsust (Zhou *et al.*, 2015). Paraventriculaarsest tuumast suunduvad aksonid sümpaatilistesse preganglionaarsetesse neuronitesse, kus on rohkelt OXR1 retseptoreid (van den Top *et al.*, 2003) ning mis on viimane punkt, kus kesknärvisüsteem saab veel mõjutada eferentset sümpaatilist signaali organitele, sealhulgas südamele (Deuchars & Lall, 2015).

Oreksiini mõju läbi sümpaatilise närvisüsteemi regulatsiooni südame-veresoonkonna talitlusele on peamiselt uuritud loomkatsetega (Imperatore *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2013; Shahid *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2015). Kuna loomkatsetes on oreksiini manustatud otse kesknärvisüsteemi, on seda inimuuringutes keeruline korrata. Väheminvasiivselt ehk intravenoosselt manustatud oreksiinil puudub mõju südame-veresoonkonna talitlust iseloomustavatele näitajatele, mis viitab oreksiini peamiselt tsentraalsele toimele (Chen *et al.*, 2000). Meusel *et al.* (2022) viisid läbi uuringu, kus manustati meestele oreksiin-A-d intranasaalselt, et hinnata muutust vaskulaarses toonuses ning barorefleksi talitluses. Selgus, et oreksiin-A manustamine tõstis puhkeolekus lihaste sümpaatilist närviaktiivsust, kuid südamelöögisagedus ja vererõhk ei muutunud oluliselt. Autorid järeldasid, et oreksiini manustamine nihutab barorefleksi *set-point*'i kõrgemale, võimaldades kõrgemat sümpaatilise aktiivsuse taset ilma olulise vererõhu muutuseta (Meusel *et al.*, 2022). Samas loomkatsetes, kus oreksiin-A-d on manustatud otse piklikajju, on leitud, et see kutsub esile sümpaatilise närvisüsteemi aktiivsuse tõusu, mille tulemusena tõuseb nii südamelöögisagedus kui ka vererõhk (Shahid *et al.*, 2012). Samuti on loomkatsetes leitud, et oreksiinisüsteemi toime võib sõltuda

kehakoostisest: nimelt põhjustas oreksiin-A manustamine paraventrikulaarsesse tuuma rasvunud rottide puhul suurema sümpaatilise aktivatsiooni kui normkaalulistel rottidel ning OX1R retseptori antagonisti manustamine langetas rasvunud rottide puhkeoleku arteriaalset vererõhku, kuid ei avaldanud mitterasvunud rottidele olulist mõju (Zhou *et al.*, 2015).

Vererõhu dünaamiline regulatsioon, barorefleksi lähtepunkti ümberseadistamine ja sümpaatilise närvisüsteemi õigeaegne aktivatsioon loovad ka teatava füsioloogilise eelduse kehalise pingutuse talumiseks. Kuna oreksiinisüsteem osaleb nende eelduste tagamise protsessis, on põhjendatud hüpotees, et oreksiinisüsteemil võib olla roll aeroobse võimekuse mõjutajana.

1.4 *HCRT1* rs2271933 polümorfism

OX1R retseptorit määrab *HCRT1* geen (Gotter *et al.*, 2012). *HCRT1* geenis esinev polümorfism rs2271933 paikneb seitsmendas eksonis ning põhjustab ühe nukleotiidi asenduse guaniinilt adeniinile (G→A), mis toob kaasa aminohappe asenduse isoleutsiinist valiinile (Ile408Val). Millist mõju retseptori funktsioonile antud polümorfism kaasa toob, pole täielikult selge (Rainero *et al.*, 2011a), kuid eeldatakse, et see mõjutab retseptori tundlikkust (Gottschalk *et al.*, 2019). Varasemalt on seda polümorfismi seostatud migreeni põdemise (Rainero *et al.*, 2011b), suurema agressiivsuse (Harro *et al.*, 2019) ning ärevus- ja paanikahäirete geneetilise tekkeriskiga (Gottschalk *et al.*, 2019). Polümorfismi uurides on leitud soospetsiifilisi tulemusi tasutundlikkuse osas ehk motivatsioonis tegutseda tasu nimel: AA homosügootidest meestel oli kõrgem tasutundlikkus, AA homosügootidest naistel aga madalam tasutundlikkus, võrreldes teiste genotüüpidega (Pulver *et al.*, 2020). Varasemates uuringutes on leitud A alleeli olemasolu oluliseks mõjuteguriks, nimelt on leitud, et *HCRT1* rs2271933 polümorfismi A alleeli kandjatel, eriti AA homosügootsetel naistel, on suurem tõenäosus paanikahäire kujunemiseks (Gottschalk *et al.*, 2019) ning AA homosügootid on enam seotud ilma aurata migreeni põdemisega (Rainero *et al.*, 2011b) ja agressiivse käitumisega (Harro *et al.*, 2019). Agressiivsuse ja aeroobse võimekuse vahel pole otsest põhjuslikku seost leitud, kuid näiteks ragbimängijate seas on täheldatud, et mängu jooksul rohkem verbaalset agressiivsust näidanud mängijatel oli ka kõrgem aeroobne võimekus (Martinaş *et al.*, 2021).

Autorile teadaolevalt ei ole *HCRT1* geeni ega selle rs2271933 polümorfismi seost aeroobse võimekusega varasemalt uuritud. Ent oreksiiniretseptorite paiknemine autonoomse regulatsiooni keskustes ning oreksiinisüsteemi mõju südame-veresoonkonna talitlusele viitavad võimalusele, et *HCRT1* geen võib olla seotud aeroobse võimekuse individuaalsete erinevustega. Isiksuseuuringutes agressiivsuse ja kõrgema ergsustasemega seostatud *HCRT1* rs2271933 polümorfism võib sümpaatilise närvisüsteemi regulatsiooni kaudu omada mõju ka aeroobse võimekuse kontekstis. Kuna aeroobne võimekus mõjutab lisaks sportlikule saavutusvõimele ka üldtervist, on oluline uurida tegureid, mis aeroobse võimekuse taset mõjutavad.

TÖÖ EESMÄRK JA ÜLESANDED

Magistritöö eesmärk oli välja selgitada oreksiinireseptori geeni *HCRT1* rs2271933 polümorfismi mõju aeroobsele töövõimele Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise uuringus (ELIKTU) osalenud 9- ja 15-aastaste laste valimil.

Vastavalt eesmärgile püstitati järgmised uurimisülesanded:

1. Hinnata erinevusi aeroobses töövõimes *HCRT1* rs2271933 genotüübi erinevate alleelide kandjatel.
2. Analüüsida, kas treeningu koormus mõjutab *HCRT1* genotüübi ja aeroobse töövõime vahelist seost.
3. Analüüsida, kas *HCRT1* genotüübi ja aeroobse töövõime vaheline seos erineb soo ja vanuse lõikes.

METOODIKA

3.1 Valim

Magistritöös kasutatud andmed pärinesid ELIKTU uuringust. Töös kasutati ELIKTU esimese uuringulaine andmeid, mis koguti aastatel 1998–1999. Uuritavad jaotati vanuse alusel kahte kohorti: nooremasse kohorti kuulusid 9-aastased ning vanemasse kohorti 15-aastased lapsed. Valim koostati Tartu linna ja Tartumaa koolide õpilastest. 56 koolist nõustus uuringuga 54, millest kaasati juhuvalimisse 25 kooli. Kooli sattumine valimisse juhuslikustati arvutiprogrammi kasutades nii, et valimisse sattumise tõenäosus sõltus kooli kolmanda ja üheksanda klassi õpilaste arvust. Kõik uuringus osalejad ning nende vanemad andsid kirjaliku informeeritud nõusoleku uuringus osalemiseks. Uuring oli kooskõlastatud Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komiteega (49/30).

