

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ФІЗИЧНОГО  
ВИХОВАННЯ І СПОРТУ УКРАЇНИ**

На правах рукопису

**ДРОЗДОВСЬКА СВІТЛАНА БОГДАНІВНА**

УДК 612.766.1:577.21:796.015

**ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ  
ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ У СПОРТІ**

03.00.13 – фізіологія людини і тварин

**ДИСЕРТАЦІЯ**

на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук

Наукові консультанти:

Ільїн Володимир Миколайович

д.б.н., професор

Досенко Віктор Євгенович

д.мед.н., професор

Київ – 2016

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень.....	6
Вступ.....	9
<b>РОЗДІЛ 1. ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ПРОЯВІВ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ У СПОРТІ</b> .....	18
1.1. Фізична працездатність у спорті та фактори, які на неї впливають.....	18
1.1.1. Загальне поняття фізичної працездатності.....	18
1.1.2. Роль спадкових факторів у розвитку фізичних якостей та фізичної працездатності спортсменів.....	20
1.1.3. Роль спадкових факторів у розвитку аеробних можливостей спортсменів .....	24
1.1.4. Вплив спадкової схильності до розвитку фізичних якостей на працездатність у спорті.....	30
1.2. Роль алельного поліморфізму генів у процесі розвитку фізичної працездатності.....	33
1.2.1. Молекулярно-генетичні маркери та їх прогностична цінність для визначення фізичної працездатності.....	34
1.2.2. Основні поліморфізми, що використовуються в якості молекулярно-генетичних маркерів м'язової діяльності та їх функціональні особливості.....	41
1.2.2.1. Поліморфізми гена ендотеліальної NO-синтази ( <i>eNOS</i> ).....	43
1.2.2.2. Поліморфізми гена ангіотензинконвертуючого ферменту ( <i>ACE</i> ).....	46
1.2.2.3. Поліморфізми гена $\alpha$ -актиніну-3 ( <i>ACTN3</i> ).....	49
1.2.2.4. Поліморфізми генів, що впливають на енергетичний обмін та	

метаболізм.....	50
1.2.2.5. Поліморфізми генів, що обумовлюють стійкість до гіпоксії.....	58
1.2.2.6. Поліморфізми генів, що обумовлюють властивості нервової системи та вищої нервової діяльності.....	61
1.2.2.7. Поліморфізми генів сполучної тканини.....	64
1.3. Зміни експресії генів при фізичних навантаженнях як маркер фізичної працездатності спортсменів.....	68
Висновки до розділу 1.....	75
<b>РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ Й ОРГАНІЗАЦІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>	77
2.1 Методи досліджень	77
2.1.1. Фізіологічні методи	77
2.1.2. Методи молекулярно-генетичного аналізу	80
2.1.3. Біохімічні методи	95
2.1.4. Морфологічні методи	96
2.1.5. Методи математичної статистики	97
2.2. Організація досліджень	99
<b>РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ГЕНІВ-КАНДИДАТІВ У СПОРТСМЕНІВ РІЗНИХ ВИДІВ СПОРТУ ТА У КОНТРОЛЬНІЙ ГРУПІ.....</b>	103
3.1. Частота алельних варіантів I/D поліморфізму гена <i>ACE</i> серед спортсменів та у контрольній групі.....	104
3.2. Частота алельних варіантів R/X поліморфізму гена <i>ACTN3</i> у контрольній групі та у спортсменів різних видів спорту.....	110
3.3. Частота алельних варіантів Pro <sub>12</sub> →Ala поліморфізму гена <i>PPARG</i> у контрольній групі та серед спортсменів різних видів спорту.....	116
3.4. Частота алельних варіантів G <sup>2528</sup> →C поліморфізму 7-го інтрону гена <i>PPARA</i> у контрольній групі та серед спортсменів різних видів спорту.....	123

3.5. Поширення алельних Ala <sup>203</sup> →Pro поліморфізму гена <i>PPARGC1B</i> серед спортсменів різних видів спорту.....	127
3.6. Дослідження структурно-функціональних особливостей генів, що обумовлюють стійкість до гіпоксії навантаження .....	130
3.6.1. Частота алельних варіантів Pro <sup>582</sup> →Ser поліморфізму гена <i>HIF1A</i> в українських спортсменів.....	130
3.6.2. Встановлення функціонального значення гена <i>HIF3A</i> для розвитку фізичної працездатності із застосуванням РНК-інтерференції.....	137
3.7. Частота алельних варіантів T <sup>-786</sup> →C поліморфізму промотору гена <i>eNOS</i> у контрольній групі та серед українських спортсменів.....	149
3.8. Зміни експресії гена <i>eNOS</i> під впливом інтенсивної м'язової роботи.....	155
3.9. Частота алельних варіантів Gly <sup>422</sup> →Ser поліморфізму гена <i>ELN</i> у контрольній групі та у спортсменів різних видів спорту.....	62
3.10. Частота алельних варіантів C <sup>-1306</sup> →T поліморфізму гена <i>MMP2</i> в контрольній групі і у спортсменів різних видів спорту.....	164
3.11. Частота алельних варіантів A <sub>2</sub> /A <sub>1</sub> поліморфізму гена <i>DRD2</i> у контрольній групі та серед спортсменів різних видів спорту.....	167
Висновки до розділу 3.....	169
<b>РОЗДІЛ 4. КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ВИСОКОЇ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ.....</b>	<b>173</b>
4.1. Моделі міжгенних взаємодій генів-кандидатів при визначенні спадкової схильності до розвитку високої фізичної працездатності.....	172
4.2. Поліморфізми генів, що сприяють високій спортивній працездатності у швидкісно-силових видах легкої атлетики.....	178
4.3. Поліморфізми генів, що сприяють високій спортивній працездатності у лижних гонках.....	191



4.4. Комплексний аналіз поліморфізмів генів, що сприяють фізичній працездатності у веслуванні академічному.....	197
4.5. Поліморфізми генів, що сприяють високій фізичній працездатності у вітрильному спорті.....	208
4.6. Поліморфізми генів, що сприяють високій фізичній праце здатності у спортивних єдиноборствах.....	211
Висновки до розділу 4.....	215
<b>РОЗДІЛ 5. АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ОРГАНІЗМУ СПОРТСМЕНІВ.....</b>	<b>217</b>
5.1.Залежність аеробної продуктивності спортсменів від поліморфізмів генів.....	217
5.2. Асоціація поліморфізмів генів з показниками ультразвукового дослідження міокарду.....	233
5.3. Вплив поліморфізмів генів на особливості гемодинаміки спортсменів.....	237
Висновки до розділу 5.....	250
<b>РОЗДІЛ 6. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ У СПОРТІ.....</b>	<b>252</b>
<b>РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>265</b>
Висновки до розділу.....	281
<b>Висновки.....</b>	<b>284</b>
<b>Список використаної літератури.....</b>	<b>287</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент
- ГМЛШ – гіпертрофія міокарду лівого шлуночка
- ДТ – діастолічний артеріальний тиск
- ІМЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
- ІРЛШ – індекс роботи лівого шлуночка
- ЗСТ – товщина задньої стінки лівого шлуночка
- КДО – об'єм лівого шлуночка на кінцево-діастолічному зображенні
- КДР – внутрішній діаметр лівого шлуночка в діастолу
- КДТ – кінцевий діастолічний тиск
- КЕК – коефіцієнт економичності кровообігу
- КЛР – кислотно-лужна реакція крові
- КМС – кандидат у майстри спорту України
- КСО – об'єм лівого шлуночка на кінцево-систолічному зображенні
- КСР – внутрішній діаметр лівого шлуночка у систолу
- ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
- Л/а – легка атлетика
- ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
- МСК – максимальне споживання кисню
- МС – майстер спорту України
- МСМК – майстер спорту України міжнародного класу
- МШП – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу
- ОШВ – об'ємна швидкість викиду крові
- ПАНО – поріг анаеробного обміну
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
- ППП – площа поперечного перерізу м'язів
- ППС – питомий периферійний спротив судинної системи
- ПТ – пульсовий артеріальний тиск
- ПТА – показник тонуусу артерій

- ПТАР – показник тонуусу артерій розподілу
- СДТ – середній динамічний артеріальний тиск
- СІ – серцевий індекс
- СТ – систолічний артеріальний тиск
- ТСЦ – тривалість серцевого циклу
- УІ – ударний індекс
- ФРа – фізична працездатність аеробна
- ФАан – фізична працездатність анаеробна
- ФПзм – фізична працездатність зі змішаним типом енергозабезпечення
- ЧСС – частота серцевих скорочень
- ACE* – ген ангіотензинперетворюючого ферменту
- ACTN* – ген  $\alpha$ -актиніну
- DRD2* – ген дофамінового рецептора другого типу
- CNV(copy number variation) – варіабельність за кількістю копій
- DNA – дезоксирибонуклеїнова кислота
- ехе – екзонний ехансер спрайсингу
- $EQO_2$  – вентиляційний еквівалент для  $O_2$
- $EQCO_2$  – вентиляційний еквівалент для  $CO_2$
- ELN* – ген еластину
- eNOS* – ендотеліальна NO-синтаза
- $f_T$  – частота дихання,
- $F_{EO_2}$  – концентрація  $O_2$  у видихуваному повітрі
- $F_{ECO_2}$  – концентрація  $CO_2$  у видихуваному повітрі
- $F_{AO_2}$  – концентрація  $O_2$  в альвеолярному повітрі
- $F_{ACO_2}$  – концентрація  $CO_2$  в альвеолярному повітрі
- GWAS (genome– wide association study) – широкогеномне дослідження асоціацій
- HIF -1 $\alpha$*  – ген фактора, що індукується гіпоксією
- MMP2* – ген металопротеїнази 2

mtDNA – мітохондріальна ДНК

N (Вт) – потужність лівого шлуночка серця

NCBI – національний центр біотехнологічної інформації

non – нонсенс-мутація

*PPARA* – ген  $\alpha$  - рецептора, що активується проліфераторами пероксисом

*PPARD* – ген  $\delta$  - рецептора, що активується проліфераторами пероксисом

*PPARG* – ген  $\gamma$  - рецептора, що активується проліфераторами пероксисом

*PGC1A* – альфа-коактиватор  $\gamma$ -рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом

*PGC1B* – ген  $\beta$ -коактиватора  $\gamma$ -рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом

RNA – рибонуклеїнова кислота

SNP – однонуклеотидні поліморфізми

siRNA – короткі інтерферуючі РНК

TGS – загальний генетичний рахунок (total genotype score)

$V'\text{CO}_2$  – виділення  $\text{CO}_2$

$V'\text{CO}_2/V'\text{O}_2$  – газообмінне відношення

$V'_E$  – легенева вентиляція

$V'\text{O}_2$  – споживання  $\text{O}_2$

$V'\text{O}_2/\text{HR}$  – кисневий пульс

$V'\text{O}_2 \text{ max}$  – максимальна аеробна потужність

$V_T$  – дихальний об'єм

W кр. – загальна фізична працездатність спортсмена

## Вступ

**Актуальність теми.** Дослідження молекулярних механізмів і закономірностей адаптації до фізичних навантажень є базисом підвищення фізичної працездатності і становить актуальну проблему фізіології та спортивної медицини. Фізична працездатність – це широкий інтегративний вираз функціональних можливостей людини, а також чутливий показник загального стану організму і його стійкості до різних несприятливих факторів. Фізична працездатність у спорті забезпечується широким спектром фенотипових ознак, кожна з яких представляє собою інтеграційний комплекс анатомічних, біохімічних та фізіологічних систем і залежить від комбінації спадкових чинних та чинників навколишнього середовища [280, 397, 709].

Завдяки бурхливому розвитку молекулярно-генетичних методів протягом останніх двох десятиліть встановлено, що індивідуальні відмінності у ступені розвитку фізичної працездатності обумовлені генетичними поліморфізмами, яких нараховується більше 62 мільйонів (за даними бази NCBI). Зараз відомо 214 аутосомальних, 18 мітохондріальних генів та 7 генів на X хромосомі, поліморфізми яких асоційовані з розвитком і проявом фізичних якостей людини, а також морфофункціональними ознаками і біохімічними показниками, що змінюються під впливом фізичних навантажень різної спрямованості [286]. На сьогодні у реплікативних дослідженнях встановлено 155 молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих зі статусом спортсменів, з них 93 – у видах спорту з вимогами до переважного розвитку витривалості та 62 – у швидкісно-силових видах [239]. За наявності величезного обсягу фактичної інформації про асоціацію певних варіацій генів із розвитком фізичних якостей практично відсутні дані про функціональне значення певних поліморфізмів, тобто про механізми реалізації зміненого генотипу у фенотип спортсмена. Крім того, поза увагою дослідників, як правило, лишається той аспект, що всі генетично детерміновані властивості

спортсмена є результатом сукупного впливу поліморфізмів, а аналізуються переважно ефекти окремих поліморфізмів, а не їх інтегральний вплив.

Досягнення статусу елітного спортсмена – це комплекс випробувань, що вимагає взаємодії великої кількості факторів, тому лише комбінований вплив певних генетичних варіантів може пояснити індивідуальні варіації прояву фізичної працездатності. Але питання про перелік генетичних маркерів для діагностики розвитку фізичної працездатності та їх необхідну кількість ще остаточно не вирішене. Зростає кількість доказів, що спортсмени світового класу є носіями мінімального набору особливих генів, що посилюють працездатність, але у дослідженнях цієї вузької галузі науки для поділу спортсменів на групи за кваліфікацією використовують декілька різних класифікацій, що вносить протиріччя при аналізі результатів [266, 353].

Кількість генів, які претендують на «звання» генів, що посилюють спортивну працездатність та можуть використовуватися у практиці підготовки спортсменів, зростає щороку [276, 556, 582]. Наявні системи молекулярно-генетичного аналізу є еkleктичними та не охоплюють генетичні маркери провідних фізичних якостей і властивостей, що необхідні для точного визначення схильності до певного виду спорту.

Питання розвитку фізичної працездатності тісно переплетене з проблемами спортивного відбору. Спорт – унікальна модель, що відтворює та демонструє високі адаптивні можливості людського організму до напружених фізичних навантажень. Зростання спортивних рекордів, загострення конкуренції на міжнародній арені вимагають максимальної орієнтації системи підготовки спортсменів на індивідуальні здібності та задатки спортсменів під час відбору та орієнтації на всіх етапах багаторічного вдосконалення [163, 220].

Визначити наявність резервних можливостей організму спортсмена високого класу, здійснити селекцію спортсменів у національні збірні команди, до національної олімпійської збірної команди країни покликана науково обґрунтована система спортивного відбору. За наявності сучасних прогресивних

технологій, все ж економічні та демографічні труднощі, недоліки критеріїв відбору, необхідність їх диференціації та спеціалізації для окремих обраних видів спорту вимагають удосконалення організаційних основ системи відбору. Все вище сказане пояснює необхідність широкого застосування молекулярно-генетичних методів у спортивному відборі. Молекулярно-генетична діагностика може істотно підвищити ефективність спортивної орієнтації та відбору, допомогти в оптимізації тренувального процесу і фармакологічної підтримки спортсменів, профілактиці різних захворювань, пов'язаних із професійною діяльністю спортсменів.

Незважаючи на велику кількість досліджень, наявні проблеми, а саме: невеликий розмір вибірок більшості груп спортсменів, використання непрямих методів дослідження [276, 360, 239], невідтворюваність результатів у різних етнічних групах [193], необхідність врахування потенціальної ролі епігенетичних факторів [600], факторів зовнішнього середовища та міжгенної взаємодії, – не дозволяють стверджувати про остаточне визначення функціонального значення поліморфізмів генів для розвитку фізичної працездатності та про створення чіткої діагностичної системи спадкової схильності розвитку фізичної працездатності.

Вказані прогалини у розв'язанні цієї проблеми зумовили необхідність проведення наших досліджень серед українських спортсменів різних видів спорту.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася згідно з темою 2.4.1 «Системний аналіз морфофункціональних перебудов організму людини у процесі адаптації до фізичних навантажень» (номер державної реєстрації 0106U010778) та згідно з темою НДІ спортивної й оздоровчої медицини 2.4.15.4n «Молекулярно-генетична діагностика схильності до швидко-силових і складнокоординаційних видів спорту та вияв генетичних механізмів вірогідних функціональних порушень сполучної тканини у спортсменів» (№ державної реєстрації 0109U007580) «Зведеного плану науково-дослідної роботи у сфері фізичної культури і спорту на 2006 – 2010 рр.»; згідно зі

«Зведеним планом науково-дослідної роботи у сфері фізичної культури і спорту на 2011 – 2015 рр.» темою 2.22 «Розробка комплексної системи визначення індивідуально-типологічних властивостей спортсменів на основі прояву геному» (номер державної реєстрації 0111U001729), темою 2.35 «Критерії оцінки функціонального потенціалу спортсменів високого класу» (№ держреєстрації 0114U001482) та держбюджетною науково-дослідною темою «Моніторинг процесу адаптації кваліфікованих спортсменів з урахуванням їх індивідуальних особливостей» (№ державної реєстрації 0111U001732).