Magistritöös kasutati uuritavate *HCRT1* rs2271933 genotüübi andmeid, aeroobse võimekuse näitajaid ning küsimustiku abil kogutud erinevaid kehalist aktiivsust iseloomustavaid andmeid.

3.2 *HCRT1* rs2271933 genotüpiseerimine

Uuritavatelt võeti vereproov paastuverest esimese uuringuprotseduurina (Harro *et al.*, 2015). Veeniverest eraldati genoomne DNA, kasutades Qiagen QIAamp® DNA Blood Midi Kit'i ning genotüpiseerimine viidi läbi reaalaaja polümeraasi ahelreaktsiooni meetodil, kasutades TaqMan SNP genotüpiseerimise tehnoloogiat (Applied Biosystems, USA), mis sisaldas spetsiifilisi praimereid ja fluorestseeruvaid sonde *HCRT1* geeni rs2271933 polümorfismi määramiseks. Genotüpiseerimise reaktsioonid viidi läbi kogumahus 10 µm, sisaldades ligikaudu 25 ng DNA-d. Amplifikatsioon viidi läbi Applied Biosystems ViiA™ 7 Real-Time PCR System seadmel. Reaktsioonisegu koosnes HOT FIREPol® Probe qPCR Mix Plus (ROX) (Solis BioDyne) ja TaqMan Primers Probe segudest. PCR programm koosnes 12-minutilisest esmasest denaturatsioonist temperatuuril 95 °C, millele järgnes 40 tsüklit: 15 sekundit 95 °C ja 1 minut 60 °C juures. Igal reaktsiooniplaadil kasutati positiivseid ja negatiivseid kontrollproove. Genotüpiseerimine viidi läbi pimedalt uuritavate fenotüübiliste andmete suhtes. Genotüpiseerimise protsessi on täpsemalt kirjeldanud Harro *et al.* (2019).

3.3 Aeroobse võimekuse hindamine

Aeroobse võimekuse hindamiseks kasutati astmeliselt kasvavate koormustega koormustesti, mis viidi läbi veloergomeetril Monark 839 E (Monark Electronics, Vansbro, Rootsi). Testi käigus registreeriti pidevalt uuritavate südamelöögisagedust Polari südamelöögisageduse testriga (Polar Vantage, Kempele, Soome). Aeroobset võimekust defineeriti kui maksimaalset töövõimet

kehamassi kilogrammi kohta ning käesolevas töös kasutati samatähenduslikult ka väljendit „aeroobne töövõime“. Täpsemalt on koormustesti läbiviimist kirjeldanud Harro *et al.* (2026).

Koormustestil kasutati režiimi, kus koormus ei sõltunud väntamissagedusest. Algkoormus ning koormuse tõstmine sõltus nooremate vaatlusaluste puhul uuritava kehamassist:

- alla 30 kg kaaluvatel uuritavatel oli testi algkoormus 20 W ning koormust tõsteti 20 W võrra iga kolme minuti järel;
- üle 30 kg kaaluvatel uuritavatel oli testi algkoormus 25 W ning koormust tõsteti 25 W võrra iga kolme minuti järel.

Vanemas kohordis sõltus algkoormus ning koormuse tõstmise ulatus uuritava soost:

- tüdrukutel oli testi algkoormus 40 W ning koormust tõsteti 40 W võrra iga kolme minuti järel;
- poistel oli testi algkoormus 50 W ning koormust tõsteti 50 W võrra iga kolme minuti järel.

Test lõpetati, kui uuritava südamelöögisagedus tõusis üle 185 löögi minutis, uuritav ei suutnud hoida väntamissagedust üle 30 pöörde minutis või uurija subjektiivsel hinnangul ei suutnud uuritav testi jätkata.

Maksimaalse töövõime arvutamiseks kasutati valemit $W_{\max} = W_1 + (W_2 \times t/180)$, kus W_1 on viimase lõpuni sooritatud astme koormus, W_2 on viimase lõpetamata astme koormus ning t tähistab viimasel astmel oldud aega sekundites. Lõpliku aeroobse võimekuse näitaja ($W_{\max}/\text{kg}$) arvutamiseks jagati saadud tulemus uuritava kehamassiga.

3.4 Kehalise aktiivsuse hindamine

Uuritavate kehalise aktiivsuse kohta koguti infot küsimustiku abil ning liikumisaktiivsust iseloomustati küsimustega treeningutel käimise kohta. Uuritavad pidid vastama küsimustele „Kas sa käid tennis?“ ning „Kas trenn on nii tugev, et paneb sind higistama?“ vastusega „jah“ või „ei“. Küsimustele „Mitu korda nädalas Sa käid tennis?“ ning „Mitu minutit korraga tavaliselt trenn kestab?“ pidid uuritavad andma vastuseks arvulise väärtuse. Magistritöö statistiliste analüüside tarbeks arvutati nädala treeningminutite hulk, korrutades treeningkordade arvu ühe treeningkorra kestusega.

3.5 Andmete statistiline analüüs

Andmete korrastamiseks, esialgseks töötlemiseks ja lisaarvutuste tegemiseks kasutati Microsoft Exceli tabelarvutusprogrammi (Microsoft Corporation, USA). Andmete statistiliseks analüüsiks kasutati andmeanalüüsiprogrammi JASP (versioon 0.95.4, JASP Team, Holland). Kirjeldava statistikana esitati pidevad tunnused keskmiste ja standardhälvetena ning kategoorilised tunnused sageduste ja protsentidena.

HCRT1 rs2271933 genotüübi peamõju hindamiseks aeroobsele töövõimele kasutati ühefaktorilist dispersioonanalüüsi (ANOVA). Genotüübi mõju hinnati täiendavalt ühesuunalise kovariatsioonanalüüsiga (ANCOVA), kus kovariaadina arvestati uuritavate nädala treeningminutite hulka. Genotüüpidevaheliste erinevuste analüüsimiseks kasutati *post hoc* võrdlusi Tukey korrigeerimisega. Kohortide nädala treeningminutite vastavust normaaljaotusele kontrolliti Shapiro-Wilki testiga ning kohortidevahelisi erinevusi treeningminutites hinnati mitteparameetrilise Mann-Whitney U testiga. Genotüüpide jaotuse erinevust kohortides hinnati hii-ruut testiga. Statistilise olulisuse piiriks loeti läbivalt $p < 0,05$.

TÖÖ TULEMUSED

4.1 Valimi kirjeldus

Uuringusse kaasati 1176 vaatlusalust, kes jaotati vanuse alusel kahte sõltumatusse kohorti. Noorem kohort koosnes 9-aastastest lastest (n=583) ning vanem kohort 15-aastastest noorukitest (n=593). Nooremas kohordis oli poisse 278 (47,7%) ja tüdrukuid 305 (52,3%), vanemas kohordis vastavalt 260 (43,8%) ja 333 (56,2%).

Maksimaalne töövõime määrati koormustestiga 1168 vaatlusalusel. Noorema kohordi (n=577) keskmine töövõime oli $2,92 \pm 0,54$ W/kg ning vanema kohordi (n=591) keskmine töövõime $2,96 \pm 0,64$ W/kg.