**Мета дослідження** – визначити фізіологічні та молекулярно-генетичні фактори схильності до прояву високої фізичної працездатності в різних видах спорту і на підставі отриманих результатів створити алгоритм молекулярно-генетичної діагностики фізичної працездатності у спорті.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Встановити головні фізіологічні та молекулярно-генетичні фактори, які обумовлюють високу фізичну працездатність у спортсменів і можуть враховуватися під час її молекулярно-генетичної діагностики.
2. Визначити частоту генотипів та алелей 11 поліморфізмів генів-кандидатів, що впливають на процеси адаптації до напружених фізичних навантажень різного характеру і на фізичну працездатність спортсменів у різних видах спорту.
3. Провести пошук асоціацій поліморфізмів генів-кандидатів із фізіологічними показниками, що характеризують фізичну працездатність у різних видах спорту.
4. Оцінити поодинокий та поєднаний вплив поліморфізмів генів на стан серцево-судинної та дихальної систем спортсменів.
5. Визначити роль гена *eNOS* у процесах розвитку фізичної працездатності під впливом фізичних навантажень.
6. В експерименті на тваринах з використанням методу РНК-інтерференції гена *HIF3A* з'ясувати молекулярно-генетичні чинники, що впливають на розвиток фізичної працездатності.



7. Розробити технологію та алгоритм молекулярно-генетичної діагностики фізичної працездатності у спорті, що ґрунтується на аналізі поліморфізмів генів.

**Об'єкт дослідження** – фізична працездатність спортсменів різних видів спорту.

**Предмет дослідження** – молекулярно-генетичні фактори реалізації адаптаційних процесів до фізичних навантажень у спортсменів, що призводять до розвитку фізичної працездатності.

**Методи дослідження:**

1. Фізіологічні методи (тетраполярна реографія, визначення реакцій кардіореспіраторної системи на фізичні навантаження: ергометрія, пульсометрія, спірометрія, газоаналіз, ехокардіографія, моделювання впливу фізичних навантажень на тваринах).
2. Методи молекулярно-генетичного аналізу (виділення ДНК з клітин букального епітелію, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), отримання РНК із тромбоцитів крові, ПЛР у реальному часі, siRNA-інтерференція).
3. Біохімічні методи (визначення активності ендотеліальної NO-синтази у тромбоцитах).
4. Морфологічні методи (світлова та електронна мікроскопія).
5. Методи математичної статистики (дисперсійний та регресійний аналіз, мультифакторна просторова редукція, аналіз достовірності розподілу вибірки  $\chi^2$ ).

**Наукова новизна.** Досліджено роль комплексу поліморфізмів генів у процесах адаптації організму до інтенсивних фізичних навантажень та розвитку фізичної працездатності. Встановлено, що аеробна потужність, яка характеризується величиною максимального споживання кисню, залежить від комплексу шести поліморфізмів у комбінації з індивідуальними показниками (стать, кваліфікація, вид спорту), які зумовлюють 71 % розсіювання величини  $\text{VO}_2 \text{ max}$  (максимального споживання  $\text{O}_2$ ).

Вперше проведено дослідження частоти поліморфізмів генів, що сприяють адаптації до м'язової діяльності серед спортсменів. Розширено перелік поліморфізмів генів, які можуть використовуватися у якості генетичних маркерів фізичної працездатності. Модель, що дозволяє оцінити спадкову схильність розвитку високої фізичної працездатності у швидкісно-силових видах спорту враховує взаємодію алельних варіантів шести поліморфізмів: I/D поліморфізму гена *ACE*, T<sup>-786</sup>→C поліморфізму гена *eNOS*, R577X поліморфізму гена *ACTN3*, G<sup>2528</sup>→C поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA*, Pro<sub>582</sub>→Ser поліморфізму гена *HIF-1α*, Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG*, – і володіє прогностичною цінністю 65%.

Вперше визначено роль T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотору гена *eNOS* в механізмах адаптації людини до м'язової діяльності, описана його інформативність як маркера спадкової схильності до розвитку різних фізичних якостей та використано його в комплексній оцінці схильності до занять спортом. Встановлено, що T-алель T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотору гена *eNOS* є маркером схильності до розвитку високої фізичної працездатності у швидкісно-силових видах спорту.

Вперше вивчено зміни експресії гена *eNOS* при м'язовій діяльності у кваліфікованих спортсменів. Встановлено, що фізичні навантаження призводять до збільшення рівня експресії гена *eNOS* та NO-синтазної активності у тромбоцитах та їх зменшення у моноцитах крові кваліфікованих спортсменів.

Вперше встановлено, що РНК-приглушення гену *Hif-3α* у щурів викликає підвищення загальної витривалості, що проявляється у збільшенні часу виконання фізичного навантаження. На підставі результатів експериментальних досліджень розроблено алгоритм молекулярно-генетичної діагностики фізичної працездатності.

**Практичне значення.** Результати досліджень дозволять підвищити ефективність системи первинного відбору у спорті шляхом визначення спадкових схильностей до прояву фізичних якостей для виконання фізичних вправ різного характеру роботи, допоможуть оптимально обрати вид спорту, спеціалізацію,

дистанцію для виступів або амплуа спортсмена, дозволять запобігти розвитку патологічних та передпатологічних станів серцево-судинної системи, а також удосконалити методи спортивної орієнтації.

Методичні рекомендації, створені за результатами даних досліджень, дозволяють дозувати фізичні навантаження відповідно до метаболічної відповіді організму на генному рівні. Результати дослідження впроваджені у процес відбору ДЮСШ з веслування академічного, в теоретичний курс зі спортивної генетики при підготовці магістрів з фізіології спорту Національного університеті фізичного виховання і спорту України, у практику роботи тренерського складу збірних команд України з легкої атлетики, веслування академічного та лижних гонок, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є завершеним дослідженням, виконаним безпосередньо автором. Особистий внесок полягає у виборі напряму досліджень, постановці завдань, проведенні аналізу спеціальних літературних джерел, організації та проведенні досліджень, обробці та аналізі результатів, формуванні висновків. У спільних публікаціях автору належить організація досліджень, їх проведення та аналіз результатів. Внесок співавторів визначається участю в організації окремих наукових досліджень, частковою обробкою та інтерпретації результатів.

Науковий консультант д.б.н. Ільїн В. М. брав участь у обґрунтуванні концепції роботи, в обговоренні результатів досліджень та уточненні формулювання висновків.

Науковий консультант д. мед.н. Досенко В. Є. брав участь у визначенні методичних підходів дослідження та інтерпретації результатів.

Частина експериментів була проведена разом зі співробітником науково-дослідного інституту НУФВСУ д.б.н. О. М. Лисенко, д.м.н. В. А. Пастуховою співробітниками Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України: к.б.н. Б. Л. Гавенаускасом, Т. І. Древицькою, м.н.с. Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця С. Н. Чухрай, науковим співробітником

Міжнародного центру Астрономічних і Медико-екологічних досліджень при Президіумі НАН України О. Л. Євтушенко, які є співавторами опублікованих робіт.

**Апробація результатів** За матеріалами дисертації зроблено понад 30 доповідей на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах: конгресах конференціях, семінарах, круглих столах. Матеріали роботи та результати дослідження оприлюднені на:

Міжнародній науково-методичній конференції «Сучасні тенденції та перспективи розвитку фізичного виховання, здоров'я і професійно-педагогічної підготовки різних верств населення» (Київ, 2009); II Всеукраїнському з'їзді фахівців із спортивної медицини та лікувальної фізкультури (Київ, 2008); IV annual congress of the European College of Sport Science (Oslo, Norway, 2009); XYIII з'їзді Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю (Одеса, 2010); I Російському конгресі з міжнародною участю «Молекулярні основи клінічної медицини – можливе і реальне» (Санкт-Петербург, РФ, 2010); XIV Міжнародному науковому конгресі «Олімпійський спорт і спорт для всіх» (Київ, 2010); Науково-практичній конференції «Генетична і регенеративна медицина: проблеми та перспективи» (Київ, 2010); XV Міжнародній науковій конференції «Молода спортивна наука України» (Львів, 2011); IV Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Молодь та олімпізм» (Київ, 2011); 16<sup>th</sup> annual congress of the European College of Sport Science (Liverpool, United Kingdom, 2011); I Всеросійському конгресі з міжнародною участю «Медицина для спорту» (Москва, РФ, 2011); III з'їзді фізіологів СНД (Ялта, 2011); I Международной школе – конференции молодых ученых «Спорт: медицина, генетика, физиология, биохимия, педагогика, психология и социология» (Уфа, Росія, 2011); V Міжнародній конференції молодих учених «Молодь та олімпійський рух» (Київ, 2012); 17<sup>th</sup> annual congress of the ECSS “Sport science in the heart of Europe” (Brugges, Belgium, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми регенеративної медицини» (Київ, 2012); VI Міжнародній

конференції молодих учених «Молодь та олімпійський рух» (Київ, 2013); Міжнародній науково-практичній конференції «Здоров'я і рухова активність: соціально-економічні та медичні аспекти» (Київ, 2013); 18<sup>th</sup> annual congress of the ECSS “Unifying sport science” (Barcelona, Spain, 2013); The 7<sup>th</sup> Conference of Baltic Society of Sport Sciences (Tartu, Estonia, 2014); 19<sup>th</sup> annual congress of the ECSS (Amsterdam, 2014); 8<sup>th</sup> Conference of Baltic Society of Sport Science “Sport science for sports practice and teacher`s training” (Vilnius, Lithuania, 2015); A Celebratory Symposium “Genomics, Genetics and Exercise Biology Symposium” (Santorini, Greece, 2015); XIX з'їзді Українського фізіологічного товариства (Львів, 2015); науково-методичних конференціях кафедр анатомії та фізіології, біології спорту НУФВСУ 2007 – 2015 рр.

**Публікації.** Результати дослідження представлені у 69 працях, з них – 20 статей, опублікованих у спеціалізованих фахових виданнях, 6 з яких входять до наукометричних баз даних, 26 робіт апробаційного характеру (тези доповідей на конференціях), 22 статті, які додатково відображають результати наукових досліджень, навчально-методичний посібник.

## РОЗДІЛ 1

### ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ ПРОЯВІВ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ У СПОРТІ

#### 1.1. Фізична працездатність і фактори, які на неї впливають

**1.1.1. Загальне поняття фізичної працездатності.** Неоднозначність терміну «фізична працездатність» супроводжує його протягом багатьох десятиліть, починаючи з 50-х років минулого століття. Спектр визначень варіював від широкого інтегративного виразу функціональних можливостей людини, що характеризується і тілобудовою, і антропометричними показниками, і особливостями механізмів енергопродукції, силою, витривалістю, станом нервово-м'язової координації, опорно-рухового апарату, ендокринної системи, – вузьких значень «тренованість» у спортивній практиці, до «функціональний стан кардіореспіраторної системи» [56, 58, 111]. Узагальнення результатів досліджень у галузі спортивної фізіології дозволяє вважати найбільш точною дефініцію про те, що «фізична працездатність» віддзеркалює потенційну здатність людини до виконання максимуму механічної роботи [4, 10, 191, 429, 459].

Широке застосування у практиці методів визначення фізичної працездатності базується на її здатності бути чутливим показником загального стану організму і його стійкості до різних несприятливих факторів, які порушують гомеостаз і викликають неузгодженість функцій центральної нервової системи [171].

Існуюча термінологічна дискусія пояснює різноманіття методів та критеріїв визначення. Ступінь складності визначення диференціюються від

встановлення ергометричних (кілограмометри, вати, джоулі, ньютони) та медичних (фізіологічні, біохімічні, гематологічні) показників до складної багатоступінчастої програми Міжнародного комітету стандартизації тестів функціонального стану, визначення фізичної працездатності [10, 33, 199]. Поділ показників на прямі (метри, секунди, кілограми, бали надійності та точності виконання конкретних фізичних вправ) та опосередковані клініко-фізіологічні, біохімічні та психофізіологічні показники, що характеризують зміни функцій у процесі роботи та відображають, якою фізіологічною ціною для людини обходиться ця робота, дозволив встановити, що опосередковані показники працездатності у процесі праці змінюються раніше, ніж прямі, що дозволяє використовувати фізіологічні методики для прогнозування фізичної працездатності, а також для розуміння механізмів адаптації до фізичної діяльності [191].

Широкого визнання набула факторна структура фізичної працездатності, яка складається з потужності, ємності, мобілізаційності, реалізованості, ефективності. [145, 199]. За внеском різних механізмів ресинтезу АТФ фізичну працездатність поділяють на аеробну (ФПа), анаеробну (ФПан) та зі змішаним типом енергозабезпечення (ФПзм) [145, 206]. При оцінці робочої працездатності різних систем виробництва енергії важливо розрізняти ємність та потужність системи. Загальна кількість енергії, доступної для виконання роботи в даній енергетичній системі, є характеристикою її енергетичної ємності. Максимальна кількість енергії, яка генерується при максимальному навантаженні за одиницю часу, визначається як енергетична потужність цієї системи [145, 206].

Визначення рівня фізичної працездатності у людини здійснюється шляхом використання тестів з максимальними (тест Новакі, Vita Maxima) і субмаксимальними потужностями фізичного навантаження (проба Летунова, тест Купера, Гарвардський степ-тест, тест Мастера). Найбільш поширеним є тестування фізичної працездатності за ЧСС (тест PWC<sub>170</sub>) та визначення VO<sub>2</sub> max.

Але при визначенні фізичної працездатності слід враховувати специфіку виду спорту та вікові особливості [191, 198, 206].

Таким чином, «фізична працездатність» – це інтегральне вираження функціональних можливостей організму людини, об'єктивна оцінка яких можлива лише з урахуванням прямих та опосередкованих показників працездатності при проведенні тестів з використанням максимальних та субмаксимальних потужностей роботи.

**1.1.2. Роль спадкових факторів у розвитку фізичної працездатності спортсменів.** У сучасному науковому світогляді міцно закріпилася концепція, що всі різноманітні людські риси є результатом взаємодії між індивідуальним унікальним генотипом і стимулами зовнішнього середовища [572]. Спадковість визначається як співвідношення генотипів до фенотипів, що справджується як для захворювань, так і для показників здоров'я та фізичних якостей. Широкий спектр фенотипів впливає на фізичну працездатність у спорті, кожний з яких представляє собою інтеграційний комплекс анатомічних, біохімічних та фізіологічних систем [21, 173]. Так, м'язова сила залежить від кута розміщення перистих м'язів, від типу м'язових волокон, іннервації, розміру волокон, кровозабезпечення. Ці фенотипи впливають на множину інших процесів (апетит, кількість та якість їжі, синтез м'язових білків) та тип клітин, що їх контролюють.

Теза про те, що провідні якості людини, що визначають її успішність у спортивній діяльності, генетично детерміновані, на сьогодні практично є доведеною [170, 215, 273, 278]. Наприклад, за даними деяких дослідників, 66% різноманітності статусу спортсмена залежать від генетичних факторів, а решта – від факторів навколишнього середовища [329]. Основним питанням, що стоїть сьогодні, є питання: який генетичний профайл робить внесок у статус елітного спортсмена [360]? Дані про те, що тілобудова, швидкість, сила, гнучкість, координація, витривалість, властивості нервової системи передаються спадково, були отримані шляхом спостереження за близнюками і на підставі генеалогічних методів ще у середині XX століття (Крушинский Л.В., 1946; Мартиросов Э.Г.,



1982 і т.д.). У ході цих досліджень було встановлено, що найбільш схильними до тренування фізичними якостями є загальна витривалість і координація, а найменш схильними – швидкість і гнучкість. З вище згаданого випливає, що останні дві якості більшою мірою залежать від генетичного впливу, ніж від середовищних факторів. Інакше кажучи, показники швидкості у процесі багаторічного тренування збільшуються у 1,5 -2 рази, сила – у 1,5 - 4 рази, а витривалість – у десятки разів за рахунок широкого спектру адаптаційних механізмів [178, 189]. Найбільшою генетичною залежністю відрізняються швидкі рухи, що вимагають особливих швидкісних властивостей нервової системи, наявності енергетичних субстратів та джерел їх ресинтезу, сприятливої м'язової композиції. Високим рівнем генетичного контролю відрізняється також гнучкість, а найменшим – витривалість. Але праці 50- х і початку 60- х років XX століття Н. Grebe, 1960; Н. Moser, 1960; L. Gedda, 1960; і більш пізні роботи В. Б. Шварц, 1991; Л. П. Сергиенко, 1990, 1992, 2004; В. А. Таймазов, Е. Б. Сологуб, 2000 [177, 189, 212, 379, 393] не містили інформації про молекулярно-генетичні дослідження геному спортсменів. Всі генетичні дослідження, пов'язані з роллю спадковості у розвитку морфологічних та фізичних якостей, вивчали данне питання на рівні фенотипу. У практиці спортивної роботи інформація про фізичні якості батьків практично не використовується.