Korrektset vastused kõikidele kolmele küsimusele treeningutel osalemise kohta andis 1133 vaatlusalust. Korrektsetele küsimustele vastanute seast vastas küsimusele „Kas sa käid trennis?“ „jah“ 511 vaatlusalust (45,1%) ning „ei“ 622 vaatlusalust (54,9%). Treeningutel osalemise kordade arv varieerus ühest kuni kaheksa korrani nädalas, keskmine tulemus $2,94 \pm 1,39$ korda. Tavapärase treeningu pikkuseks oli keskmiselt $81,38 \pm 35,20$ minutit. Laste keskmised nädala treeningminutid on esitatud tabelis 1. Nädala keskmine treeningminutite arv treeningutel osalejate seas oli $259,8 \pm 209,5$ minutit, millest vähim oli 16 minutit ja suurim 1260 minutit. Kogu valimis olid poiste treeningkoormused tüdrukutest suuremad ($U=174326$; $p=0,003$). Noorema kohordi poiste ja tüdrukute nädalane treeningminutite arv ei erinenud statistiliselt oluliselt ($U=43422$; $p=0,210$). Vanemas kohordis oli poiste nädalane treeningminutite arv tüdrukute omast statistiliselt oluliselt suurem ($U=43461$; $p=0,003$).

Tabel 1. Vaatlusaluste keskmised nädala treeningminutid kohortides

Kohort	n	Poisid	Tüdrukud	Poisid ja tüdrukud
Noorem kohort	574	$120,2 \pm 190,4$	$90,45 \pm 153,0$	$104,7 \pm 172,5$
Vanem kohort	559	$169,6 \pm 239,5$	$99,9 \pm 174,4$	$130,3 \pm 208,1$
Noorem ja vanem kohort	1133	$143,4 \pm 216,1$	$95,30 \pm 164,3$	$117,3 \pm 191,2$

ELIKTU uuringu raames määrati *HCRT1* rs2271933 genotüübid 1172 vaatlusalusel. A alleeli kandjaid oli nende seas 759 (43,2%) ning G alleeli kandjaid 997 (56,8%). Genotüüpide jaotust kohortide lõikes on näidatud tabelis 2. Vanemas kohordis esines rohkem AA ja GG ning vähem AG genotüüpe kui nooremas kohordis ($\chi^2(2)=6,50$; $p=0,039$). Genotüüpide jaotus vastas Hardy-Weinbergi tasakaalule.

Tabel 2. *HCRT1* rs2271933 genotüüpide jaotuvus kohortides

Kohort	AA	AG	GG	Kokku
Noorem kohort	75 (12,9%)	309 (53,3%)	196 (33,8%)	580 (100%)
Vanem kohort	100 (16,9%)	275 (46,5%)	217 (36,7%)	592 (100%)
Kokku	175 (14,9%)	584 (49,8%)	413 (35,2%)	1172 (100%)

Peaefekti analüüsi kaasati 1168 isikut, kellel olid olemas nii geenandmed kui ka koormustesti tulemused. Kovariatsioonanalüüsi kaasati 1126 uuritava andmed, kes olid korrektselt vastanud kõikidele treeninguid iseloomustavatele küsimustele, kes olid läbinud koormustesti ning kelle kohta olid olemas geenandmed.

4.2 *HCRT1* rs2271933 genotüübi mõju aeroobsele võimekusele

4.2.1 Kogu valim

HCRT1 rs2271933 genotüübi mõju aeroobsele võimekusele kogu valimis ja vanuserühmade lõikes ilmestab tabel 3. Kogu valimi põhjal ei olnud *HCRT1* genotüübi mõju aeroobsele võimekusele statistiliselt oluline ($F(2,1165)=2,66$; $p=0,071$). Siiski, *post hoc* võrdlused näitasid tugevat tendentsi töövõime erinevusele AG ja GG genotüüpide vahel (keskmiste erinevus 0,09 W/kg; $SE=0,04$; $p=0,055$). AA genotüübi kandjate töövõime ei erinenud teistest rühmadest statistiliselt oluliselt.

Võttes genotüübi mõju hindamisel kovariaadina arvesse uuritavate treeninguid, ilmnes ühesuunalises kovariatsioonanalüüsis, et laste nädala treeningminutite maht oli oluline aeroobse võimekuse mõjutaja ($F(1,1122)=67,27$; $p<0,001$). Peale treeningute mahu mõju kontrollimist ilmnes ka *HCRT1* genotüübi oluline mõju aeroobse töövõime näitajale ($F(2,1122)=3,39$; $p=0,034$). *Post hoc* võrdlused näitasid, et AG heterosügootide töövõime oli GG genotüübi kandjate töövõimest oluliselt kõrgem (keskmiste erinevus 0,10 W/kg; $SE=0,04$; $p=0,026$). AA ja AG ning AA ja GG genotüüpide töövõime vahel ei ilmnenud statistiliselt olulisi erinevusi ka pärast nädala treeningminutite mõju kontrollimist.

4.2.2 Noorem kohort

Analüüsides eraldi vaid noorema kohordi ehk 9aastaste töövõime näitajaid, selgus ühefaktorilisest dispersioonanalüüsist, et *HCRT1* rs2271933 genotüübil oli statistiliselt oluline mõju aeroobsele töövõimele ($F(2,574)=3,43$; $p=0,033$)(vt tabel 3). *Post hoc* võrdlused näitasid statistiliselt olulist erinevust aeroobses töövõimes AG ja GG genotüüpide vahel (keskmiste erinevus 0,13 W/kg; $SE=0,05$; $p=0,025$), AA genotüübi kandjate töövõime ei erinenud statistiliselt oluliselt teistest rühmadest.

Kovariatsioonanalüüsis ilmnas, et laste nädalane treeningminutite hulk oli statistiliselt oluline töövõime mõjutaja ($F(1,565)=18,37$; $p<0,001$). Pärast treeningute mahu mõju kontrollimist, tugevnes genotüübi mõju aeroobse töövõimele ($F(2,565)=3,74$; $p=0,024$). *Post hoc* võrdlused näitasid jätkuvalt statistiliselt olulist erinevust AG ja GG genotüüpide töövõime vahel (keskmiste erinevus 0,13 W/kg; $SE=0,05$; $p=0,018$), AA genotüübi kandjate töövõime ei erinenud teiste genotüüpide töövõime näitajatest statistiliselt oluliselt ka pärast treeningute mahu mõju kontrollimist.

4.2.3 Vanem kohort

Vanema kohordi ehk 15aastaste seas ei olnud *HCRT1* rs2271933 genotüübi mõju aeroobsele võimekusele statistiliselt oluline ($F(2,588)=0,40$; $p=0,668$) (vt tabel 3). *Post hoc* võrdlused ei tuvastanud genotüüpidevahelisi erinevusi töövõimes.

Arvestades laste nädala treeningmahtusid, ilmnas, et treeningkoormusel oli aeroobsele töövõimele statistiliselt oluline mõju ($F(1,553)=47,03$; $p<0,01$), kuid genotüübi mõju jäi ka pärast treeningkoormuse suhtes kontrollimist mitteoluliseks ($F(2,553)=0,53$; $p=0,587$).

Tabel 3. *HCRT1* rs2271933 genotüübi mõju aeroobse töövõime näitajale (W/kg) kogu vaatlusaluste grupis ning nooremas ja vanemas grupis eraldi

Rühm	Peaefekti analüüs				Efekt kontrollitud treeningute suhtes		
	Genotüüp	n	Töövõime (X±SD)	p	n	Töövõime (X±SD)	p
Kõik vaatlusalused (9 ja 15 a)	AA	175	2,94±0,56	0,071	171	2,93±0,56	0,034*
	AG	581	2,98±0,57		559	2,98±0,57	
	GG	412	2,89±0,62		396	2,89±0,62	
Noorem kohort (9 a)	AA	75	2,91±0,49	0,033*	75	2,91±0,49	0,024*
	AG	307	2,97±0,53		303	2,97±0,53	
	GG	195	2,84±0,57		191	2,84±0,57	
Vanem kohort (15 a)	AA	100	2,96±0,61	0,668	96	2,94±0,61	0,587
	AG	274	2,99±0,62		256	2,99±0,60	
	GG	217	2,93±0,66		205	2,93±0,67	

p – genotüübi mõju statistiline olulisus aeroobsele töövõimele (ANOVA/ANCOVA); X – genotüübi keskmine aeroobne töövõime

* Statistiliselt oluline mõju $p<0,05$

4.2.4 Poisid

HCRT1 rs2271933 genotüübi mõju aeroobsele võimekusele poistel ilmestab tabel 4. Analüüsides mõlema kohordi (9- ja 15-aastaste) poiste *HCRT1* genotüübi mõju aeroobsele

võimekusele, ilmnes, et genotüübil puudus statistiliselt oluline mõju aeroobsele töövõimele ($F(2,531)=0,62$; $p=0,540$). *Post hoc* võrdlused ei tuvastanud genotüüpidevahelisi erinevusi töövõimes.