Спортивна генетика зародилася у 50-60-х роках минулого століття, започаткована роботами Grebe Н., 1956, Gedda L., 1960 на підставі аналізу родоводів спортсменів високого класу [379, 393]. Основними методами, що використовувались, були такі: онтогенетичний (лонгітудинальний), генеалогічний, сімейний, близнюковий [12, 179]. У перших спробах використання генетичних методів для пошуку відмінностей між особами, які мають схильності до занять спортом та які не мають їх, в якості генетичних маркерів використовували стійкі фенотипічні ознаки, тісно пов'язані з генотипом. Серед них морфологічні ознаки, що включали пропорції тіла, форму скелетних м'язів, їх топологічний склад, ступінь жировідкладень, серологічні ознаки (групи крові за

різними системами), дерматогліфічні маркери, композиція скелетних м'язів, рівень гормонів у крові тощо [12, 170, 179, 180]. Офіційне становлення спортивної генетики відбулося у 1980 р. на олімпійському науковому конгресі «Спорт в сучасному суспільстві» у Тбілісі шляхом створення наукового товариства зі спортивної генетики і соматології. Вперше термін «генетика фізичної діяльності» був запропонований у 1983 р. Клодом Бушаром (Канада, США).

Широкомасштабний багаторічний міжнародний проект «Геном людини», що почався у 1986 році під керівництвом Джеймса Уотсона, а пізніше Френсіса Коллінза (Francis Collins), здійснив величезний вплив на розвиток як усієї медико-біологічної науки, так і на спортивну генетику зокрема. Об'єкти досліджень почали вивчатися на рівні геному – спадкового апарату клітини, що містить всю інформацію, необхідну для розвитку організму, його існування в умовах середовища, еволюції і передачі спадкової інформації в поколіннях [32].

Хоча вплив спадкових факторів чітко доведений, але їх внесок у спортивні досягнення широко дискутується. Деякі автори вважають, що оскільки у формування багатьох фізичних якостей вносить великий внесок середовище, коректніше говорити про генетичну схильність, що може виявлятися у відповідних умовах [173]. На рис. 1.1. зображено теоретичну ілюстрацію комбінованого ефекту тренування (чорні прямокутники) і генетичних факторів (сірі прямокутники) на дійсний і потенціальний рівень спортивної працездатності шести нетравмованих, здорових кваліфікованих і висококваліфікованих (елітних) осіб. У цій моделі тренування визначається як процес, за допомогою якого реалізується генетичний потенціал. Дві особи (А і Е) не є спортсменами або не займалися спортом, а інші чотири особи (В, С, D і F) активно тренувалися і займалися спортом. Початковий рівень працездатності до впливу занять спортом і досягнутої працездатності чотирьох спортсменів позначені чорно-білими колами і білими трикутниками відповідно. Зірочка вказує максимальний поріг продуктивності всіх осіб. Існування міжособистісних відмінностей між

фактичними (B, C, D і F) та потенційними (A і E) початковими рівнями працездатності окремих осіб, які визначаються як генетикою, так і тренуванням.

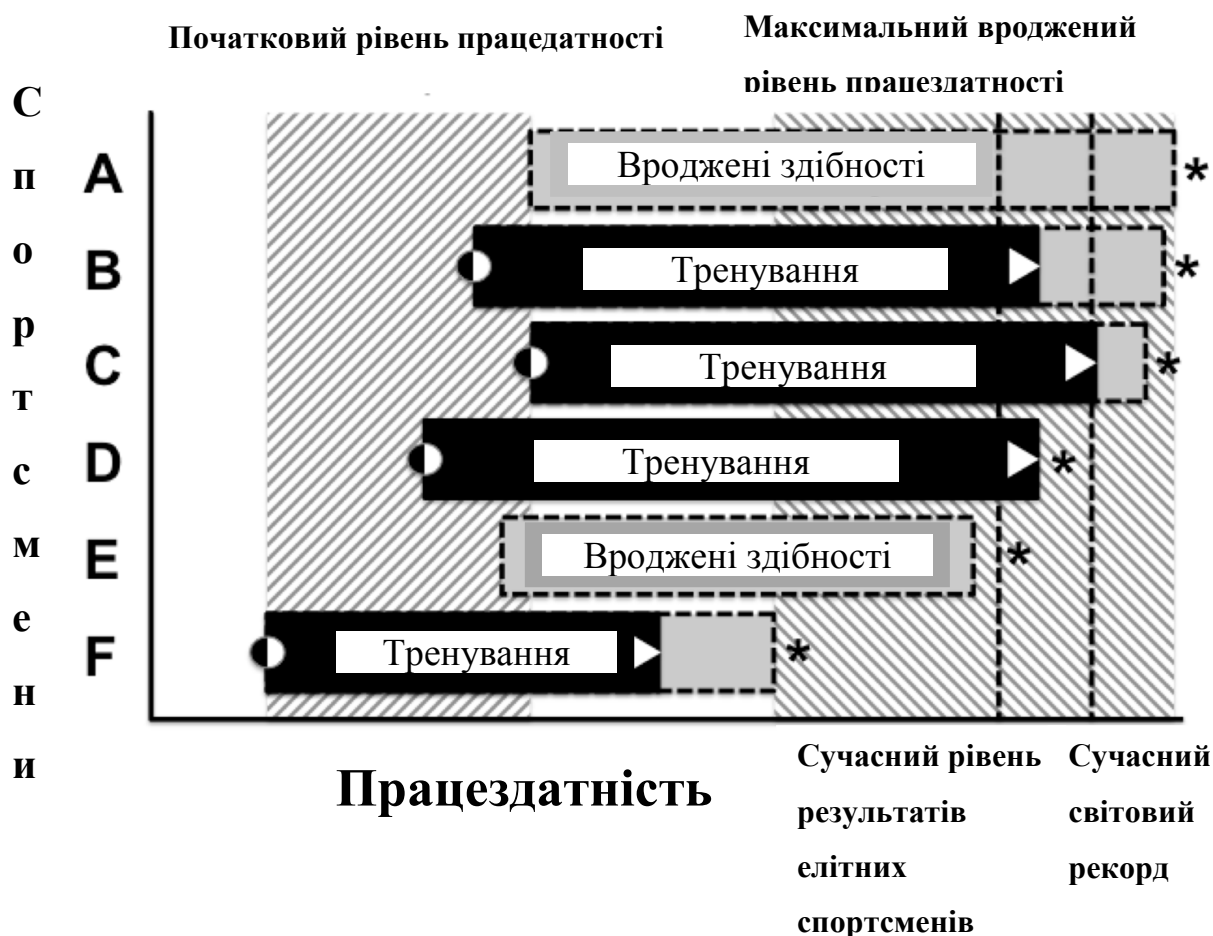


Рис. 1.1. Співвідношення впливу генетичних факторів та тренування на досягнення високої спортивної працездатності (за Tucker R., 2012)

На рисунку зображені міжособистісні розходження між максимальними порогамі виконання всіх шести осіб, які визначаються генетично [678]. Позитивна кореляція між початковими показниками спортсмена і порогом максимальної продуктивності не є щільною. Пунктирні лінії визначають гіпотетичний поріг продуктивності елітних спортсменів і чинний світовий рекорд. Хоча спортсмен D розглядається як елітний, він або вона досягли максимального порогу продуктивності за допомогою тренування, і подальше вдосконалення неможливе. Спортсмен C є чинним володарем світового рекорду, але зберігає потенціал для поліпшення (сірий прямокутник) і можливість подальшого

покращення світового рекорду. Однак спортсменом В, рівень продуктивності якої в даний час нижче, ніж у спортсмена С, також має потенціал, щоб подолати чинний світовий рекорд. Висококваліфікований спортсмен В є потенційно кращим спортсменом, ніж чинний володар світового рекорду (спортсмен С).

**1.1.3. Роль спадкових факторів у розвитку аеробної працездатності спортсменів.** Згідно з термінологічним аналізом, ФПа – це здатність людини виконувати тривалу циклічну глобальну роботу, що вимагає значного напруження аеробних окислювальних процесів. Ряд авторів використовують терміни «пікова аеробна потужність», «максимальне довільне споживання кисню», «аеробна працездатність», «здатність до роботи на витривалість», «максимальна аеробна потужність» як синоніми [206].

Аеробна працездатність (продуктивність) і тісно пов'язана з нею загальна витривалість лімітуються потужністю й ефективністю окисних процесів, а також потужністю та стійкістю функціональних систем, що забезпечують доставку  $O_2$  та субстратів окислення [145]. Тому показниками ФПа є обсяг, потужність, або граничний час виконуваної роботи.

На сьогодні не встановлено точно, які фізіологічні процеси здійснюють найбільший внесок у зміни, що виникають під впливом тренування на витривалість, у аеробну працездатність. Покращення аеробної працездатності у нетренованих осіб не пов'язане зі змінами максимального обсягу кисневого транспорту. Саме зміни у м'язовому метаболізмі забезпечують взаємозв'язок між тренувальними стимулами і покращенням аеробної працездатності [690]. Але аеробна продуктивність спортсменів, які спеціалізуються в видах спорту на витривалість, залежить від адаптаційних змін потужності та ємності аеробного механізму енергозабезпечення м'язової діяльності. Ємність аеробного механізму визначається запасами глікогена у скелетних м'язах і печінці, а також рівнем утилізації  $O_2$  м'язами [48]. Внесок аеробного механізму енергозабезпечення можна виміряти шляхом реєстрації  $VO_2 \max$  [99].

Зараз очевидно, що високий спортивний результат у видах спорту з вираженим проявом витривалості може бути досягнутий спортсменами, які володіють високими (унікальними) функціональними можливостями [163]. Це положення найбільш актуальне для видів спорту, де рівень спеціальної працездатності визначається досягненням граничних величин вегетативних і енергетичних функцій організму та здатністю підтримки пікових величин реакцій у процесі подолання змагальної дистанції [95]. Тобто тривалі фізичні вправи, де відносний внесок аеробного процесу у енергозабезпечення перевищує 70 %, належать до вправ аеробного характеру [48].

Найбільш адекватним показником аеробної потужності є максимальне споживання кисню ( $\text{VO}_2 \text{ max}$ ), особливо його питома (на кг маси тіла) величина. Є підстави вважати, що у 14-16 років аеробна потужність стабілізується. Це ж стосується і більшості інших характеристик енергетичного потенціалу організму, які генетично детермінованих [220].

Працездатність у субмаксимальних аеробних вправах значною мірою визначається периферичними чинниками, тоді як при інтенсивніших навантаженнях більшого значення набувають центральні чинники. Периферичну ланку системи аеробного енергозабезпечення роботи можна умовно розділити на три основні компоненти: кровоносні капіляри м'язів, позаклітинний і внутрішньоклітинний дифузійний простір з проміжними носіями кисню і, нарешті, система мітохондріального окислення [217]. До факторів, що обмежують максимальну аеробну працездатність відносять: накопичення лактату в м'язах; здатність тривалий час утримувати споживання кисню; ефективну техніку, яка обумовить економізацію енерговитрат [145]. Проблема виявлення факторів, що обмежують аеробну працездатність, стає особливо актуальною, коли мова йде про високотренованих спортсменів, які працюють з граничним напруженням систем вегетативного забезпечення м'язової діяльності [166].

Відомо, що для досягнення  $\text{VO}_2 \text{ max}$ , основну роль відіграє система кровообігу, тобто здатність збільшувати серцевий викид, концентрацію

гемоглобіну і ступінь його насичення киснем. Факторами, що обмежують дифузійний перенос кисню у тканинах, є такі: недостатня для газообміну щільність капілярів, їх діаметр і довжина; концентрація міоглобіну, що сприяє прискоренню дисоціації оксигемоглобіну і надходженню молекулярного кисню в цитоплазму, товщина і склад клітинних мембран; активність киснезалежних ферментів; фосфатний потенціал.

Обмеження аеробної працездатності пов'язують з низькою швидкістю доставки кисню до м'язів [614], недостатніми дифузійної здатністю [390] та окислювальним потенціалом м'язів [420], або надмірним накопиченням метаболітів анаеробного гліколізу [586]. Тренування в горах впливає на систему транспорту кисню в організмі, але не у спортсменів, які досягли своєї індивідуальної межі аеробної здатності [6].

Найбільші відносні значення  $\text{VO}_{2\text{max}}$ , як правило, спостерігаються у фізично розвинених спортсменів, яким необхідна велика маса, для створення високої інтенсивності роботи протягом тривалого часу. Під впливом тренування нетреновані особи можуть підвищити максимальну аеробну потужність на 15–20 % [206]. Таке підвищення обумовлене змінами як в центральній, так і у периферичній ланках аеробної системи.

$\text{VO}_{2\text{max}}$  у нетренованих чоловіків (25-30 років) складає в середньому 40–45  $\text{мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{хв}^{-1}$ . У елітних спортсменів у видах спорту на витривалість цей показник перевищує 80  $\text{мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{хв}^{-1}$ . Декілька спортсменів у світі мають показники  $\text{VO}_{2\text{max}}$  вищі за 90  $\text{мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{хв}^{-1}$ . До них належать Бьорн Делі (Норвегія), Мігель Індурайн (велоспорт), Морселлі (біг на середні дистанції) [167]. Швидке зростання величини  $\text{VO}_{2\text{max}}$  відбувається протягом перших 6 місяців тренувань, після чого виходить на плато. Високотреновані спортсмени здатні виконувати протягом 1 години навантаження, інтенсивність якого складає більше 80 % від  $\text{VO}_{2\text{max}}$ .

Найчастіше практики спорту звертають увагу тільки на показники  $\text{VO}_{2\text{max}}$ . Хоча багато досліджень свідчать про важливість високого рівня  $\text{VO}_{2\text{max}}$

для досягнення високих спортивних результатів, що вимагають розвитку витривалості, але необхідність високого рівня  $\text{VO}_2\text{max}$  переоцінюється [163]. Резерви потужності аеробної системи обмежені, і за допомогою використання сучасних засобів і методів тренувальних впливів швидко досягаються її граничні показники.  $\text{VO}_2\text{max}$  характеризує тільки одну сторону функціональних можливостей – потужність. Але аеробна продуктивність може змінюватися також і від «рухливості», «стійкості», «економічності», «реалізації аеробного потенціалу» [145]. У різних видах спорту, що вимагають витривалості, змагальна діяльність висуває свої вимоги до компонентів функціональної підготовленості [163]. Індивідуальна схильність до розвитку різних сторін функціональних можливостей організму залежить від вроджених властивостей (хімічна чутливість системних реакцій дихання, співвідношення швидких та повільних м'язових волокон) [171].

Спеціальна працездатність у циклічних видах спорту залежить від довжини дистанції, що визначає співвідношення аеробного та анаеробного енергозабезпечення. У лижних гонках на довгі дистанції співвідношення аеробної та анаеробної роботи складає 95% та 5%, а у веслуванні академічному – 70 % на 30 % [48, 190, 400].

Аеробна працездатність має етнічні особливості. Сьогодні 69 % найкращих бігунів на середні та довгі дистанції африканського походження, і 47 % із них з Кенії [335]. Результати досліджень показників газоаналізу у темношкірих кенійських бігунів та елітних світлошкірих бігунів свідчать, що перші можуть досягати вищих величин  $\text{VO}_2\text{max}$ , але різниця не є вірогідною. Основною відмінністю адаптаційних реакцій кардіореспіраторної системи темношкірих бігунів є низька енергетична вартість роботи (економічність). Струнке тіло, низька маса нижніх кінцівок також роблять внесок в цей показник східно-африканських бігунів на довгі та середні дистанції [465]. Видатні здібності кенійських бігунів не пов'язані з особливостями їх киснево-транспортної системи

[625]. За показниками вмісту гемоглобіну, об'єму крові, розмірів серця ці спортсмени не відрізняються від світлошкірих.

Більшість дослідників вважають, що величина  $\text{VO}_2\text{max}$  значною мірою залежить від генетичних факторів, хоча є дані, що найвищі значення  $\text{VO}_2\text{max}$ , передані генетично, значно поступаються величинам, що досягаються завдяки інтенсивним тренуванням великої тривалості [214]. Не тільки  $\text{VO}_2\text{max}$  є генетично детермінованим. Зокрема показано, що коефіцієнт спадковості можливостей анаеробного механізму енергозабезпечення за різними характеристиками коливається від 70 до 81 % [179].

При дослідженні близнюків встановлено, що величина  $\text{VO}_2\text{max}$  (розрахована непрямыми методами) залежить від спадкових факторів на 79 % [214].

Хоча згідно з результатами педагогічних спостережень аеробна витривалість людини під впливом тренувань може збільшуватися в десятки разів, але такий адекватний показник, як  $\text{VO}_2\text{max}$ , збільшується у процесі тренувань лише на 20–30 %.

Визначення співвідношення впливу фенотипічних та середовищних факторів на варіабельність індивідуальних реакцій людини при фізичних навантаженнях має велике значення у зв'язку з ранньою спеціалізацією у ряді видів спорту. Лише при роботі субмаксимальної потужності термінова адаптація споживання кисню залежить від впливу спадкових факторів на 73,0–76,4 % [177]. Кисневий пульс визначається спадковими факторами на 55,8 %.