Kovariatsioonanalüüsis ilmnes, et poiste nädalane treeningminutite hulk oli statistiliselt oluline töövõime mõjutaja ($F(1,511)=24,03$; $p<0,001$). Genotüübi mõju jäi ka pärast treeningkoormuse kontrollimist statistiliselt mitteoluliseks ($F(2,511)=0,91$; $p=0,405$) ning *post hoc* võrdlused ei näidanud genotüüpide omavahelises võrdluses statistiliselt olulisi erinevusi töövõime näitajates.

Noorema kohordi poiste seas ilmnes nõrk tendents statistiliselt oluliseks genotüübi mõjuks aeroobsele võimekusele ($F(2,273)=2,364$; $p=0,096$). *Post hoc* võrdlused ei näidanud statistiliselt olulisi erinevusi genotüüpide töövõime vahel, kuigi AG ja GG genotüüpide võrdluses ilmnes nõrk tendents kõrgema töövõime suunas AG rühmas (keskmiste erinevus 0,14 W/kg; SE=0,07; $p=0,098$).

Kovariatsioonanalüüs kinnitas, et treeningkoormusel on statistiliselt oluline mõju aeroobsele töövõimele ka nooremate poiste seas ($F(1,269)=6,31$; $p=0,013$). Pärast treeningkoormuste mõju kontrollimist ilmnes ka genotüübi statistiliselt oluline mõju aeroobsele töövõimele ($F(2,269)=3,21$; $p=0,042$). *Post hoc* võrdlused näitasid statistiliselt olulist erinevust AG ja GG genotüüpide töövõime vahel (keskmiste erinevus 0,17 W/kg; SE=0,07; $p=0,044$). AA genotüübi töövõime erinevus teistest genotüüpidest ei olnud statistiliselt oluline.

Vanema kohordi poiste seas puudus genotüübil statistiliselt oluline mõju aeroobsele töövõimele ($F(2,255)=0,20$; $p=0,822$). *Post hoc* võrdlused ei näidanud statistiliselt olulisi erinevusi genotüüpide töövõime vahel.

Kovariatsioonanalüüs näitas, et treeningkoormus oli oluline aeroobse võimekuse mõjutaja ($F(1,238)=14,171$; $p<0,001$), kuid genotüübi mõju püsis statistiliselt mitteoluline ($F(2,238)=0,03$; $p=0,971$). *Post hoc* võrdlused ei näidanud statistiliselt olulisi erinevusi genotüüpide töövõime vahel.

Tabel 4. *HCRT1* rs2271933 genotüübi mõju aeroobse töövõime (W/kg) näitajale poistel

Rühm	Genotüüp	Peaefekti analüüs			Efekt kontrollitud treeningute suhtes		
		n	Töövõime (X±SD)	p	n	Töövõime (X±SD)	p
Poisid (9 ja 15 a)	AA	85	3,29±0,48		81	3,28±0,48	
	AG	265	3,34±0,51	0,540	257	3,34±0,50	0,405
	GG	184	3,29±0,58		177	3,28±0,59	
Poisid (9 a)	AA	39	3,12±0,46		39	3,12±0,46	
	AG	148	3,24±0,48	0,096	146	3,24±0,48	0,042*
	GG	89	3,09±0,61		88	3,09±0,61	
Poisid (15 a)	AA	46	3,43±0,46		42	3,43±0,46	
	AG	117	3,48±0,52	0,822	111	3,48±0,50	0,971
	GG	95	3,48±0,49		89	3,48±0,50	

p – genotüübi mõju statistiline olulisus aeroobsele töövõimele (ANOVA/ANCOVA); X – genotüübi keskmine aeroobne töövõime

* Statistiliselt oluline mõju $p < 0,05$

4.2.5 Tüdrukud

HCRT1 rs2271933 genotüübi mõju aeroobsele võimekusele tüdrukutel ilmestab tabel 5. Mõlema kohordi (9- ja 15-aastaste) tüdrukute puhul oli *HCRT1* genotüübi mõju aeroobsele töövõimele statistiliselt oluline ($F(2,631)=4,26$; $p=0,015$). *Post hoc* võrdlused näitasid, et AG heterosügootide keskmine töövõime oli GG genotüübi kandjate töövõimest oluliselt kõrgem (keskmine erinevus 0,11 W/kg; $SE=0,04$; $p=0,026$). AA ja AG ning AA ja GG genotüüpide töövõime vahel ei ilmnenud statistiliselt olulisi erinevusi.

Kontrollides genotüübi mõju, arvestades ka nädala treeningminutitega, oli treeningkoormus statistiliselt oluline töövõime mõjutaja ($F(1,607)=22,76$; $p < 0,01$). Pärast treeningkoormuse mõju kontrollimist jäi genotüübi mõju aeroobsele töövõimele sarnaseks ($F(2,607)=4,33$; $p=0,014$). Erinevus tulenes taas AG ja GG genotüüpide töövõime erinevusest (keskmiste erinevus 0,11 W/kg; $SE=0,04$; $p=0,011$). AA genotüübi töövõime ei erinenud teistest gruppidest statistiliselt oluliselt.

Noorema kohordi tüdrukute seas puudus genotüübil statistiliselt oluline mõju aeroobsele töövõimele ($F(2,298)=1,38$; $p=0,254$). *Post hoc* võrdlused ei näidanud statistiliselt olulisi erinevusi genotüüpide töövõime vahel. Kontrollides genotüübi mõju, arvestades laste nädalaste treeningminutitega, ei osutunud mõju samuti statistiliselt oluliseks ($F(2,292)=1,06$; $p=0,347$).

Vanema kohordi tüdrukute puhul ei olnud *HCRT1* genotüübi mõju aeroobsele võimekusele statistiliselt oluline, kuid ilmnes tendents olulise mõju suunas ($F(2,330)=2,73$; $p=0,067$). Peale treeningute mahu mõju kontrollimist ilmnes ka *HCRT1* genotüübi oluline mõju aeroobse töövõime näitajale ($F(2,311)=3,18$; $p=0,043$). Samuti oli treeningkoormusel selge statistiliselt oluline mõju aeroobsele töövõimele ($F(1,311)=16,70$; $p<0,01$). *Post hoc* võrdlused näitasid, et AG heterosügootide töövõime oli GG genotüübi kandjate töövõimest oluliselt kõrgem (keskmiste erinevus 0,12 W/kg; $SE=0,05$; $p=0,035$). AA ja AG ning AA ja GG genotüüpide töövõime vahel ei ilmnunud statistiliselt olulisi erinevusi ka pärast nädala treeningminutite mõju kontrollimist.

Tabel 5. *HCRT1* rs2271933 genotüübi mõju aeroobse töövõime (W/kg) näitajale tüdrukutel

Peaefekti analüüs					Efekt kontrollitud treeningute suhtes		
Rühm	Genotüüp	n	Töövõime ($X \pm SD$)	p	n	Töövõime ($X \pm SD$)	p
Tüdrukud (9 ja 15 a)	AA	90	2,61 $\pm$ 0,41		90	2,61 $\pm$ 0,41	
	AG	316	2,67 $\pm$ 0,42	0,015*	302	2,67 $\pm$ 0,42	0,014*
	GG	228	2,56 $\pm$ 0,43		219	2,56 $\pm$ 0,43	
Tüdrukud (9 a)	AA	36	2,69 $\pm$ 0,42		36	2,69 $\pm$ 0,42	
	AG	159	2,72 $\pm$ 0,45	0,254	157	2,72 $\pm$ 0,45	0,347
	GG	106	2,63 $\pm$ 0,43		103	2,64 $\pm$ 0,44	
Tüdrukud (15 a)	AA	54	2,55 $\pm$ 0,39		54	2,55 $\pm$ 0,39	
	AG	157	2,62 $\pm$ 0,38	0,067	145	2,62 $\pm$ 0,37	0,043*
	GG	122	2,51 $\pm$ 0,42		116	2,50 $\pm$ 0,42	

p – genotüübi mõju statistiline olulisus aeroobsele töövõimele (ANOVA/ANCOVA); X – genotüübi keskmine aeroobne töövõime

* Statistiliselt oluline mõju $p<0,05$

ARUTELU

Käesoleva magistritöö eesmärk oli välja selgitada oreksiinireseptori geeni *HCRT1* rs2271933 polümorfismi mõju aeroobsele töövõimele ELIKTU 9- ja 15-aastaste laste valimi põhjal. Magistritöö tulemused kinnitasid, et uuritav genotüüp omas väikest, kuid olulist mõju vaatlusaluste aeroobsele võimekusele. Ilmnes, et AG heterosügootide aeroobne võimekus oli kõrgem kui GG genotüübi kandjatel ning genotüübi mõju oli soo- ja vanusespetsiifiline.

Aeroobne võimekus on peamine südame-veresoonkonna tervise ja üldise suremusriski näitaja (Kokkinos *et al.*, 2022; Raghuveer *et al.*, 2020), mistõttu on oluline uurida erinevaid tegureid, mis võivad aeroobse võimekuse taset mõjutada. Kõrgem aeroobne võimekus annab eelise tervislikus seisundis, kuid võib omada olulist eelist ka spordisooritustes. Geneetilised tegurid võivad osutada oluliseks mõjutajaks ka kardioloogilises taastusravis, kus patsiendi geneetiline profiil võib mõjutada raviprogrammile reageerimise ulatuslikkust (Yu *et al.*, 2022). *HCRT1* geeni ja selle rs2271933 polümorfismi pole varasemalt teadusuuringutes aeroobse võimekusega seostatud. Küll aga on seda polümorfismi seostatud erinevate psühholoogiliste teguritega nagu paanikahäired ja agressiivsus (Gottschalk *et al.*, 2019; Harro *et al.*, 2019). Samuti on enamik seniseid uuringuid geenide ja töövõime seose leidmiseks viidud läbi täiskasvanutel ja sportlastel (Semenova *et al.*, 2023), mistõttu pakub käesolev töö uudsemat vaatenurka geenide rollist ka varasemas eluetapis. Kuigi käesolev töö keskendus ühele konkreetsele geenivariandile, on oluline mõista, et aeroobne võimekus on polügeenne tunnus, mida mõjutavad väga paljud erinevad geneetilised tegurid. Teadusuuringutes on aeroobset võimekust vähemalt ühe korra seostatud üle 140 geeni polümorfismiga, millest igaühe individuaalne mõju on väike (MacArthur & North, 2005; Semenova *et al.*, 2023).

Magistritöös eeldati, et genotüübi baasmõju avaldub selgemalt nooremas eas, kui keskkonna ja elustiili kumulatiivne mõju fenotübile on väiksem. Käesoleva töö tulemused toetasid seda hüpoteesi osaliselt. Genotüübi peaeefekti analüüsis avaldus genotüübi positiivne mõju oodatult nooremas kohordis ning vanemas kohordis genotüübi mõju enam oluline polnud. Sama tendents ilmnis ka poiste puhul: *HCRT1* genotüüp avaldas aeroobsele võimekusele mõju nooremas eas, ent puberteedieas genotüübi mõju enam ei avaldunud. Siiski, tüdrukute puhul täheldati aga vastupidist mustrit: genotüübi mõju avaldus just 15-aastaste seas ning 9-aastaste puhul mõju ei avaldunud. Eelnev viitab, et *HCRT1* rs2271933 polümorfismi mõju aeroobsele võimekusele on vanuse- ja soospetsiifiline, avaldudes poistel prepuberteedieas ning tüdrukutel pärast puberteedi algust.

Käesoleva magistritöö tulemused viitasid *HCRT1* genotüübi olulisemale mõjule tüdrukute aeroobsele võimekusele võrreldes poistega. See on kooskõlas peamiselt loomkatsetes näidatud sooliste erinevustega oreksiinisüsteemis: emasloomadel on tuvastatud suurem oreksiini neuronite arv mitmetes ajupiirkondades, intensiivsem oreksiini ekspressioon ja kõrgem OXR1 retseptorite tase

hüpotalamuses ning kõik need erinevused on mõjutatud suguhormoonide poolt (Zhang *et al.*, 2024). Kuna suguhormoonide tase muutub ulatuslikult just puberteedieas, võimaldab käesolev töö peegeldada suguhormoonide võimalikku rolli oreksiinisüsteemi regulatsioonis.

Poiste aeroobse võimekuse kiiret kasvu puberteedieas seostatakse meessuguhormooni testosterooni kontsentratsiooni tõusuga veres, mis soodustab lihasmassi kasvu, vere hemoglobiinisalduse suurenemist ning südame-veresoonkonna funktsionaalse võimekuse paranemist (Bhasin *et al.*, 2026; Guo *et al.*, 2013). Kuna poistel võib aeroobne võimekus puberteedieas suurenda kuni kaks korda (Armstrong & Welsman, 2019a), võib oletada, et ulatuslik aeroobse võimekuse kasv eelmainitud teguritest tingituna maskeerib puberteedieas poistel *HCRT1* rs2271933 polümorfismi mõju aeroobsele võimekusele. See võib selgitada, miks 15-aastaste poiste kohordis genotüübi mõju enam statistiliselt oluliselt ei avaldunud. Tüdrukute puhul on aeroobse võimekuse kasv puberteedieas tagasihoidlikum, ulatudes ligikaudu kuni 50%-ni (Armstrong & Welsman, 2019a), mis võib võimaldada geneetiliste tegurite mõjul selgemini väljenduda. Tüdrukute suuremat geenimõju puberteedieas võib hüpoteetiliselt selgitada ka läbi östrogeenide rolli oreksiinisüsteemi regulatsioonis. Loomkatsetes on leitud, et östrogeeni ja östradioli puudumisel väheneb märgatavalt oreksiinide tootmine, kuid suguhormoonide taseme taastamisel taastub ka oreksiini kontsentratsioon (Zhang *et al.*, 2024), mis viitab östrogeeni stimuleerivale rollile oreksiini tootmisel. Sellisel juhul muutuks vähemaktiivsem oreksiiniretseptor aeroobse võimekuse tagamisel takistavaks teguriks. Samas menopausieas naiste puhul on leitud naissuguhormoonide vastupidine mõju, kus östrogeeni taseme langus toob kaasa oreksiinisüsteemi üliaktiivsuse, mis viitab justkui östrogeeni pärssivale rollile oreksiinisüsteemis (Messina *et al.*, 2013). Sellisel juhul muudaks kõrge östrogeeni tasemega kaasnev vähenenud oreksiini kontsentratsioon oreksiinireseptori tundlikkuse ja efektiivsuse veelgi olulisemaks teguriks, kus piiratud oreksiini tingimustes saavutavad eelise tundlikuma retseptoriga inividid.