У 80-х роках пошук чітко генетично детермінованих ознак, які здатні відігравати роль маркерів, проводився з метою оцінки індивідуальної реактивності організму [38, 182].

Аналіз внутрішньопарної схожості виявив, що монозиготні близнюки є більш конкордантними порівняно з дизиготними близнюками за рівнем напруження респіраторних газів під час фізичного навантаження з потужністю, що збільшується до відмови від роботи. У групі монозиготних близнюків



встановлена більш висока схожість за рівнем споживання кисню як під час навантаження, так і у найближчому періоді відновлення. У той же час на показники кислотно-лужної рівноваги (КЛР) впливають середовищні фактори [183]. Для деяких показників КЛР крові ( $P_{aCO_2}$ , BE, AB) частка спадковості перевищує в індивідуальних варіаціях цих параметрів в умовах гір, а рН крові та ВВ знаходяться майже під рівним контролем середовищних і спадкових факторів [35].

Серед показників, що характеризують діяльність дихальної системи, найбільшого впливу генотипу зазнають чутливість до гіперкапічного стимулу [182, 184]. Тип вентиляторної реакції на зростаючу гіперкапію знаходиться у взаємозв'язку з характером реагування функціональних систем на фізичне навантаження і може слугувати критерієм індивідуальної реактивності. Амплітуда фенотипічної мінливості активності лактатдегідрогенази знаходиться під жорстким генетичним контролем [185].

Кожна з чотирьох основних ознак прояву витривалості ( $VO_{2max}$ , економічність рухів, лактатно-вентиляторний поріг та кінетика кисневого споживання) має генетичну компоненту, які сумарно формують генетичну основу витривалості [705].

Генетична складова визначає діапазон коливань  $VO_{2max}$ . Дослідження Кліссурас у 60-х та 70-х роках, пізніше К.Бушара, показали, що у однойцевих (монозиготних) близнюків  $VO_{2max}$  майже ідентичні, тоді як у двояцевих (дизиготних) вони значно відрізняються. Фактор спадковості обумовлює 25– 50 % дисперсії у показниках  $VO_{2max}$  [273, 451].

На підтвердження гіпотези про те, що індивідуальні відмінності у характері змін максимального споживання кисню у відповідь на стандартизовану тренувальну програму характеризуються сімейною агрегацією було досліджено 98 сімей, що склалися з 2 поколінь. Усі досліджувані тренувалися протягом 20 тижнів. Подвійне тестування  $VO_{2max}$  проводилося до та після тренувальної програми. Спостерігалось значна гетерогенність у відповіді на тренування, яка

була в 2,5 рази меншою у середині сімей, ніж між сім'ями. Встановлено, що зміни  $\text{VO}_2 \text{ max}$  у відповідь на тренування залежать від спадковості (на 47 %), від статі, віку і від материнських спадкових рис (на 28 %) [277].

Результати досліджень за програмою HERITAGE свідчать, що адаптація серцевого ритму, викликана фізичними навантаженнями аеробного характеру, залежать від спадкових факторів на 34 % [248].

Існує багато досліджень, що вивчають роль генетичних факторів та тренування у досягненні спортивної працездатності елітних спортсменів. Ігнорування чи генетичних факторів, чи факторів тренування на працездатність – одна з головних проблем у спортивній науці з того часу як встановлено докази відмінності елітних спортсменів від менш кваліфікованих спортсменів.

Нещодавно Еріксон [355] піддав сумніву внесок, що здійснюють генетичні фактори у досягнення спортивної працездатності елітного рівня, фокусуючи увагу на  $\text{VO}_2 \text{ max}$  та успадкуванні типу м'язових волокон, і зробив висновок, що жодна з цих ознак не обмежена спадково. Проте цей висновок втрачає свою силу під великою кількістю доказів, отриманих сучасними науковцями. У багатьох дослідженнях встановлено, що середня величина покращення  $\text{VO}_2 \text{ max}$  під впливом стандартних навантажень  $15,2 \pm 9,7 \%$ , але міжіндивідуальні розходження величезні. Наприклад, приблизно 14% індивідуумів покращує цей параметр на менше ніж 200 мл/ хв. (менше ніж на 8 %), на противагу цьому 8 % населення покращує  $\text{VO}_2 \text{ max}$  більше ніж на 28 % (більше ніж на 700 мл/хв.) [274].

Аеробна витривалість визначається полігенетично, тобто необхідно поєднати цілу групу генів, щоб досягнути видатних результатів. Ця спортивна якість може значно покращуватися під впливом тренування і обумовлена взаємодією великої кількості генів та їх варіацій [7, 172, 706]. Бурхливий розвиток методів молекулярно-генетичного аналізу протягом останнього десятиріччя дозволяє встановити гени, що сприяють формуванню фенотипу людини з високими аеробними можливостями [21]. Оскільки витривалість схильна до значних змін під впливом тренування, це свідчить, що в механізмах адаптації

організму до фізичних вправ, спрямованих на розвиток витривалості, бере участь велика кількість генів. Тому, ймовірно, велика кількість поліморфізмів здійснює сумарний вплив на її розвиток.

**1.1.4. Вплив спадкової схильності до розвитку різних фізичних якостей на фізичну працездатність у спорті.** Однією з найважливіших фізичних якостей, що лежать в основі спортивної діяльності, є сила – здатність долати опір або протидіяти йому за рахунок діяльності м'язів [137, 163]. У спортивній фізіології виділяють максимальну силу, швидкісну силу (вибухова та стартова) та силову витривалість. Хоча всі види сили залежать від внутрішньом'язових факторів, нейрорегуляторних та психофізіологічних механізмів, але кожний вид має свої особливості. До внутрішньом'язових належать: кількість м'язових волокон, їх склад, рівень гіпертрофії волокон; до нейрорегуляторних – частота нервових імпульсів, кількість рекрутованих рухових одиниць та їх синхронна діяльність, міжм'язова координація; до психофізіологічних – вплив мотивацій, емоцій, стану, біоритмів спортсмена [673, 732].

Залежно від вимог спорту різні види силових якостей обумовлюють різний внесок у спортивну результативність. Максимальна сила визначає результат у таких видах, як важка атлетика, легкоатлетичні метання, стрибки, спринтерський біг, боротьба, спортивна гімнастика, та значно впливає у плаванні на короткі дистанції, веслуванні, ковзанярському спорті, деяких спортивних іграх [163]. Швидкісна сила (вибухова) лежить в основі стибучості та різкості (у стрибках та метаннях), здійснює вирішальний вплив на результативність у бігу та плаванні на короткі дистанції, велоспорті, ковзанярському спорті, легкоатлетичних стрибках, боксі, боротьбі тощо. Силова витривалість визначає результат у багатьох циклічних видах спорту, боротьбі, та ін. Більшість видів спорту вимагає поєднання кількох видів силових якостей.

Основним методом дослідження закономірностей успадкування силових якостей був близнюковий метод. За його допомогою у 60–80-х рр. було

встановлено, що існує сильний генетичний контроль силових якостей, але не всі фенотипічні прояви силових якостей успадковуються однаково [179, 151].

Швидкісна сила більшою мірою залежить від спадкових особливостей, ніж максимальна сила та силова витривалість. Так було встановлено, що коефіцієнт успадковуваності Хольцингера ( $H^2$ ) для проявів максимальної сили різних груп кістякових м'язів коливається у дослідженнях різних авторів від 0,240 до 0,870; для швидкісної м'язової сили ці коливання становили від 0,430 до 0,840 в стрибкових тестах та від 0,117 до 0,790 в металевих тестах; для силової витривалості – від 0,222 до 0,754, причому для статичної силової витривалості властивим є більш високий генетичний контроль, ніж для динамічної силової витривалості [176, 179, 212, 457]. Дещо пізніше було встановлено, що генетичний контроль ізометричної сили складає 58–56% і залишається стабільним з віком, а генетичний контроль вибухової сили складав 67 %, але з віком зменшувався до 48%, генетичний контроль для динамічної сили складав 50–60 % [642, 668].

До фізичних якостей, що лежать в основі фізичної працездатності у багатьох видах спорту, належать швидкісні здібності. Під швидкісними здібностями мають на увазі функціональні властивості, що забезпечують виконання рухових дій за мінімальний час [163].

Елементарні форми швидкісних здібностей проявляються в латентному часі простих і складних рухових реакцій, швидкості виконання окремого руху при незначному зовнішньому опорі, частоті руху. Комплексні форми прояву швидкісних здібностей забезпечуються елементарними формами прояву бистроти. До них належать досягнення високого рівня дистанційної швидкості, вміння набирати швидкість на старті, швидкісні маневри [43, 163]. Швидкісні здібності залежать від рухливості нервових процесів, рівня нервово-м'язової та міжм'язової координації, композиції кістякових м'язів, властивості м'язових волокон (їх еластичності та розтяжності) [198].

Серед спеціалістів в області спортивної генетики поширеною вважається думка, що оскільки швидкісні здібності у найменшій мірі піддаються тренуванню

(показники швидкості можуть збільшуватися у 1,5-2 рази), тому вони у найбільшій мірі залежать від спадкових факторів і серед усіх фізичних якостей є найбільш генетично детермінованими [179, 189]. Але різні прояви швидкісних здібностей мають різну міру успадкування. Так, коефіцієнт успадкування часу простої зорової реакції коливався у результатах різних авторів від 0,690 до 0,890 [179, 594], а швидкості поодинокого руху – від 0,426 до 0,726 [179].

Розвиток швидкісних здібностей має значення для прояву високої результативності у всіх видах спорту, як у швидкісно-силових, так і видах спорту з переважним проявом витривалості, тому спадкові передумови до її розвитку важливо враховувати при оцінці схильності до занять усіма видами спорту.

Успадкування нейром'язової координації має свої особливості. У дослідженнях було встановлено, що успадкування здатності до точності рухів шляхом оцінки відхилення від цілі зі швидкістю 70 % від максимальної швидкості становило 0,87. Точність рухів зі швидкістю 30 та 50 % від максимальної продемонстрували відсутність статистично вірогідної різниці у внутрішньопарних варіаціях між монозиготними та дизиготними близнюками, що свідчить про низький рівень спадковості та відсутність генетичного впливу на рухи повільної швидкості. Високий індекс успадкування від 0,85 до 0,73 було встановлено для нейром'язової координації як прояву економичності рухів, оціненої за відповідною електроміографічною активністю довгої головки двоголового м'язу при швидкості 70 % та 50 % від максимальної. Тобто, точність швидких рухів, на відміну від повільних, має високу генетичну детермінованість [516]

## **1.2. Роль алельного поліморфізму генів у процесі розвитку фізичної працездатності**

**1.2.1. Молекулярно-генетичні маркери та їх прогностична цінність для визначення фізичної працездатності.** У біології маркером (від англ. слова marker – мітка, знак, відмітка, вказівник, ярлик, індикатор) називають стійку ознаку організму, яку можна легко визначити і за якою можна судити про ймовірність проявів іншої характеристики організму, що визначається важко [21, 189]. З року в рік спектр молекулярних маркерів розширюється. До молекулярних маркерів на сучасному етапі відносять епігенетичні, транскриптомні, протеомні, метаболомні параметри, довжину теломер тощо. За перші молекулярні маркери використовували біохімічні маркери (поліморфізм білків), але при цьому з уваги дослідників випадала більша частина інформації, що кодується на геномі (лише 1% геному складають білок-кодуючі послідовності). Більш перспективними виявилися поліморфні нуклеотидні послідовності ДНК, які мають безліч переваг з боку генетики, дозволяють визначати насиченість геному маркерами, маркувати різні ділянки ДНК, використовувати для аналізу будь-які тканини і органи. Переваги зображено у таблиці 1.1.

Основною причиною, що призводить до виникнення поліморфізму ДНК спочатку вважалися точкові мутації (мікроделеції та інсерції), але на теперішній час основна роль відводиться великим делеціям, вставкам, трансверсіям, транслокаціям, транспозиціям мобільних генетичних елементів [272, 644].

ДНК-маркери, створені на основі ПЛР, мають свою класифікацію, яка розглядає мономорфні маркери; ДНК-маркери на основі ПЛР з праймерами, що мають множинну локалізацію у геномі, та поліморфні маркери, оснований на тестуванні однонуклеотидних замін (SNPs).

Згідно із загальноприйнятим визначенням SNPs (від англ. single nucleotide polymorphism) – це однонуклеотидні позиції у геномній ДНК, для яких у популяції є різні варіанти послідовностей (алелі) з частотою рідкісного алеля не менше 1% [289].

Таблиця 1.1.

**Властивості ДНК-маркерів (за Сулімовою Г.Е)[192]**

Корисні властивості	Можливість тестування будь-яких послідовностей геному
	Повсюдність поширення
	Можливість аналізу материнського типу успадкування (мітохондріальна ДНК)
	Можливість аналізу батьківського типу успадкування (Y-хромосома)
	Стабільність успадкування
	Відсутність плейотропного ефекту
	Множинність алелей
	Інформативність про природу генетичних змін
	Можливість проведення ретроспективних досліджень
Методична зручність	Можливість визначення у будь-яких тканинах
	Можливість визначення на будь-яких стадіях розвитку
	Тривалість зберігання зразків ДНК
	Можливість використання гербарного матеріалу, викопних рештків
Відсутність обмеження кількості маркерів	Відсутність обмеження у кількості маркерів на зразок
	Наявність маркерів для білок-кодуючих послідовностей
	Наявність маркерів для некодуючих послідовностей (інтронних, міжгенних, регуляторних областей)
	Наявність маркерів для повторюваних послідовностей

У бази даних SNPs, за звичай, включають всі невеликі зміни геномних послідовностей (невеликі інерції/делеції («intels»), зміни кількох нуклеотидів). Найчастіше SNPs представлені двоалельними варіантами, але в 0,1% випадків зустрічаються триалельні SNPs.

Швидке поширення використання SNPs маркерів у наукових дослідженнях, що відбувається за останні роки, пояснюється не тільки зміною технологій, але й зміною термінології. Такі маркери, як ПЛР-ПДРФ (поліморфізм довжин рестрикційних ферментів), SSCP (single-strand conformation polymorphism), що раніше розглядалися як самостійні групи, включаються у SNPs [192].

До молекулярно-генетичних маркерів у спортивній фізіології відносять вільно циркулюючу ДНК, структурні поліморфізми генів, рівень активності генів. Циркулююча зовнішньоклітинна ДНК (cfDNA) є перспективним молекулярним маркером у фізіології спорту [288]. Збільшення зовнішньоклітинної ДНК під впливом фізичних вправ визнано потенційною ознакою синдрому перетренованості і є проявом адаптації імунної системи до інтенсивних фізичних навантажень. Концентрація cfDNA досягає максимуму одразу ж після фізичних навантажень і швидко повертається до вихідного рівня. Типові маркери пошкоджень кістякових м'язів (креатинкіназа, сечова кислота, С-реактивний білок) з'являються із затримкою порівняно зі швидкістю досягнення максимуму концентрації cfDNA. Такі параметри вправ, як інтенсивність, тривалість, середнє споживання енергії, не пояснюють ступінь збільшення концентрації cfDNA. Механізми її вивільнення у відповідь на гострий стрес ще не достатньо вивчені. Циркулююча ДНК може з'являтися у кровотоці у результаті загибелі ядровмісних клітин, дозрівання еритроцитів і тромбоцитів, а також виділення нуклеїнових кислот у зовнішньоклітинний простір. У стані спокою вміст cfDNA складає  $1,32 - 18,01$  пкг/мкл, тоді як зразу після фізичного навантаження її рівень досягає  $334,4 \pm 139,41$  пкг/мкл. Термінове та одночасне з лактатом вивільнення cfDNA під час зростаючого навантаження на тредмілі досягає піку протягом 15-20 хв. Систематичні високоінтенсивні фізичні вправи викликають стабільне збільшення рівня cfDNA. Значущість цього маркера стосовно статусу перетренованості, рівня працездатності та ступеня фізичного виснаження все ще не є чітко встановленою [288].



Про важливість проблеми можна судити за кількістю публікацій. Згідно з результатами аналізу кількості публікацій, проведеного Ahmetov I.I. [239] з 1997 до червня 2012, тільки англійською мовою вийшло 133 статті, що стосуються проблем молекулярно-генетичних маркерів у спорті. Більшість з них опубліковано за останні 6 років (2007–2012), що показує значне зростання інтересу науковців до досліджень у цій сфері (рис.1.2).