Ka varasemad uuringud *HCRT1* polümorfismi mõjust psühholoogilistele teguritele on kinnitanud sugudevahelisi erinevusi. AA homosügootsed naised on tundlikumad stressile, mis väljendub selle järgselt suuremas agressiivsuses (Harro *et al.*, 2019). Samuti on leitud, et A alleeli olemasolu soodustas naistel rohkem paanikahäirete esinemist (Gottschalk *et al.*, 2019). Oreksiinisüsteemi kõrgem aktiveeritus ja kõrgem ergsus naistel võib seega ühelt poolt viia meeleolahäireteni ja avalduda suurema agressiivsusega, kuid kehalise pingutuse olukorras pakkuda hoopis eelist sümpaatilise närvisüsteemi aktiveerimisel.

Käesolevas töös leidis kinnitust juba varasemalt teada tõsiasi, et treening on oluline aeroobse võimekuse mõjutaja (Martinez *et al.*, 2021; Scribbans *et al.*, 2016). Kuna treeningkoormusel on aeroobsele võimekusele märkimisväärne mõju, võib erineva treenitusega uuritavatel treenitusest tulenev efekt genotüübi mõju varjutada. Gruppides, kus genotüübi mõju aeroobsele võimekusele

ilmnes, tugevnes see seos pärast treeningkoormuse arvesse võtmist. Asjaolu, et treeningute mõju statistiliselt arvesse võtmise järgselt genotüübi mõju säilis või muutus tugevamaks, viitab sellele, et *HCRT1* rs2271933 polümorfismi mõju aeroobsele võimekusele omab iseseisvat bioloogilist mõju ehk avaldub sõltumata kehalise aktiivsuse tasemest.

On teada, et *HCRT1* geeni rs2271933 polümorfism paikneb seitsmendas eksonis ning põhjustab ühe nukleotiidi asenduse guaniinilt adeniinile (G→A), mis toob kaasa aminohappe asenduse isoleutsiinist valiinile (Ile408Val), kuid millist mõju see retseptori funktsioonile täpsemalt avaldab, on teadmata (Rainero *et al.*, 2011a). Siiski eeldatakse, et A alleel muudab retseptori oreksiin-A suhtes tundlikumaks, mis väljendub kõrgemas ergsuses (Gottschalk *et al.*, 2019).

Käesoleva töö tulemused viitasid AG heterosügootide kõrgemale aeroobsele võimekusele. Kui varasemad uuringud *HCRT1* genotüübi rs2271933 polümorfismi mõjust erinevatele isiksuseomadustele, näiteks agressiivsusele ja ärevusele, on rõhutanud AA homosügootide tugevamat efekti (Gottschalk *et al.*, 2019; Harro *et al.*, 2019), siis aeroobsele võimekusele esines suurim genotüübi mõju just AG heterosügootidel. Erisus võib tuleneda sellest, et AG heterosügootide oreksiin-A retseptori tundlikkus ongi optimaalseim soodustamiseks paremat aeroobset võimekust, kuid tuleb ka arvestada AA homosügootide madalamat esindatust käesoleva töö valimis, võrreldes teiste genotüüpidega. Siiski kinnitavad nii eelmainitud uuringud kui ka käesoleva töö tulemused, et A alleeli olemasolu viitab genotüübi tugevamale mõjule. Arvestades, et Harro *et al.* (2019) uuring, mis kinnitab A alleeli kandjate (ning eriti AA homosügootide) suuremat agressiivsust, on viidud läbi sama valimi peal, võib järeldada, et *HCRT1* geen mõjutab agressiivsust ja aeroobset võimekust siiski veidi erinevalt ning oreksiin-A retseptori roll agressiivsuse tekkel ja aeroobse võimekuse tagamisel on erinev.

Käesoleva töö tulemustest saab järeldada, et *HCRT1* geeni rs2271933 polümorfismi AG heterosügootidel on eelis aeroobses töövõimes, võrreldes GG homosügootidega. Kogu valimil avaldus *HCRT1* genotüübi mõju nooremas eas, enne puberteeti. Soolises võrdluses tuli mõju enam esile tüdrukutel, kuid genotüübi mõju sõltus ka bioloogilisest küpsusest ehk tüdrukutel avaldus mõju puberteedieas, poistel aga enne puberteeti. Kui isiksuseuuringutes tõlgendatakse A alleeli kui riskifaktorit, mis läbi kõrgemale agressiivsuse ja ärevusele viitab süsteemi ülereageerimisele või kõrgemale baasergsusele, siis kehalise soorituse kontekstis võib see sama mehhanism osutada hoopis eeliseks.

Käesoleva magistritöö peamiseks tugevuseks on populatsioonipõhine ja esinduslik valim (n=1168), mis pärineb ELIKTU andmestikust. Samuti on teadaolevalt tegemist esimese uuringuga, mis analüüsib *HCRT1* rs2271933 polümorfismi seost aeroobse võimekusega. Erinevalt eelnevatest uuringutest *HCRT1* rs2271933 polümorfismi mõjust, analüüsiti käesolevas töös genotüübi mõju dünaamikat läbi kahe kriitilise arenguetapi, mis võimaldab enam analüüsida sooliste erinevuste,

potentsiaalsete hormonaalsete mõjutuste ning vanuse rolli antud polümorfismi mõjust aeroobsele võimekusele. Samas on töö piiranguks, et antud valimil ei olnud erinevate hormoonide, seal hulgas suguhormoonide taset mõõdetud, mistõttu jäid järeldused hormoonide mõjutuste kohta vaid hüpoteetilisteks.

Magistritöö ühe piiranguna tuleb esile tuua, et kehalise aktiivsuse näitajad põhinesid küsimustiku enesehinnangulistel andmetel. Küsimustiku täitmisel võisid vastajad oma hinnanguid treeningute mahu osas üle- või alahinnata. Samuti ei peegeldanud küsimustiku vastused treeningu intensiivsust, mistõttu ei pruugi analüüsides kasutatud hinnanguline nädala treeningminutite arv tegelikku kehalise aktiivsuse taset piisavalt peegeldada. Kuigi valim oli esinduslik ja vastas Hardy-Weinbergi tasakaalule, võib osutuda ka teatavaks puuduseks AA homosügootide vähene esindatus, mis võis vähendada selle grupi statistilist võimsust ja piirata väiksemate efektide tuvastamist. Samuti võib olla lisaks kehalisele aktiivsusele teisi keskkonna- või elustiilitegureid, mis aeroobset võimekust mõjutavad nii pre- kui ka puberteedieas, mida käesolevas töös kovariaadina ei arvestatud ning mis seetõttu võisid genotüübi mõju ulatust juhuslikult mõjutada.

Hoolimata eelmainitud piirangutest, pakuvad käesoleva töö tulemused põhjust jätkata uuringuid laiendamaks arusaama *HCRT1* rs2271933 polümorfismi mõjust aeroobsele võimekusele. Lisaks pre- ja puberteediealistele võiks genotüübi mõju olemasolu kontrollida ka täiskasvanueas, et täpsemalt mõista genotüübi rolli aeroobse võimekuse mõjutamisel läbi elukaare. Samuti võiks vastavalt töö arutelus püstitatud hüpoteesidele võtta genotüübi mõju hinnates arvesse ka peamiste suguhormoonide taset, et paremini mõista käesolevas töös täheldatud soo- ja vanusespetsiifilisi erinevusi.

JÄRELDUSED

Käesoleva magistritöö põhjal võib teha järgmised järeldused:

1. Oreksiinireseptori geeni *HCRT1* rs2271933 polümorfismi AG genotüüp omas otsest positiivset mõju aeroobsele võimekusele 9-aastaste kohordis ning tüdrukute üldvalimis, kus olid 9- ja 15-aastased koos.
2. Treeningkoormuse arvestamine kovariaadina muutis *HCRT1* genotüübi efekti aeroobse võimekuse suhtes oluliseks 9-aastastel poistel ja 15-aastastel tüdrukutel ning kogu vaatlusaluste analüüsis, mis viitab, et genotüüp omas aeroobsele võimekusele iseseisvat bioloogilist mõju.
3. *HCRT1* rs2271933 polümorfismi mõju aeroobsele võimekusele oli soo- ja vanusespetsiifiline, avaldades mõlemat sugu koos analüüsides vaid nooremas kohordis ning peale treeningkoormuse mõju statistilist kontrollimist ka 9-aastastel poistel ja 15-aastastel tüdrukutel.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Ahmetov, I., Kulemin, N., Popov, D., Naumov, V., Akimov, E., *et al.* (2015). Genome-wide association study identifies three novel genetic markers associated with elite endurance performance. *Biology of Sport.*, 32(1), 3–9. <https://doi.org/10.5604/20831862.1124568>
2. Armstrong, N., & Welsman, J. (2019a). Clarity and Confusion in the Development of Youth Aerobic Fitness. *Frontiers in Physiology.*, 10, 979. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00979>
3. Armstrong, N., & Welsman, J. (2019b). Development of peak oxygen uptake from 11–16 years determined using both treadmill and cycle ergometry. *European Journal of Applied Physiology.*, 119(3), 801–812. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04071-3>
4. Bagley, L., Slevin, M., Bradburn, S., Liu, D., Murgatroyd, C., *et al.* (2016). Sex differences in the effects of 12 weeks sprint interval training on body fat mass and the rates of fatty acid oxidation and VO₂max during exercise. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine.*, 2(1). <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2015-000056>
5. Bassett, D. R., Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise.*, 32(1), 70–84. <https://doi.org/10.1097/00005768-200001000-00012>
6. Beig, M. I., Dampney, B. W., Carrive, P. (2015). Both Ox1r and Ox2r orexin receptors contribute to the cardiovascular and locomotor components of the novelty stress response in the rat. *Neuropharmacology.*, 89, 146–156. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.09.012>
7. Bhasin, S., Wang, C., Chandra, M. S., Gagliano-Jucá, T., Jasuja, R. (2026). Mechanisms of Testosterone's Anabolic Effects on Muscle and Function: Controversies and New Insights. *Endocrine Reviews.*, 47(2), 280–300. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaf041>
8. Bouchard, C., & Rankinen, T. (2001). Individual differences in response to regular physical activity. *Medicine & Science in Sports & Exercise.*, 33(6), S446. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00013>
9. Bye, A., Klevjer, M., Ryeng, E., Silva, G. J. J., Moreira, J. B. N., *et al.* (2020). Identification of novel genetic variants associated with cardiorespiratory fitness. *Progress in Cardiovascular Diseases.*, 63(3), 341–349. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.001>
10. Cai, G., Qiu, J., Chen, S., Pan, Q., Shen, X., *et al.* (2019). Hematological, Hormonal and Fitness Indices in Youth Swimmers: Gender-Related Comparisons. *Journal of Human Kinetics.*, 70, 69–80. <https://doi.org/10.2478/hukin-2019-0027>
11. Chen, C. T., Hwang, L. L., Chang, J. K., Dun, N. J. (2000). Pressor effects of orexins injected intracisternally and to rostral ventrolateral medulla of anesthetized rats. *American*

- Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.*, 278(3), R692-697. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.3.R692>
12. de Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., Gao, X.-B., Foye, P. E., *et al.* (1998). The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, 95(1), 322–327. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.322>
 13. Deuchars, S. A., & K. Lall, V. (2015). Sympathetic Preganglionic Neurons: Properties and Inputs. *Comprehensive Physiology.*, 5(2), 829–869. <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2015.tb00613.x>
 14. Diaz-Canestro, C., Pentz, B., Sehgal, A., Montero, D. (2022). Sex differences in cardiorespiratory fitness are explained by blood volume and oxygen carrying capacity. *Cardiovascular Research.*, 118(1), 334–343. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab028>
 15. Fleg, J. L., Morrell, C. H., Bos, A. G., Brant, L. J., Talbot, L. A., *et al.* (2005). Accelerated Longitudinal Decline of Aerobic Capacity in Healthy Older Adults. *Circulation.*, 112(5), 674–682. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.545459>
 16. Gao, T., Hu, Y., Zhang, H., Shi, R., Song, Y., *et al.* (2025). Aerobic Capacity Beyond Cardiorespiratory Fitness Linking Mitochondrial Function, Disease Resilience and Healthy Aging. *The FASEB Journal.*, 39(11), e70655. <https://doi.org/10.1096/fj.202500554R>
 17. Gotter, A. L., Webber, A. L., Coleman, P. J., Renger, J. J., Winrow, C. J. (2012). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVI. Orexin Receptor Function, Nomenclature and Pharmacology. *Pharmacological Reviews.*, 64(3), 389–420. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005546>
 18. Gottschalk, M. G., Richter, J., Ziegler, C., Schiele, M. A., Mann, J., *et al.* (2019). Orexin in the anxiety spectrum: Association of a HCRTR1 polymorphism with panic disorder/agoraphobia, CBT treatment response and fear-related intermediate phenotypes. *Translational Psychiatry.*, 9(1), 75. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0415-8>
 19. Guo, W., Bachman, E., Li, M., Roy, C. N., Blusztajn, J., *et al.* (2013). Testosterone Administration Inhibits Hepcidin Transcription and is Associated with Increased Iron Incorporation into Red Blood Cells. *Aging cell.*, 12(2), 280–291. <https://doi.org/10.1111/accel.12052>
 20. Harro, J. (2015). Ülevaade uuringu kujunemisest. In: Harro, J., Kiive, E., Orav, P., Veidebaum, T. (Eds.), *LAPSEST TÄISKASVANUKS, EESTIS. ELIKTU 1998–2015* (p.p 7–19). Eesti Ülikoolide Kirjastus.

21. Harro, J., Eensoo, D., Kiive, E., Villa, I., Kurrikoff, T., *et al.* (2026). Insights into neuroscience from the representative birth cohort samples of a multidisciplinary longitudinal study. *Acta Neuropsychiatrica.*, 38, e33. doi:10.1017/neu.2026.10072
22. Harro, J., Laas, K., Eensoo, D., Kurrikoff, T., Sakala, K., *et al.* (2019). Orexin/hypocretin receptor gene (HCRTR1) variation is associated with aggressive behaviour. *Neuropharmacology.*, 156, 107527. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.009>
23. Haworth, C. M. A., Wright, M. J., Luciano, M., Martin, N. G., de Geus, E. J. C., *et al.* (2010). The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Molecular Psychiatry.*, 15(11), 1112–1120. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.55>
24. Höglström, G., Nordström, A., Nordström, P. (2014). High aerobic fitness in late adolescence is associated with a reduced risk of myocardial infarction later in life: A nationwide cohort study in men. *European Heart Journal.*, 35(44), 3133–3140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh527>
25. Imperatore, R., Palomba, L., Cristino, L. (2017). Role of Orexin-A in Hypertension and Obesity. *Current Hypertension Reports.*, 19(4), 34. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0729-y>
26. Joyner, M. J., Coyle, E. F. (2008). Endurance exercise performance: The physiology of champions. *The Journal of Physiology.*, 586(1), 35–44. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.143834>
27. Kitazawa, H., Hasegawa, K., Aruga, D., Tanaka, M. (2021). Potential Genetic Contributions of the Central Nervous System to a Predisposition to Elite Athletic Traits: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Genes.*, 12(3), 371. <https://doi.org/10.3390/genes12030371>
28. Kokkinos, P., Faselis, C., Samuel, I. B. H., Pittaras, A., Doulmas, M., *et al.* (2022). Cardiorespiratory Fitness and Mortality Risk Across the Spectra of Age, Race, and Sex. *Journal of the American College of Cardiology.*, 80(6), 598–609. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.031>
29. Letnes, J. M., Dalen, H., Aspenes, S. T., Salvesen, Ø., Wisløff, U., *et al.* (2020). Age-related change in peak oxygen uptake and change of cardiovascular risk factors. The HUNT Study. *Progress in Cardiovascular Diseases.*, 63(6), 730–737. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.002>
30. Li, A., Hindmarch, C. C. T., Nattie, E. E., Paton, J. F. R. (2013). Antagonism of orexin receptors significantly lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *The Journal of Physiology.*, 591(17), 4237–4248. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.256271>