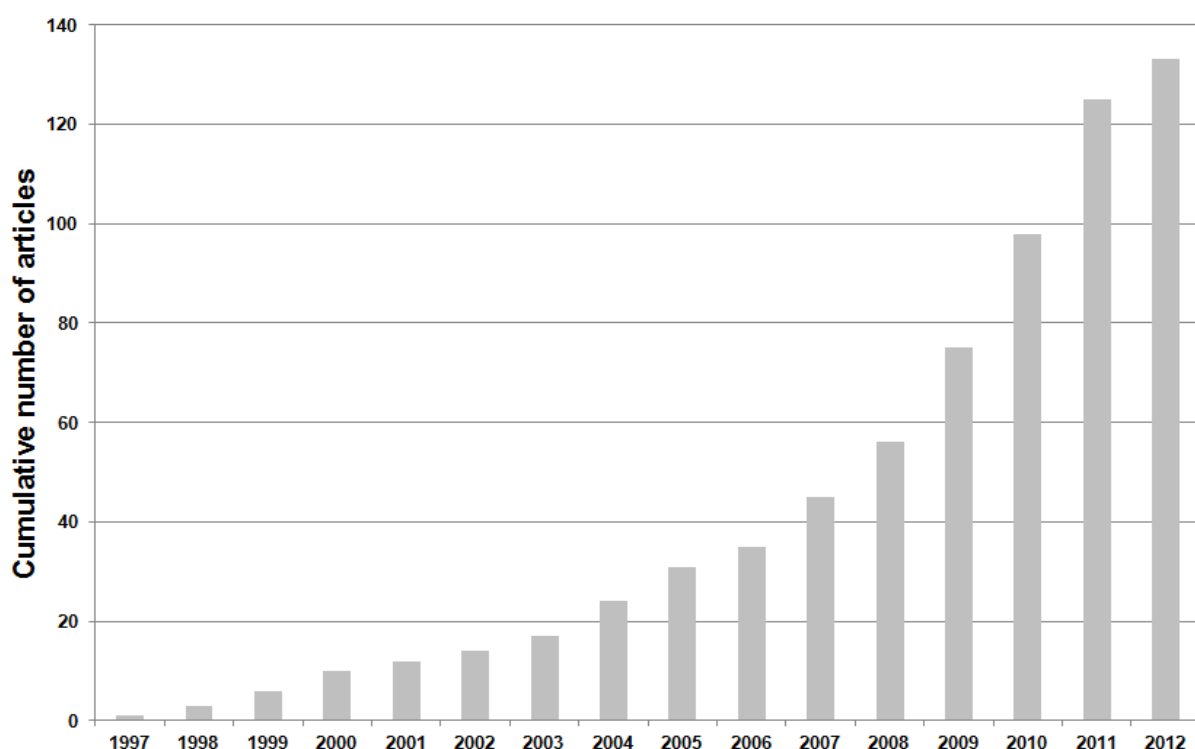


Рис. 1.2. Зростання кількості публікацій, пов'язаних зі спортивною геномікою з 1997 до червня 2012 р. (За даними Ahmetov I.I., 2012)

Ряд публікацій мають недоліки: недостатня кількість обстежених або проб, використання необ'єктивних критеріїв визначення витривалості, непрямі методи дослідження. Тому важливо виокремити основні тенденції у дослідженнях та наголосити на найважливіших публікаціях у цій галузі науки.

Згідно із сучасними уявленнями молекулярної генетики фізичної активності, вважається, що індивідуальні відмінності у ступені розвитку тих чи інших фізичних і психічних якостей людини обумовлені ДНК-поліморфізмами,

яких нараховується від 40 до 110 мільйонів (за даними різних авторів бази поліморфізмів EMBL та NCBI) [280, 741] (табл. 1.2.). Деякі поліморфізми здатні впливати на ступінь експресії генів, активність функціональних продуктів (білків, РНК) і структуру білків. Зараз відомо більше 239 генів, поліморфізми яких асоційовані з розвитком і проявом фізичних якостей людини, а також морфофункціональними ознаками і біохімічними показниками, що змінюються під впливом фізичних навантажень різної спрямованості [286]. У деяких публікаціях такі поліморфізми називають PEP(s) (performance enhancing polymorphism) – поліморфізми, які посилюють працездатність [549].

*Таблиця 1.2.*

**Кількісні показники геному людини [231, 247]**

Генетичні поліморфізми	40 млн
Кількість алелей	3-4 млн.
Кількість нуклеотидних повторів	10 % геному
Кількість білок-кодуєчих генів	Менше 21000
ДНК білок-зв'язуючі сайти	2,9 млн.
МікроРНК	> 1000
Малі РНК	9000
Довгі некодуєчі РНК	10000
Транскрипційні фактори	1,800
Промоторні послідовності	70000
Енхансерні регіони	400000

Досягнення статусу елітного спортсмена – це комплекс випробувань, що вимагають взаємодії великої кількості фенотипів. Один поодинокий поліморфізм не може викликати такого індивідуального ефекту. Лише комбінований вплив певних генетичних варіантів, кожний з яких має значний внесок, а також, комплекс взаємодіючих генетичних варіантів (з або без індивідуального внеску) може пояснити індивідуальні варіації прояву витривалості та сили [7, 388, 609].

Скільки ж генів і їх поліморфізмів детермінують схильність до різних видів спорту? Відповідь на запитання може дати математична модель, розроблена Yang і співавторами [719]. Згідно з нею на 50 % будь-яка комплексна ознака може залежати від 20 поліморфізмів генів з помірним ефектом і частотою рідкісних алелей не менше 25 %, зі зменшенням частоти рідкісних алелей і їх функціонального значення, кількість необхідних для аналізу генів може дійти до 1000 і більше. Хоча для практики спортивної підготовки вірогідність схильності виконання до того чи іншого виду фізичних вправ 50 % є дуже низькою.

Підраховано, що ймовірність носійства сприятливих для прояву витривалості алелей 23 поліморфізмів становить 0,0005% [706]. Залежно від носійства алелей 32 генів, що сприяють будь-якому виду рухової активності, Санкт-Петербурзькими вченими [14] запропоновано молекулярно-генетичну діагностику схильності до занять спортом. Вона передбачає визначення кількох типів схильності до розвитку і прояву фізичних якостей: низька схильність (присутність негативних мутацій, що викликають інтолерантність до фізичних навантажень); помірна схильність; виразлива схильність; яскраво виразлива схильність. Недоліком цієї системи, на наш погляд, є залежність визначення схильності до занять певними видами спорту від вивченості поліморфізму гена і кількості посилок.

Останнім часом серед науковців, які працюють у сфері молекулярної генетики, розгорнулася дискусія, відображена на сторінках журналу «Journal of Applied Physiology», щодо доцільності використання молекулярно-генетичних маркерів. Ряд авторів вважають, що фізичні навантаження є потужним засобом, який впливає на широкий спектр показників організму та інформація про генетичні фактори не допоможе управляти впливом фізичних вправ на організм [14].

Джеймс Тиммонс з Великобританії вважає, генетична інформація, яка базується тільки на асоціативному методі, є неповною, оскільки цей метод дослідження має обмеження. І, навпаки, функціонально-генетичний підхід

враховує вплив генів і середовища. Для цього він звертає увагу дослідників на вивчення експресії генів. Вивчення ступеня активації генних мереж є інтегральним сигналом, який асоціюється з фізіологічною адаптацією. Функціональна геноміка дозволить отримувати максимальну ефективність від фізичних вправ.

Відповідь на запитання про кількість поліморфізмів, що впливають на прояви витривалості за умов напружених фізичних навантажень та на аеробну продуктивність спортсменів і необхідні для діагностики аеробних можливостей спортсменів, до цього часу не встановлена точно.

Завершення всесвітньовідомого Human Genome Project і подальше збільшення кількості генетичних досліджень призвело до нової ери у генетиці. Пошук широкогеномних асоціацій (GWAS) – це новий науковий підхід, що дозволяє швидко сканувати сотні тисяч маркерів цілого ДНК багатьох людей з метою пошуку генетичних варіантів, асоційованих з певними якостями та рисами [239, 280 ]. На теперішній час за допомогою широкогеномних досліджень встановлено поліморфізми, асоційовані з великою кількістю серцево-судинних та метаболічних хворіб [396, 424].

Застосування сучасних методів математичної статистики до результатів, отриманих у GWAS-дослідженнях відповіді  $\text{VO}_2\text{max}$  на фізичне аеробне тренування, дозволило виявити, що найбільший вплив зчиняють поліморфізми генів, що беруть участь у механізмах, пов'язаних з клітинною біоенергетикою (обмін вітаміну  $\text{B}_5$ , КоА біосинтез, PPAR сигнальний шлях) (рис.1.3), імунні процеси (система комплемента та коагуляції). Серед генів клітинної біоенергетики найбільше впливають поліморфізми генів, що беруть участь у транспорті довголанцюгових жирних кислот та процесах окислення жирних кислот [381].

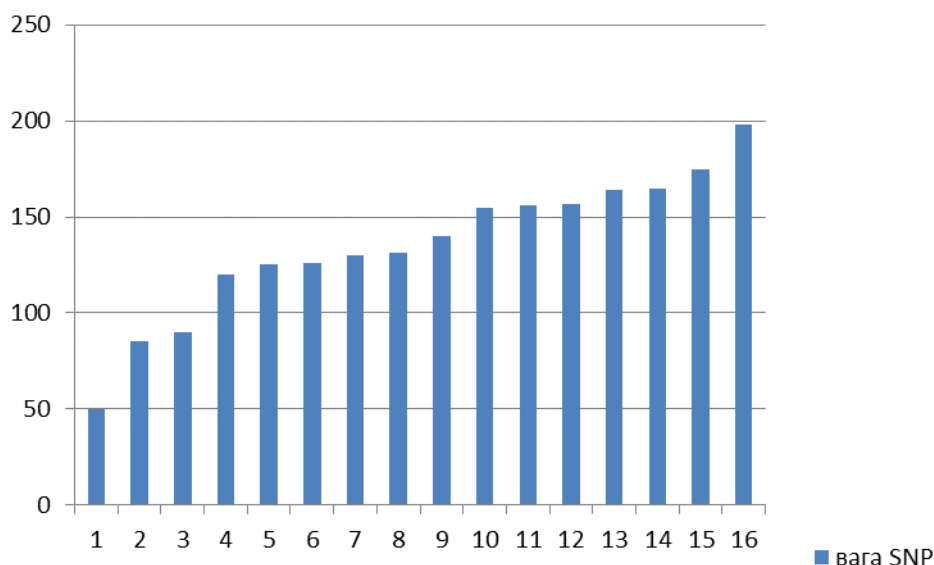


Рис. 1.3. Ранжування механізмів, асоційованих зі змінами  $VO_2 \max$  у відповідь на фізичне тренування за предикторною вагою SNP [381]:

1 – обмін пантотенової кислоти та КоАА біосинтез; 2 – система компліменту та коагуляційний каскад; 3 – PPAR сигнальний шлях; 4 – реакція «трансплантат проти хазяїна»; 5 – рецепторна взаємодія позаклітинного матриксу; 6 – вірусний міокардит; 7 – відторгнення трансплантата; 8 – клітинна адгезія; 9 – цукровий діабет I типу; 10 – обмін пуринів; 11 – фосфатидилінозитол сигнальна система; 12 – дилатаційна кардіоміопатія; 13 – кальцієвий сигнальний шлях; 14 – скорочення гладеньких м'язів судин; 15 – адгезивні контакти; 16 – аритмогенна кардіоміопатія лівого шлуночка.

Таким чином, у світовій практиці існують спроби створити молекулярно-генетичні діагностичні системи схильностей до різних видів спорту, але жодна з них не дає достовірного прогностичного результату.

**1.2.2. Основні поліморфізми, що ви користовуються в якості молекулярно-генетичних маркерів м'язової діяльності та їх функціональні особливості.** У дослідженнях чітко встановлено і статистично доведено можливість використання поліморфізмів 155 генів у якості молекулярно-генетичних маркерів спадкової схильності до занять спортом, з них 93 гени, поліморфізми яких можуть бути генетичними маркерами, асоційованими з

розвитком і проявами витривалості, і 62 – з розвитком сили та швидкості [239]. Більшість з них були встановлені в результаті дослідження «випадок-контроль». Але список генів-кандидатів є набагато більшим. Серед дослідників у сфері молекулярної генетики м'язової діяльності існують кілька підходів до аналізу впливу поліморфізмів на спадкову схильність до напруженої м'язової діяльності. Ряд вчених вважає, що слід визначати поліморфізми, що впливають на основні фізичні якості, які розвиваються в обраному виді спорту [238, 239, 706]. Інші дослідники пропонують оцінку схильності до занять спортом за покроковим аналізом поліморфізмів генів різних функціональних систем: генів енергетичного обміну, генів, асоційованих з композиційним складом м'язових волокон, генів антропометричних показників, генів серцево-судинної системи, генів мотивації, генів метаболізму кісткової тканини, генів зорової системи, генів метаболізму ксенобіотиків [52, 152]. Переконливими є докази того, що до системи діагностики слід включати гени, що кодують структурні білки сполучної тканини і, тим самим, обумовлюють її стан. Так, наприклад, встановлено, що поліморфізми гена COL5A1, який кодує структурний колаген V типу, що входить до складу фібрил і регулює фіброгенез у зв'язках та інших структурах, що містять сполучну тканину, асоційовані з часом проходження бігових дистанцій у південноафриканських спортсменів, які займаються тріатлоном [9]. Останнім часом все більше дослідників наголошують на важливості включення до системи оцінювання поліморфізми 37 мітохондріальних генів [537, 630]. Одним з найбільш вагомих досліджень 2009 р. було визнано дослідження, проведене на кенійських спортсменах, яке встановило взаємозв'язок між гаплотипами мітохондріального ДНК та витривалістю спортсменів [582, 500].

У переліку генів, асоційованих з м'язовою діяльністю, з року в рік зростає відсоток генів, що впливають на клітинну проліферацію і диференціацію, клітинну адгезію, міжклітинну сигналізацію, продукцію і деградацію білків позаклітинного матриксу (трансформуючого фактору росту бета, TGF –  $\beta_1$ ) [101, 258, 299 ], цитокінів (інтерлейкін – 15 (*IL15*), рецептора інтерлейкіну –

15(*IL15RA*), інтерлейкін – 16(*IL16*)[676, 686], поліморфізмів ядерних факторів (транскрипційного ядерного фактора «каппа В, *NFkB*)[138, 436, 506], ядерних респіраторних факторів, які контролюють експресію структурних компонентів системи окислювального фосфорилювання (*NRF-1*, *NRF-2*) [270, 306, 307, 623], генів адренергічних рецепторів (*ADRB1*, *ADRB2*, *ADRA2A*) [473, 562, 616, 620, 693], генів цитохромів (*CYP17A1*) [53, 666], генів, що беруть участь у метилуванні ДНК (метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*) [346, 666] та ін.

**1.2.2.1. Поліморфізми гена ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*).** NO (оксиду азоту) – є одним з найбільш важливих біологічних медіаторів, який бере участь у багатьох фізіологічних та патофізіологічних процесах. Активація синтезу цього медіатора є одним з перших механізмів адаптації серцево-судинної системи до різних типів гіпоксії, що дозволяє зберегти оптимальне забезпечення організму киснем [124, 147].

Оксид азоту відіграє важливу роль у забезпеченні довготривалої адаптації організму до фізичних навантажень значного обсягу й інтенсивності [260]. При погіршеному синтезі NO виникає погана переносимість фізичних навантажень [467]. Харчові добавки, що збільшують рівень  $[NO_2^-]$  у плазмі крові, зменшують кисневу вартість роботи при виконанні вправ субмаксимальної потужності [464]. Численні дослідження показали, що короткотривале вживання таких добавок покращує ефективність м'язової роботи [260, 268]. Рівень  $NO_2$  у плазмі крові вважається одним з корелятивів толерантності до фізичних навантажень у здорових людей [340, 583]. У тренуваних спортсменів при вживанні таких харчових добавок покращується фізична працездатність [463]. Для осіб, які систематично виконують м'язову роботу, характерний більш високий рівень синтезу оксиду азоту [41]. При скороченні кістякових м'язів рівень NO може зростати від 50 до 200%. Зростає кількість доказів, які підтверджують модулюючий ефект участі NO у споживанні вуглеводів та кисню у кістякових м'язах людини [507, 711]. Місцеве введення інгібітору NO синтази протягом фізичних вправ послаблює збільшення у кістякових м'язах споживання глюкози без змін кров'яного потоку [507].

Існують чіткі докази, що NO збільшує мітохондріальний біогенез у нескоротливих клітинах, а також впливає на базальний мітохондріальний біогенез у кістяковій м'язовій тканині, але не бере участі у збільшенні мітохондріального біогенезу у відповідь на фізичні вправи [507, 691, 692]. Активність NO-синтази під час фізичних вправ збільшується у кістякових м'язах [598]. Оксид азоту сприяє активізації початкових стадій приєднання кисню, більш швидкій його оксигенації, але при збільшенні парціального тиску кисню призводить до зниження споріднення гемоглобіну до кисню, що сприятливо впливає на віддачу кисню гемоглобіном периферичним тканинам [5]. Більше досліджена роль NO у формуванні відповіді організму на гіпоксію. Як гостра [60], так і хронічна гіпоксія [132] викликають збільшення стабільних метаболітів NO у крові людей.