31. Lindstrom, M., DeCleene, N., Dorsey, H., Fuster, V., Johnson, C. O., *et al.* (2022). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *Journal of the American College of Cardiology.*, 80(25), 2372–2425.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.001>
32. MacArthur, D. G., North, K. N. (2005). Genes and human elite athletic performance. *Human Genetics.*, 116(5), 331–339. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1261-8>
33. Mahoney, C. E., Cogswell, A., Koralnik, I. J., Scammell, T. E. (2019). The neurobiological basis of narcolepsy. *Nature reviews. Neuroscience.*, 20(2), 83–93.
<https://doi.org/10.1038/s41583-018-0097-x>
34. Martinaş, F.-P., Lepcius, G., Trofin P.-F. (2021). Aggression in women’s rugby: correlation with aerobic and anaerobic exercise capacity. *Book of Proceedings of the 11th International Congress of Education, Health and Human Movement.*, 101-109.
<https://doi.org/10.51267/icehbm2021bp09>
35. Martinez, M. W., Kim, J. H., Shah, A. B., Phelan, D., Emery, M. S., *et al.* (2021). Exercise-Induced Cardiovascular Adaptations and Approach to Exercise and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology.*, 78(14), 1453–1470. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.003>
36. Messina, G., Viggiano, A., De Luca, V., Messina, A., Chieffi, S., *et al.* (2013). Hormonal Changes in Menopause and Orexin-A Action. *Obstetrics and Gynecology International.*, 2013, 209812. <https://doi.org/10.1155/2013/209812>
37. Meusel, M., Voß, J., Krapalis, A., Machleidt, F., Vonthein, R., *et al.* (2022). Intranasal orexin A modulates sympathetic vascular tone: A pilot study in healthy male humans. *Journal of Neurophysiology.*, 127(2), 548–558. <https://doi.org/10.1152/jn.00452.2021>
38. Peyron, C., Tighe, D. K., van den Pol, A. N., de Lecea, L., Heller, H. C., *et al.* (1998). Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *The Journal of Neuroscience.*, 18(23), 9996–10015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-23-09996.1998>
39. Pulver, A., Kiive, E., Kanarik, M., Harro, J. (2020). Association of orexin/hypocretin receptor gene (*HCRTR1*) with reward sensitivity, and interaction with gender. *Brain Research.*, 1746, 147013. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147013>
40. Raghuveer, G., Hartz, J., Lubans, D. R., Takken, T., Wiltz, J. L., *et al.* (2020). Cardiorespiratory Fitness in Youth: An Important Marker of Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.*, 142(7), e101–e118.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000866>

41. Rainero, I., Ostacoli, L., Rubino, E., Gallone, S., Picci, R. L., *et al.* (2011a). Association between Major Mood Disorders and the hypocretin receptor 1 gene. *Journal of Affective Disorders.*, 130(3), 487–491. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.10.033>
42. Rainero, I., Rubino, E., Gallone, S., Fenoglio, P., Picci, L. R., *et al.* (2011b). Evidence for an association between migraine and the hypocretin receptor 1 gene. *The Journal of Headache and Pain.*, 12(2), 193–199. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0314-8>
43. Ross, R., Arena, R., Myers, J., Kokkinos, P., Kaminsky, L. A. (2024). Update to the 2016 American Heart Association cardiorespiratory fitness statement. *Progress in Cardiovascular Diseases, Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity: An Update of Evidence, Global Status and Recommendations.*, 83, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.02.003>
44. Ross, R., Blair, S. N., Arena, R., Church, T. S., Després, J.-P., *et al.* (2016). Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.*, 134(24), e653–e699. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461>
45. Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., *et al.* (1998). Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.*, 92(4), 573–585. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80949-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80949-6)
46. Santana, C. C. A., Azevedo, L. B., Cattuzzo, M. T., Hill, J. O., Andrade, L. P., *et al.* (2017). Physical fitness and academic performance in youth: A systematic review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.*, 27(6), 579–603. <https://doi.org/10.1111/sms.12773>
47. Schutte, N. M., Nederend, I., Hudziak, J. J., Bartels, M., de Geus, E. J. C. (2016). Twin-sibling study and meta-analysis on the heritability of maximal oxygen consumption. *Physiological Genomics.*, 48(3), 210–219. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00117.2015>
48. Scribbans, T. D., Vecsey, S., Hankinson, P. B., Foster, W. S., Gurd, B. J. (2016). The Effect of Training Intensity on VO₂max in Young Healthy Adults: A Meta-Regression and Meta-Analysis. *International Journal of Exercise Science.*, 9(2), 230–247. <https://doi.org/10.70252/HHBR9374>
49. Semenova, E. A., Hall, E. C. R., Ahmetov, I. I. (2023). Genes and Athletic Performance: The 2023 Update. *Genes.*, 14(6), 1235. <https://doi.org/10.3390/genes14061235>
50. Shahid, I. Z., Rahman, A. A., Pilowsky, P. M. (2012). Orexin A in rat rostral ventrolateral medulla is pressor, sympatho-excitatory, increases barosensitivity and attenuates the somato-

- sympathetic reflex. *British Journal of Pharmacology*, 165(7), 2292–2303.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01694.x>
51. Sloth, M., Sloth, D., Overgaard, K., Dalgas, U. (2013). Effects of sprint interval training on VO₂max and aerobic exercise performance: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 23(6), e341–e352.
<https://doi.org/10.1111/sms.12092>
 52. Zhang, J., Jin, K., Chen, B., Cheng, S., Jin, J., *et al.* (2024). Sex-dimorphic functions of orexin in neuropsychiatric disorders. *Heliyon*, 10(16), e36402.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36402>
 53. Zhou, J.-J., Yuan, F., Zhang, Y., Li, D.-P. (2015). Upregulation of orexin receptor in paraventricular nucleus promotes sympathetic outflow in obese Zucker rats. *Neuropharmacology*, 99, 481–490. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.08.012>
 54. TAI (Tervise Arengu Instituut). (2025). Eesti rahvastiku haiguskoormus 2023. aastal.
https://www.tai.ee/sites/default/files/2025-03/eesti_rahvastiku_haiguskoormus_2023.pdf
 55. van den Top, M., Nolan, M. F., Lee, K., Richardson, P. J., Buijs, R. M., *et al.* (2003). Orexins induce increased excitability and synchronisation of rat sympathetic preganglionic neurones. *The Journal of Physiology*, 549(3), 809–821.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.033290>
 56. Yu, X., Fan, Y., Sun, X., Wang, X., Guo, Q., *et al.* (2022). Outcomes of Genetic Testing-Based Cardiac Rehabilitation Program in Patients with Acute Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiology Research and Practice*, 2022, 9742071.
<https://doi.org/10.1155/2022/9742071>

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Mari-Ann Kornak,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose “Oreksiinireseptori geeni *HCRTR1* rs2271933 polümorfismi seos aeroobse võimekusega 9- ja 15-aastastel lastel”, mille juhendaja on Jarek Mäestu, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Mari-Ann Kornak

18.05.2026