Активацію синтезу монооксиду азоту у високогір'ї вважають одним з перших механізмів адаптації серцево-судинної системи до гіпоксії, що дозволяє задовольняти кисневий запит при зниженні парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі.

Його синтез каталізується ферментом ендотеліальною NO – синтазою (eNOS). З трьох ізоформ ферменту NO-синтази, що каталізує синтез NO, тільки нейрональна та ендотеліальна індукуються м'язовою діяльністю. Активність NO-синтази під час фізичних вправ збільшується у кістякових м'язах [598]. Як eNOS, так і nNOS експресуються у волокнах кістякової м'язової тканини з переважанням eNOS в оксидативних волокнах, тоді як nNOS – більше у гліколітичних волокнах [466, 425, 453, 441]. Введення неспецифічного NOS інгібітора призводить до зниження базального мітохондріального біогенезу у кістякових м'язах після фізичних навантажень [691]. Також спостерігається зменшення базального мітохондріального біогенезу у кістякових м'язах eNOS нокаутних мишей [471].

Ген *eNOS* розміщений на хромосомі 7q35–36 і складається з 26 екзонів та 25 інтронів. Загальна кількість пар нуклеотидів близько 21 тис. Генетичні варіанти цього гена пов'язують з розвитком діабету, оскільки можуть впливати на енергетичні витрати, пов'язані з утилізацією глюкози [373].



Серед 713-ти алельних варіантів цього гена виділено три варіанти поліморфізму, що найчастіше зустрічаються у хворих на серцево-судинні захворювання, і вважаються вагомими факторами ризику останніх [741]. Це трансверсія  $T^{-786} \rightarrow C$  у промоторі гена *eNOS*, трансверсія  $G^{894} \rightarrow T$  у 7-му екзоні, що призводить до заміни глутаміну на аспарагін у 298 положенні білка eNOS та тандемні повтори варіабельної кількості 4-го інтрону (4b/4a).

Поліморфізм 4-го інтрону представлений 2 алелями: «b», в якому є 5 повторних фрагментів з 27 п.о., і «a», в якому тільки 4 таких повтори.

Встановлено, що b алель асоційована зі статусом елітних спортсменів у видах спорту з переважним проявом витривалості [714].

Найважливіше значення у патогенетичних механізмах серцево-судинних захворювань серед всіх поліморфізмів гена *eNOS* має алельний поліморфізм промотору цього гена. У експерименті було показано, що наявність алеля C у положенні (– 786) промотору гена *eNOS* призводить до зниження його активності, а недостатня кількість *eNOS*, яка при цьому виникає, є причиною зменшення синтезу і вивільнення оксиду азоту і дисфункції ендотелію. Інтенсивність експресії гена ендотеліальної NO-синтази на 35% менше при C/C-генотипі промотору, ніж при T/T варіанті, а активність продукції NO тромбоцитами людей з C/C варіантом промотору в 2,1 рази менша, ніж при T/T-генотипі [66].

За результатами чеських дослідників T/C та C/C генотипи спричиняють підвищений рівень як систолічного, так і діастолічного тиску [437].

Встановлено, що у хворих на гіпертензію генотип –786 CC сприяє нечутливості до методів звичайної терапії, що детерміновано на ендотеліальному рівні [324]. T/C поліморфізм може коригувати ефект тренування на ендотеліальну дисфункцію [354]. Адаптація до фізичних навантажень призводить до посилення вазоділятації у відповідь на фізичні вправи у осіб з T/T-генотипом [437]. Жінки з генотипом T/T у постменопаузальному періоді демонстрували значне зменшення рівня холестеролу у плазмі у відповідь на 8-тижневе тренування [356].

У дослідженнях, проведених згідно з програмою «Генатлет», було вивчено поширеність серед елітних спортсменів, які займаються видами спорту на витривалість, 3-х поліморфізмів даного гена. Встановлено, що не було відмінностей між контрольною групою, та групою елітних спортсменів у частоті зустрічі алельних варіантів Glu<sub>298</sub>→Asp поліморфізму 7 екзону та 27 bp повторів у інтроні 4, але було виявлено, що серед елітних спортсменів більше носіїв 164 bp алеля [714].

#### **1.2.2.2. Поліморфізм гена ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE).**

Ген *ACE* кодує синтез ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE – angiotensin– converting enzyme). Цей фермент є одним з основних у ренін-ангіотензиновій та калікреїн-кініновій системах, відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску [97, 520]. Під впливом ACE відбувається утворення ангіотензину II, найсильнішої з відомих судинозвужувальної речовини. ACE, що представляє собою ендопептидазу, локалізований на мембранах різних клітин і відщеплює від ангіотензину I кінцевий пептид, перетворюючи його у ангіотензин II. Вважається, що надлишкова активізація ренін-ангіотензинової системи є провідним фактором розвитку гіпертонічної хвороби і гіпертрофії серця, а також, опосередковано, призводить до зниження синтезу азоту. Крім того, ангіотензин II є фактором росту, що посилює процеси синтезу структурних білків у клітинах міокарду і кістякових м'язів, що може призводити до їх гіпертрофії.

Ген *ACE* (ген ангіотензинперетворюючого фермента) картований у хромосомі 17q23. На сьогодні відомо більш як 1321 поліморфізмів цього гена, але основним, що визначає схильність до різних видів фізичної активності, є I/D поліморфізм (відсутність або присутність (делеція/вставка) 287 п.о. у 16 інтроні гена) [737]. Цей поліморфізм не є структурним, але впливає на ступінь експресії даного гена. Це підтверджується дослідженнями, у яких було показано, що у осіб з D/D генотипом визначається максимальний рівень АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), у людей з I/I-генотипом рівень АПФ вдвічі нижчий, а у гетерозигот рівень фермента крові проміжний [708].

Молекулярні механізми гіпертрофії серця у відповідь на фізичні навантаження все ще не відомі. При вивченні експресії 3800 генів у тканині лівого шлуночка у відповідь на 8-тижневе тренування у щурів було встановлено підвищення експресії 33 генів і пониження експресії 42 генів. Зміна експресії *ACE* у цьому експерименті знайдена не була [427]. Враховуючи ці дані і відсутність змін активності АПФ у крові під впливом фізичних навантажень, можна вважати, що фермент не бере участь у процесах гіпертрофії, але поліморфізм гена може бути передумовою для її розвитку.

Цей ген був першим поліморфним маркером, для якого показана асоціація з відмінностями у метаболізмі кістякових м'язів при силовому тренуванні [518]. При вивченні асоціації *ACE* з типом м'язових волокон встановлено, що особи з генотипом I/I мали значно більший відсоток повільно скоротливих волокон I типу і менше швидко скоротливих волокон IIb типу, ніж особи з генотипом D/D, у яких відсоткове співвідношення волокон було однаковим [734].

Встановлена асоціація поліморфізму *ACE* зі стійкістю кістякових м'язів до втоми. Якщо до 10-тижневого тренування тривалість виконання фізичної вправи не залежала від генотипу, то після нього вірогідно збільшилась у осіб, які мають генотип I/I та I/ D, і практично не змінилась у осіб з D/D генотипом [519].

У ряді випадків переконливо показано зв'язок поліморфізму гена *ACE* з фізичною працездатністю. Встановлено, що носії генотипу I/I мають передумови для виконання тривалої фізичної роботи, їх м'язова витривалість істотно вища, ніж у інших людей, і адаптація до фізичних тренувань не супроводжується значними структурними змінами у метаболізмі серця. У них практично відсутня гіпертрофія серцевого м'яза [517].

Носії іншого гомозиготного генотипу D/D, навпаки, мають меншу схильність до фізичних навантажень на витривалість, і їх адаптація у процесі систематичних тренувань супроводжується чітко вираженою гіпертрофією лівого шлуночка серця. Особи цієї групи більшою мірою схильні до фізичних навантажень переважно швидко-силового характеру. Представники

гетерозиготного генотипу I/D займають проміжне положення, але у них чітко виявляється схильність до помірної гіпертрофії серцевого м'яза [715].

Встановлена залежність загальної витривалості від поліморфізму гена ACE [49].

Дослідження біоенергетичних показників фізичної працездатності дозволили встановити, що у спортсменів з D/D генотипом більш ефективно активізується гліколітичний ресинтез АТФ при адаптації до роботи в анаеробних умовах. А I алель гена *ACE* дає перевагу в розвитку аеробного ресинтезу АТФ не тільки у видах спорту з переважанням аеробного енергозабезпечення, але й у видах спорту з анаеробно-аеробним і перемінними типами енергозабезпечення [53].

Вкорочений варіант гена ангіотензинперетворюючого ферменту (*ACE*) також асоційований з ожирінням [131]. Крім того, встановлено, що чоловіки, гомозиготні за I алелем ACE, мають тенденцію до макросомії з підвищеними функціональними показниками.

Деякі автори наголошують, що генотип гена *ACE* є єдиним фактором, що детермінує спортивний фенотип [571]. Незважаючи на широко прийняте серед спеціалістів зі спортивної генетики положення, що D-алель є сприятливим для швидко-силових видів спорту, існують роботи, які свідчать, що не завжди частота D-алеля переважає у групах спортсменів швидко-силових видах спорту. Так, у роботі південнокорейських дослідників було встановлено, що частота D/D- генотипу зі зростанням рівня кваліфікації спортсменів зменшується. Так, у контрольній групі вони встановили частоту 17,2%, у спортсменів середнього рівня кваліфікації 10%, а у висококваліфікованих спортсменів – 5,5% [448]. Частота D-алеля також знижувалась зі зростанням кваліфікації спортсменів. Можливо мають місце етнічні особливості поширення цього поліморфізму.

Інформативність I/D поліморфізму гена *ACE* в аналізі схильності до розвитку фізичних якостей підвищується при його одночасній детекції з поліморфізмами генів *UCP2* та *UCP3*. Встановлено, що у регуляції експресії гена

*ACE* беруть участь мітохондріальні, що роз'єднують білки 2 та 3. С-алель поліморфізму *UCP3*– 55 поліморфізму та І- алель *UCP2* сприяють вищому рівню експресії гена *ACE* [334].

**1.2.2.3. Поліморфізми гена  $\alpha$ -актиніну-3 (*ACTN3*).**  $\alpha$ -актиніни – це родина актинзв'язуючих білків, які знайдені у різноманітних організмах. У людини існує 4 гени, що кодують  $\alpha$ -актиніни (*ACTN1* – *ACTN4*)[ 264].

Ген *ACTN3* ( $\alpha$ -актинін-3) кодує білок, що забезпечує швидке скорочення м'язових волокон. Ген  $\alpha$ -актиніна-3 – *ACTN3* знаходиться на довгому плечі 11-ї хромосоми (11q13– q14) та містить 16935 баз [737].

Відомо, що у кістякових м'язах існує дві ізоформи білка  $\alpha$ -актиніна: ізоформа  $\alpha$ -актинін-2 (*ACTN2*) і ізоформа  $\alpha$ -актинін-3 (*ACTN3*). Всі м'язові волокна містять  $\alpha$ -актинін-2, тоді як  $\alpha$ -актинін-3 локалізований тільки у швидко-скоротливих кістякових волокнах [515]. У кістяковому м'язі  $\alpha$ -актинін-2 і 3 відносяться до головних компонентів Z-дисків, де вони зв'язують тонкі актинові філаменти [493]. Ці білки виконують статичну функцію в організації тонких філаментів і взаємодіють між саркомерним цитоскелетом і саркоплазмою, забезпечуючи впорядкування масиву міофібрил. Ізоформи  $\alpha$ -актинінів у кістякових м'язах, крім статичної, виконують і регуляторну функцію, беручи участь у регуляції диференціації і скороченні міофібрил [515]. Дефіцит  $\alpha$ -актиніну-3 у швидкоскоротливих м'язових волокнах може знижувати швидкісно-силові показники фізичної працездатності людини. Причиною такої недостатності *ACTN3* у людини є однонуклеотидна заміна цитозина на тиміну у 16-му екзоні (rs1815739). У результаті цього кодон, що кодує амінокислоту аргінін 577 положенні, перетворюється у стоп-кодон, і синтез поліпептидного ланцюга білка  $\alpha$ -актиніну-3 зупиняється.

Наявність поліморфізму у гені *ACTN3* дозволяє виявити три генотипи: RR гомозиготи за нормальним алелем, RX гетерозиготи, XX гомозиготи за мутантним алелем. Біля 16% світової популяції гомозиготні за X-алелем і не містять білок  $\alpha$ -актинін-3 у м'язах. Проте патології м'язів у таких людей не

спостерігаються, тому що  $\alpha$ -актинін-2 компенсує його відсутність у Z-дисках швидкоскоротливих м'язових волокон. Разом з тим присутність 577R алеля, що свідчить про присутність у кістякових м'язах  $\alpha$ -актиніну-3, дає перевагу індивідуумам у прояві швидкісно-силових фізичних якостей. Даний факт дозволяє говорити, що R-алель відноситься до групи алелей швидкості/сили [92– 94, 486, 494, 718].

Хоча передчасний стоп-кодон у в гені *ACTN3* призводить до дефіциту білка  $\alpha$ -актиніну XX генотип є достатньо поширеним серед людей і спричиняє зменшення сили, м'язової маси, зменшення діаметру швидких м'язових волокон, але збільшення метаболічної ефективності кістякових м'язів. Шляхом нокауту цього гена у мишей було показано його вплив на метаболічні процеси у кістякових м'язових волокнах, хоча у інших роботах не було встановлено такої залежності [494, 685]. Існує гіпотеза, що дефіцит  $\alpha$ -актиніну спричиняє зсув механізмів енергопродукції у сторону оксидативного шляху, яка підтверджується тим, що XX генотип зменшує активність глікогенфосфорилази [494, 573]. У мишей з нокаутним геном *ACTN3* спостерігається підвищення кількості мітохондріальних ферментів (NADH-тетразоліум редуктази, сукцинат дегідрогенази, цитохром с, оксидази) та їх активності [495, 266]. Існують докази, що поширення поліморфізму R577X є результатом позитивної селекції протягом еволюції людей. X-алель є результатом адаптації до навколишнього середовища з бідними ресурсами, де ефективність м'язової діяльності відіграє важливу роль. Встановлено, що 577XX-генотип пов'язаний з глобальним широтним градієнтом [374]. Широта та середньорічна температура впливають на частоту зустрічі цього генотипу.

**1.2.2.4. Поліморфізми генів, що впливають на енергетичний обмін та метаболізм.** Інтенсивність метаболізму, наявність надлишкової маси тіла на 77% визначаються генетично, і лише на 23% залежать від факторів навколишнього середовища [164]. Доведено суттєвий вплив на конституційні ознаки та композиційний склад тіла генів *PGC1A* (1-альфа-коактиватор гамма-рецептора,

що активується проліфераторами пероксисом), *PPARA* (ген альфа-рецептора, який активується проліфераторами пероксисом), *UCP2* (ген роз'єднуючого білка 2) і *UCP3* (ген роз'єднуючого білка 3) та багатьох інших [19].

Встановлено зв'язок між наявністю надлишкової маси тіла і мутаціями у наступних генах: *MC4R* (SNP rs12970134, розміщена поряд з геном *MC4R* (ген рецептору меланокортину, яка бере участь у регуляції апетиту і витрачанні енергії) та *FTO* (fat mass and obesity associated) [80].

Вкорочений варіант гена *ACE* також асоційований з ожирінням [49]. Крім того, встановлено, що чоловіки-гомозиготи за I-алелем *ACE* мають тенденцію до макросомії з підвищеними функціональними показниками [131].

Аналіз геному 90 тисяч людей дозволив зробити висновки, що шість варіантів генів *TMEM18* (трансмембранного протеїну 18), *KCTD15* (potassium channel tetramerisation domain containing 15), *GNPDA2* (глюкозамін-6-фосфат дезамінази 2), *SH2B1* (SH2B adaptor protein 1), *MTCH2* (mitochondrial carrier homolog 2), *NEGR1* (регулятор росту нейронів 1 (neuronal growth regulator 1) асоціюються зі збільшенням індексу маси тіла (більшість з них беруть участь у регуляції харчової поведінки) [167].

Повногеномне сканування ДНК 1380 дітей і дорослих європейців з важким ожирінням показало, що ризик важкого ожиріння пов'язаний з мутаціями в 3-х генах: одна локалізується поблизу гена *PTER* (phosphotriesterase related) (його функція досі не відома), гена *NPC1* (Niemann – Pick disease, type C1) і гена *MAF* (V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog), який контролює продукцію гормонів інсуліну і глюкагону [123].

Результати досліджень, проведених на щурах з ожирінням, вказують, що адаптація кістякових м'язів до хронічних фізичних навантажень (8-ми тижневе тренування) виявляється не тільки у підвищенні експресії білків, що відповідають за обмін глюкози (*GLUT4* (інсулін зв'язаний транспортер глюкози), *MEF2C* (myocyte enhancer factor 2C)), але й білків, що впливають на окислення жирних

кислот (*PPARD*, *PGC-1 $\alpha$* ), хоча експресія білка UCP3 при цьому зменшувалася [174].

**Функції генів PPAR.** Метаболізм ліпідів, що є найбільш енергоємними джерелами АТФ для клітин організму, залежить від експресії мережі генів, що контролюють анаболічні та катаболічні шляхи. Транскрипція цих генів здійснюється, зокрема, за участю групи ядерних рецепторів PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) [116, 430]. Це – транскрипційні фактори, агоністами яких є фактори ліпідної природи. Виділяють 3 ізотипи цих рецепторів: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ , PPAR $\gamma$ , що відрізняються за рівнем експресії в різних тканинах та функціональним значенням. Порушення функціонування PPAR – опосередкованих шляхів, спостерігається при ожирінні, цукровому діабеті II типу, серцево-судинній та онкологічній патології [1, 30, 461]. Останнім часом з'являються наукові роботи, які пов'язують ці рецептори з процесами адаптації до інтенсивної м'язової роботи. Крім того, транскрипційна активність ядерних рецепторів, що контролюють мережі метаболічних генів, залежить від включення коактиваторів і корепресорів. До них належить такий потужний коактиватор, як PPARGC1B.

**Ген  $\alpha$ -рецептора, що активується проліфераторами пероксисом (*PPARA*)** кодує синтез білка  $\alpha$ -рецептора (PPAR $\alpha$ ), який є транскрипційним фактором, що активує експресію декількох десятків генів, які беруть участь у ліпідному, вуглеводному, енергетичному обмінах, контролюють масу тіла та запалення судин. PPAR $\alpha$  експресується у серцевому та кістякових м'язах, жировій тканині, печінці [251, 284].

Встановлено, що рівень експресії PPAR $\alpha$  є вищим у повільноскоротливих м'язових волокнах, а тренування на витривалість призводять до збільшення окислювального потенціалу скелетних м'язів шляхом PPAR $\alpha$  регуляції генної експресії [423, 612, 431].

PPAR $\alpha$  регулює експресію генів, які кодують важливі м'язові ферменти, залучені до окислення жирних кислот [251, 640]. Існує ряд даних, які



підтверджують важливу роль *PPARα* у адаптаційних процесах у відповідь на тренування з переважним розвитком витривалості [13, 323].

Ген *PPARA* локалізований на 22 хромосомі (22q13.31), складається з 93,230 баз і містить за даними бази NCBI 2493 SNP (однонуклеотидні поліморфізми).

Найбільш вивченим поліморфізмом цього гена є заміна нуклеотида G на C в 2528 положенні 7-го інтрону (rs 4253778,  $G^{2528} \rightarrow C$ ).

Частота мінорного алеля C в європейській популяції за даними NCBI складає від 0,195 до 0,212, тоді як у афро-американській популяції вона значно вища (від 0,625 до 0,833), а у азіатській значно менша (0%).

$G^{2528} \rightarrow C$  поліморфізм 7-го інтрону гена *PPARA* пов'язаний з переважанням метаболізму жирних кислот або глюкози. У носіїв G-алеля окислення жирних кислот у клітинах печінки, міокарду, кістякових м'язах та інших органах відбувається інтенсивніше, ніж у носіїв C-алеля [371]. Недостатність окислення жирних кислот у останніх компенсується підвищенням утилізації глюкози. Тому алель G відноситься до алелів витривалості, а C-алель до алелів швидкості-сили. Кореляційний аналіз  $G^{2528} \rightarrow C$  поліморфізму гена *PPARA* з даними ехокардіографічного обстеження спортсменів показав асоціацію алеля *PPARA* C з ризиком розвитку гіпертрофії міокарду лівого шлуночка. Встановлена асоціація *PPARA* G-алеля з переважанням повільних м'язових волокон [13, 431].

Встановлено, що не існує вірогідних відмінностей у розподілі генотипів за A/C поліморфізмом I інтрону гена *PPARA* між спортсменами-спринтерами, спортсменами, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість, та контрольною групою [358]. Тому вказаний поліморфізм не може бути маркером спадкової схильності до різних видів спорту.

**Ген δ-рецептора, що активується проліфераторами пероксисом (*PPARD*).** +294T/C поліморфізм 4-го екзону гена *PPARD* асоційований з проявами підвищеної експресії гена. Носії C-алеля мають більш високий потенціал окислення жирних кислот, а отже C-алель відносять до алелей витривалості. Кореляційний аналіз поліморфізмів генів *PPARA*, *PPARD* з даними

ехокардіографічного обстеження спортсменів показав асоціацію *PPARA* C і *PPARD* C-алелів з ризиком розвитку гіпертрофії міокарду лівого шлуночка. Встановлена асоціація *PPARA* G-алеля з переважанням повільних м'язових волокон, а *PPARD* T-алелем – з переважанням швидких м'язових волокон у *m. vastus lateralis* [13].

**Ген  $\gamma$ -рецептора, що активується проліфераторами пероксисом (*PPARG*).** Білковий продукт, що кодується цим геном, – рецепторний білок  $\gamma$  - рецептора, що активує проліферацію пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 (*PPARG2*)). Це внутрішньоклітинний фактор, що відіграє роль у адипогенезі, глюкозному та жировому гомеостазі. Функції цього транскрипційного фактору полягають у регуляції генів, пов'язаних з акумуляцією жиру, диференціюванням адипоцитів і міобластів, а також з чутливістю до інсуліну [626, 655]. *PPAR $\gamma$*  експресується, головним чином, у жировій тканині [647, 648], меншою мірою, в інших типах клітин, таких як макрофаги, гладенькі м'язові волокна, ендотеліальні клітини, серцеві міоцити [265, 428, 501, 659].

У результаті аналізу генних мереж регуляції внутрішньоклітинного рівня холестерину у гепатоцитах і ліпідного метаболізму в адипоцитах показано, що фактор *PPAR $\gamma$*  відноситься до ключових регуляторів експресії генів ліпідного метаболізму [116]. До генів, які регулюються фактором *PPAR $\gamma$* , належать: 1) гени білків, що здійснюють транспорт жирних кислот; 2) гени білків, регуляторів експресії і дозрівання транскрипційного фактора *SREBP-1c*; 3) ген ферменту *PERCK-C*. Велика кількість наукових робіт, що з'явилася недавно, свідчить про інтерес до *PPAR $\gamma$*  як до регулятора функцій кардіореспіраторної системи [590, 665].

Ген *PPARG*, локалізований у 3 хромосомі (3p25) в результаті альтернативного сплайсингу, може мати 4 транскрипти: *PPAR $\gamma$ 1*, *PPAR $\gamma$ 2*, *PPAR $\gamma$ 3* и *PPAR $\gamma$ 4*, які знаходяться більшою мірою в жировій, ніж в м'язовій тканині. Відомо 4 однонуклеотидних поліморфізми у кодуючій області, що призводить до змін функціональних характеристик білка, оскільки поліморфними

виявляються важливі позиції на сайті фосфоліювання білку і ліганд-зв'язуючому домені.

Встановлено асоціації поліморфізмів цього гена з різними метаболічними порушеннями. Зокрема, найчастіше проводять аналіз Pro<sub>12</sub>→Ala, C<sup>1431</sup>→T, C<sup>2821</sup>→T поліморфізмів та недавно виявленого A<sup>-2819</sup>→G поліморфізму [321, 526].

Нещодавно було встановлено асоціацію поліморфізмів даного гена з мінеральною щільністю кісткової тканини, ризиком розвитку остеопорозу та ймовірністю переломів кісток [410].

Найбільш вивченим поліморфізмом гена *PPARG* є Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізм, що представляє собою заміну цитозину на гуанін у 34 положенні екзону 2 (при цьому відбувається заміна проліну на аланін у положенні 12 ізоформи білка PPAR $\gamma$ 2) (rs1801282). Виокремлено наступні генотипи: Pro/Pro – гомозиготи за нормальним алелем, Pro/Ala – гетерозиготи, Ala/Ala – гомозиготи за рідкісним алелем. Експериментальні дані свідчать про зниження здатності фактора PPAR $\gamma$ 2 при заміні проліну на аланін зв'язуватися з промоторами генів, які він активує [327, 505].

Знижена активність PPAR $\gamma$ 2, що асоціюється з носійством Ala-алеля, призводить до підвищення чутливості до інсуліну і збільшення утилізації глюкози [476, 477]. На цій підставі Ala-алель прийнято вважати протективною стосовно розвитку цукрового діабета II типу.

Заміна Pro > Ala у позиції 12 помірно знижує функцію рецептора, тому поліморфізм Pro<sub>12</sub>→Ala є показником зниження ризику розвитку цукрового діабету II типу, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності й атеросклерозу [477, 635, 655, 681].

Вважають, що чутливість тканин до інсуліну у осіб з Ala-алелем пов'язана з менш активним ліполізом у жировій тканині і гліколізу у печінці, що призводить до зниження вільних жирних кислот і активації їх споживання м'язовою тканиною.

Мета-аналіз за даними 30 досліджень із загальною вибіркою 19136 осіб встановив, що носії Ala-алеля мають більший індекс маси тіла, ніж Pro/Pro гомозиготи [504]. На підставі цих даних вважають, що носії *PPARG* Ala-алеля більше схильні до швидкісно-силових видів спорту порівняно з носіями Pro-алеля, оскільки їх м'язи більшою мірою утилізують глюкозу, а також у них підвищена чутливість до інсуліну. Як відомо, інсулін володіє анаболічною дією на кістякові м'язи і покращує силові показники.

Кореляція Pro12Ala поліморфізму з площею поперечного перерізу (ППП) м'язових волокон дозволила встановити, що Ala-алель асоціюється зі збільшенням об'єму як повільних, так і швидких м'язових волокон [13].

Клінічні дані, що свідчать про асоціацію *PPARG* Ala-алеля з підвищеною чутливістю до інсуліну, дозволяють говорити про посилення анаболічної дії інсуліну на м'язову тканину, а отже, носійство Ala-алеля може давати перевагу спринтерам і важкоатлетам. Ala-алель асоціюється з більшою ППП як повільних (значуще), так і швидких (на рівні тенденції) м'язових волокон. Механізм, що дозволяє розглядати Ala-алель як маркер підвищеної схильності до розвитку і прояву швидкісно-силових якостей, полягає у зменшенні транскрипційної активності Ala-алеля.

Дослідження Кім і співавторів [450] дозволили припустити, що носійство алеля Ala12 асоційовано зі збільшенням підшкірного і вісцерального жиру у корейських жінок з надлишковою масою тіла, але не виявлено значного впливу програми тривалістю один місяць на зниження маси тіла. Не встановлено асоціацій між поліморфізмом Pro<sub>12</sub>→Ala *PPARG2* гена і масою тіла у пацієнтів з ожирінням і діабетом II типу [651]. Обстеження 70-ти жінок постменопаузального віку, які страждають на ожиріння, показало, що шестимісячна гіпокалорійна дієта викликає однакове пониження маси як у носіїв Ala-алеля, так і у осіб що не мають його [541]. Проте повторний набір маси тіла був більш значущий у жінок з Ala12-алелем. Це було розцінено, як зниження у цих жінок рівня окислення жирів у відповідь на гіпокалорійну дієту. У інших дослідженнях, проведених на 108

обстежених протягом 4-х років, не спостерігалось ніяких значних відмінностей у зниженні маси тіла у носіїв та не носіїв цього алеля [242]. Таким чином, багатьма дослідниками доведено вплив даного поліморфізму на метаболічні процеси, що впливають на властивості м'язової тканини і на фізичні якості, що дозволяє розглядати його як генетичний маркер схильності до видів спорту, в яких змагальні вправи забезпечуються переважно анаеробними механізмами енергозабезпечення.

**Ген  $\beta$ -коактиватора *PPARGC1B*.** Ген *PGC1B* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 beta) – ген  $\beta$ -коактиватора  $\gamma$ -рецепторів, що активується проліферацією пероксисом. Він кодує білок (PGC1-beta), що активує транскрипційні фактори, рекрутовані у регуляцію жирового і вуглеводного обмінів, а також склад м'язових волокон.

Ген *PGC1B* людини локалізований на хромосомі 5 (5q33.1), регіоні, який пов'язаний з цукровим діабетом II типу і складається з 13 екзонів (розміром 78 kb) [508]. Експресується у серці, бурій жировій тканині, мозку та кістякових м'язах. Але не спостерігалось змін у експресії у відповідь на фізичні вправи.

У м'язах експресується переважно у швидких м'язових волокнах (у щурів та мишей у волокнах ІХ типу, що є окисними). У трансгенних мишей з понадекспресією цього гена відбулася тотальна трансформація м'язових волокон у волокна ІХ типу. Ці волокна прийнято вважати одночасно і швидкими і резистентними до втоми. У зв'язку з цим фізична працездатність експериментальних тварин збільшилась у кілька разів [254].

Підвищення експресії гена *PPARGC1B* призводить до зниження ризику розвитку ожиріння і цукрового діабету II типу, веде до збільшення кількості мітохондрій та споживання кисню [653; 508]. *PPARGC1B* відіграє важливу роль у сигнальному шляху естрогенового рецептора, як коактиватор ядерного рецептора. Він діє вибірково залежно від сполучення з лігандом, з альфа-ізоформою естрогенового рецептора для збільшення її транскрипційної активності.

Вважається регулятором ангиогенезу у кісткових м'язах [605]. Поширеність алеля G в європейській популяції – 86%. Виявлено 2335 SNP (за даними бази [genecards.org](http://genecards.org)), у функціональному відношенні вивчено тільки 5 поліморфізмів: Ala<sub>203</sub>→Pro (G/C rs 7732671), Val<sub>279</sub> →Ile, Arg<sub>292</sub>→Ser (C/A rs11959820), Pro<sub>388</sub>→Pro (G/A rs32577), Arg<sub>265</sub>→Gln.

Вважається, що поліморфізм Ala<sub>203</sub>→Pro впливає на патогенез ожиріння, при цьому мажорний алель 203Ala є фактором ризику розвитку порушень обміну речовин [249].

Експресія цього гена у хворих на цукровий діабет II типу та людей похилого віку знижена. У носіїв 203Ala молодого віку стимульований інсуліном неокислювальний метаболізм глюкози та гліколітичний потік були знижені порівняно з носіями 203Pro, але експресія цього гена у носіїв Ala/Ala генотипу похилого віку знижена порівняно з молодими особами. Встановлений факт дозволяє авторам вважати алель 203Pro проєктивним стосовно до вікових змін експресії даного гена у м'язовій тканині [479].

**Мітохондріальні гени.** Мітохондрія містить 16568 п.н. (mtDNA), що кодують від 13 до 70 субодиниць дихального ланцюга, який продукує АТФ. Поліморфізми mtDNA асоційовані з тривалістю життя, але відсутня їх асоціація з витривалістю у спортсменів [537, 538].

#### **1.2.2.5. Поліморфізми генів, що обумовлюють стійкість до гіпоксії.**

Одним з лімітуючих факторів прояву високої фізичної працездатності організму людини є киснева недостатність. Напружена м'язова діяльність під час тренувальних та змагальних навантажень у спорті майже завжди супроводжується гіпоксичними станами [117].

У процесі спортивної діяльності можуть виникати різні гіпоксичні стани: гіпоксія навантаження (в умовах, коли організм виконує граничну роботу субмаксимальної потужності); гіпоксична гіпоксія (коли робота виконується в умовах зниженого барометричного тиску); гіпоксія, яка виникає під час затримки дихання (апноє).

**Поліморфізм гена *HIF-1α* (фактор, що індукується гіпоксією).** Важливу роль у процесах адаптації організму до гіпоксії відіграє кисневочутливий протеїновий комплекс, що володіє транскрипційною активністю – гіпоксія-індуцибельний фактор ((hypoxia inducible factor — HIF). Цей фактор вперше був ідентифікований Грегом Семензою у 1992 р. як регулятор експресії еритропоєтину [632].

HIF-1α вважається ключовим транскрипційним фактором, який забезпечує регуляцію експресії низки генів, що контролюють синтез еритропоєтину, фактору росту судинного ендотелію, ферментів гліколізу, церулоплазміну, NO-синтази. Впливає на ангіогенез, енергетичний метаболізм, еритропоез, апоптоз, здійснює вазомоторний контроль [181, 186, 595, 634]. Тобто забезпечує адаптацію організму до гіпоксії, а також деяких екстремальних впливів. Встановлено, що HIF-1α активніше синтезується у швидких гліколітичних м'язових волокнах порівняно з повільними волокнами [569].

У нетренованих скелетних м'язах фізичне навантаження викликає підвищення експресії генів *HIF-1α* і *HIF-2α*. Одноразове фізичне навантаження призводить до підвищення рівня HIF-1α зразу ж після нього і підвищується протягом 6 годин [245]. Після тривалого тренування (4 тижні) цей ефект зникає і фізичне навантаження не підвищує експресію [491].

У нокаутних за HIF-1α мишей зменшуються або повністю відсутні зміни експресії генів, що викликані фізичними вправами, а також зміни активності гліколітичних ферментів. У той же час у цих тварин спостерігається збільшення активності мітохондріальних ферментів, що беруть участь у окисних процесах. Повторне виконання фізичних вправ збільшує м'язові пошкодження [502].

У дослідженнях показано, що одноразові фізичні вправи у людей призводили до стабілізації білкового комплексу HIF-1, але не здійснювали вплив на рівень HIF-1α mRNA. У цьому випадку відмінностей між типами волокон не спостерігалось. А після тривалих тренувань на витривалість активація HIF-1 комплексу у відповідь на одноразові фізичні навантаження зменшувалась [611].

HIF-1 бере участь у трансактивації ферменту піруватдегідрогенази кінази (PDK1), що призводить до збільшення утворення лактату, зменшення продукції (АФК) та пригнічення мітохондріальних функцій [449, 553].

Ген розміром 52,737 kb, локалізований на довгому плечі 14 хромосоми, – 14q21– q24, складається з 15 екзонів. За даними бази NCBI ген містить 717 SNP, але досліджено вплив на м'язову діяльність тільки 6 поліморфізмів [741, 737]. Але лише алельний поліморфізм, що полягає у заміні цитозина (C) на тимін (T) у 1744-му положенні гена здійснює значущий вплив на спортивну працездатність [336].

Ця мутація призводить до заміни проліна на серин у білку HIF-1 $\alpha$ . Встановлено, що залежно від поліморфізму цього гена змінюються кисневі режими організму [67, 148]. За даними одних авторів ця рідкісна заміна підвищує транскрипційну активність алеля гена, стабільність білка HIF-1 $\alpha$ , відповідно, збільшується стійкість клітин до гіпоксії [662], згідно з результатами інших, у носіїв Ser-алеля рівень мРНК нижчий, ніж у представників Pro/Pro генотипу [67].

Дисфункція HIF-1 $\alpha$  у гетерозиготних мишей (HIF-1 $\alpha$  (+/- )) здійснює значний ефект на регуляцію транскрипції у серці. В умовах гіпоксії у них зменшується кількість генів з підвищеним рівнем експресії [271].

У результаті проведення аналізу взаємозв'язку між поліморфізмом гена *HIF-1 $\alpha$*  і пвідсотковим співвідношенням м'язових волокон була виявлена асоціація *HIF-1 $\alpha$*  Ser-алеля з високим вмістом швидких м'язових волокон: носії Pro/Ser-генотипу в середньому мали більш високий відсоток швидких м'язових волокон порівняно з носіями Pro/Pro-генотипу [17]. У той же час існують дані, які стверджують, що в Антарктиці у зимників з C/T-генотипом *HIF-1 $\alpha$*  система кровообігу функціонувала з більшим напруженням, а при гіпоксії, яка виникає внаслідок тяжкої фізичної роботи, ефективність гемодинамічної ланки регуляції кисневих режимів організму була нижчою, ніж у зимівників з C/C-генотипом [134]. Хоча роль такого важливого фактору, як гіпоксія-індуцибельний фактор на адаптаційні процеси до фізичних навантажень, які супроводжуються



гіпоксичними станами, вивчається вже давно, але чіткої та однозначної думки про вплив поліморфізму гена даного білка на адаптацію організму до гіпоксії навантаження у дослідників немає. Більшість сучасних дослідників вважають 582Ser-алель цього гена алелем швидкості/сили [17, 313]. Інші дослідники дотримуються думки, що даний поліморфізм впливає на розвиток витривалості [336, 569].

У дослідженнях за програмою Генатлет встановлено, що Pro/Pro-генотип асоційований зі статусом елітних спортсменів, які займаються видами спорту на витривалість [336]. При вивченні показників газоаналізу у людей похилого віку було доведено, що Pro/Ser і Ser/Ser-генотипи призводять до значного зменшення змін  $\text{VO}_2\text{max}$  після тривалих тренувань [569].

**1.2.2.6. Поліморфізми генів, що обумовлюють властивості нервової системи та вищої нервової діяльності.** Індивідуальні психологічні та психофізіологічні особливості спортсмена обумовлюють його успішність у тому чи іншому виді спорту [163]. Важливою складовою спортивної успішності є психоемоційна адаптація спортсмена до стресових умов та збереження мотивації на всіх етапах спортивної діяльності. Комплекси психологічних та емоційних характеристик людини, що складають психотип успішного спортсмена, сприяють досягненням позитивних результатів у тому чи іншому виді спорту. Більшість проявів вищої нервової діяльності (психологічні, психофізіологічні, нейродинамічні показники) знаходяться під виразним генетичним контролем [96, 123]. Згідно з результатами психогенетичних досліджень, показники спадковості для рис темпераменту складають 30–60 %. Психологічні властивості, особливості темпераменту залежать від сумарного впливу або взаємодії багатьох генів. Пошук генів, поліморфізми яких можуть бути маркерами психофізіологічних особливостей спортсменів для відбору у той чи інший вид спорту, є одним з важливих завдань молекулярної генетики м'язової діяльності. Пошук маркерів заснований на існуванні взаємозв'язку між рисами темпераменту та певними біохімічними системами мозку[315].

Сучасні вчені відносять систему нейронів, які використовують в якості медіатора норадреналін, до таких, що впливають на мотиваційні аспекти поведінки, дофамінову – до систем, що впливають на потребу у підкріпленні, «нагороди», а серотонінову – до систем, що пов'язані з виникненням тривоги та агресії.

**Поліморфізми генів дофамінової системи.** Гени, що кодують білки дофамінової системи, є кандидатами для визначення психоемоційних характеристик спортсмена. Такими білками є рецептори дофаміна. У ЦНС знаходиться від 7 до 10 тисяч нейронів, що синтезують нейромедіатор дофамін [226]. Існує 5 основних підтипів рецепторів: D1, D2, D3, D4, D5. Ці рецептори належать до рецепторів метаботропного типу, тобто або підвищують (D1, D5), або знижують (D2, D3, D4) рівень цАМФ у клітинах[31].

**Рецептор D2** належить до ауторецепторів, які беруть участь у регуляції процесів синтезу і вивільнення дофаміну у позаклітинний простір. Стимуляція цих рецепторів призводить до гальмування передачі нервового імпульсу у симпатичних гангліях, зниження виділення дофаміна і норадреналіна з симпатичних закінчень.

У гені рецептора D2, який розміщений на 11 хромосомі (q23), знайдено кілька поліморфізмів, які можуть впливати на поведінку людей: Tag1A (локалізований у 3'-некодуючому регіоні, і полягає в заміні С на Т в 32806 положенні), Tag1B, Ser<sub>311</sub>Cys (заміна С на G у 311 кодоні 7-го екзону, що призводить до заміни амінокислоти Ser на Cys, зменшує спорідненість рецептора до дофаміну), NcoI (розміщений у 6 екзоні), – 241A/G, – 141C Ins/Del (локалізований у промоторному регіоні гена, C957T (локалізований у 7-му екзоні).

Найкраще вивчено поліморфізм Tag1A (точкова заміна (C<sup>32806</sup>→T, rs1800497) у сайті рестрикції фермента Tag1). Існують гіпотези, що ця заміна має регуляторний вплив на рівень експресії рецептора. Показано, що алель A1 асоційований зі зниженням рівня дофаміну в ЦНС, зі зниженням спорідненості рецепторів до дофаміну, зі зменшенням щільності дофамінових рецепторів

другого типу у стріатумі, який відповідає за регуляцію адаптивної поведінки [597, 667]. Носії A1-алеля володіють підвищеним рівнем вербальності та загальної креативності, підвищені показники за шкалою «пошуку новизни» та «наполегливості». Таким чином, поліморфізм Tag1 асоційований з такими важливими характеристиками, як залежність від нагороди, наполегливість, пошук новизни, які можуть посідати важливе місце у психологічному портреті успішного спортсмена [123]. Але існує і протилежна думка. Встановлено, що поліморфні маркери Tag1A і NcoI не призводять до змін амінокислотних послідовностей у молекулі білка рецептора D2 дофаміна [202]. Знайдена асоціація DRD2 з гострим алкогольним психозом та різними видами аддитивної поведінки може бути пов'язана з наявністю неврівноваженості у зчепленні вивчених локусів з якимось іншим локусом у межах даного гена, який має функціональну значущість і впливає на експресію гена [51].

Значення поліморфізмів генів дофамінової системи спортсменів зростає у зв'язку з тим, що дофамінергічна система мозку бере участь у регуляції рухів. Нігростріатна дофамінергічна система мозку регулює довільні рухи шляхом зниження тонуусу і підвищення скоротливості кістякових м'язів. Дофамінергічна регуляція тонуусу і скоротливості м'язів здійснюється на рівні нігростріальних синапсів шляхом впливу дофаміну на постсинаптичні дофамінові D1, D2 рецептори. D1 рецептори чутливі до низьких концентрацій дофаміну, а D2 – до високих [195]. Останні дослідження доводять, що активація D2 рецепторів пов'язана з активністю білих м'язових волокон і асоціюється зі скороченням м'язів. Активація D1 рецепторів регулює стан червоних (повільноскоротливих) м'язових волокон і м'язовий тонус [119].

**Поліморфізми генів серотонінової системи.** Фізичні навантаження супроводжуються не тільки м'язовою (фізичною), але й центральною (нервово-психічною) втомою. Одним з механізмів розвитку центральної втоми при навантаженнях є підвищення рівня серотоніну у головному мозку.

Ключовими генами серотонінової системи, що можуть бути генами-кандидатами для відбору у спорт, є такі: ген, що кодує білок, який бере участь у синтезі серотоніна – триптофангідроксилазу 1 (*TPH1*) [195]; гени рецепторів серотоніну типу 1А (*5HT1A*) і 2А (*5HT2A*) [57, 613]; ген ферменту, що руйнує серотонін – моноамінооксидаза А (*MAOA*) [50, 409]; ген нейротрофічного фактора розвитку мозку, який відповідає за утворення, розвиток і функціонування синапсів (*BDNF*) [195], ген транспортеру серотоніну (*5HTT*) [195, 319, 380].

У дослідженнях генотипів білоруських спортсменів спостерігалася тенденція до зниження частоти зустрічі S-алеля L/S поліморфізму гена *5HTT* і збільшення частоти зустрічі L/L-генотипу серед чоловіків-спортсменів, що пояснюється відбором найбільш стійких до впливу стресових ситуацій індивідумів. Вірогідно підвищена частота зустрічі генотипу L/L серед чоловіків-спортсменів ігрових видів спорту порівняно з іншими групами спортсменів і контрольною групою [50].

#### **1.2.2.7. Поліморфізми генів сполучної тканини.**

**Гени, що впливають на властивості кісткової тканини.** Хоча систематичні фізичні навантаження у період росту організму супроводжуються зростанням сумарної маси кісткового матеріалу та підвищенням мінеральної щільності кісток, граничні фізичні навантаження, які часто використовуються у спорті, можуть призводити до дезінтеграції структури кісткової тканини і травматизму (табл. 1.3). Останні наукові дослідження стверджують, що закономірності адаптації кісткового метаболізму у спортсменів під впливом систематичних фізичних навантажень асоційовані з поліморфізмом генів кісткового метаболізму [155]. До таких генів належать ген рецептора вітаміна Д (*VDR*); ген рецептора кальцитоніна (*CALCR*); ген колагена I типу (*COL1A1*). Вони визначають «генетичний ризик» високої втрати кісткової маси при підвищених фізичних навантаженнях.

Генетичні фактори відіграють роль у розвитку стресових переломів. Ризик виникнення стресового перелому шийки стегна в 3 рази вищий у осіб з відсутністю С-алеля гена *CTR* (rs1801197) та С-А гаплотипа гена *VDR* [456].

Таблиця 1.3.

**Гени-кандидати, поліморфізми яких впливають на стан сполучної  
тканини людини і асоційовані з рівнем фізичної працездатності**

№	Ген	Назва гена	Локалізація	Поліморфізм	Значення продукта гена
1	<i>MMP2</i>	ген металопротеїнази-2	16q13–q21	C <sup>-1306</sup> T (rs243865)	Участь у деструкції колагена IV типу
2	<i>MMP9</i>	ген металопротеїнази-9	20q11.2–q13.1	R279Q; 1562 C/T	Участь в деструкції колагена IV і V типу
2	<i>ELN</i>	ген еластина	7q11.1–21.3	Gly <sub>422</sub> Ser	Структурний білок сполучної тканини судин
3	<i>VDR</i>	ген рецептора вітаміна Д	12q13.11	T/t	Ядерний рецептор для вітаміна Д3
4	<i>CALCR</i>	ген рецептора кальцитоніна	7q21.3	T/C	Рецептор для кальцитоніна
5	<i>COL1A1</i>	ген колагена I типу	17q21.31–q.22	S/S	Бере участь у синтезі α1 - ланцюгів колагена I типу
6	<i>COL5A1</i>	ген колагена V типу	9q34.2–q34.3	TC BstU1 RFLP (rs3196378) rs12722	Бере участь у синтезі α1 – ланцюгів колагена V типу
7	<i>COL12A1</i>	ген колагена XII типу	AA AluI RFLP	6q12–q13	Бере участь у синтезі α1 – ланцюгів колагена XII типу, локалізований у кістках, хрящах

Відомо, що наявність алеля ss за геном *COL1A1* у жінок у постменопаузі асоціюється зі швидкістю зниження мінеральної щільності кістки [497]. У більшості європейських досліджень у осіб з генотипом t/t за геном *VDR* спостерігалась більша втрата кісткової маси порівняно з носіями T/T-генотипу [733]. У носіїв TT-генотипу за геном *CALCR* виявлено найбільш низькі значення

мінеральної щільності кісток, тоді як генотип Т/С є протективним до втрат мінеральної щільності кісток [657].

**Гени, що беруть участь у синтезі колагена.** Провідна роль у підтримці структурної цілісності сполучної тканини людини належить колагенам – позаклітинним матриксним білкам. Колагенові волокна визначають пружність та еластичність міокарда під час систоли і діастоли, механічні властивості судин, відіграють домінуючу роль під час росту серця і формування його структур [250, 702].

Властивості сполучної тканини впливають на спортивну працездатність. Так, при системних дисплазіях сполучної тканини (СДСТ), у зв'язку зі слабкістю зв'язкового апарату, м'язової системи, зі схильністю до судинних дистоній, пролабуванням клапанів серця знижуються адаптаційні можливості організму до фізичних навантажень [62, 63].

Зараз відомо 40 колагенових генів та 9 генів, що кодують субодиниці ферментів, які беруть участь у посттрансляційних модифікаціях колагенових ланцюгів [54]. Встановлено, що поліморфізм генів, які кодують синтез  $\alpha$  – ланцюгів колагенів I, V, XII типів (*COL1A1*, *COL5A*, *COL12A1* відповідно), асоційовані з ризиком виникнення пошкоджень м'яких тканин опорно-рухового апарату. Зокрема Т/Т варіант гена *COL1A1*, СС BstU1 RFLP варіант *COL5A* гена зменшують ризик розвитку хронічної тендінопатії ахілового сухожилка та розриву передньої хрестоподібної зв'язки, навпаки АА Alu1 RFLP варіант гена *COL12A1* у жінок сприяють травмам опорно-рухового апарату [317, 563].

В обміні сполучнотканинного матриксу беруть участь матриксні металопротеїнази (ММР) – ферменти, що розщеплюють міжклітинний матрикс. Представники родини цинкових металопротеїназ, що налічує близько 20 ферментів – колагеназа IV типу, або желатиназа А і Б (ММР– 2 і ММР– 9) – специфічно гідролізують колаген базальних мембран (колаген IV типу) і тим самим забезпечують інвазію через базальні мембрани.

**ММР-2** (матриксна металопротеїназа 2) – фермент, що розщеплює один з найважливіших білків міжклітинного матриксу сполучної тканини – колаген IV типу – і тим самим відіграє важливу роль у процесі метаболізму сполучної тканини. У малих концентраціях він присутній у м'язовій тканині і бере участь як у деградації, так і в регенерації її сполучнотканинних компонентів.

Встановлено, що швидкий біг субмаксимальної потужності викликає підвищення експресії гена *ММР-2*. Цей вплив більше виражений у м'язових волокнах II типу, ніж у м'язових волокнах I типу [109]. В інших дослідженнях показано, що м'язова сила та розмір м'язів тісно корелюють з базовим рівнем експресії гена *ММР-2*. Зміни експресії цього гена після фізичного навантаження не мали зв'язку з приростом сили та розмірами м'язів. Особи з низьким базовим рівнем експресії цього гена виявляли меншу адаптацію до вправ, не дивлячись на зростання експресії гена у відповідь на тренування [331]. З усіх ММР лише ММР-2 експресується гладком'язовими клітинами ендотелію у стані спокою. Ген *ММР-2* знаходиться на 16 хромосомі 16q13– q21. Найчастіше вивчаються  $C^{-735} \rightarrow T$  і  $C^{-1306} \rightarrow T$  (C/T), 1307– CCACC– 1303 Spl (35)) поліморфізми цього гена.

**Поліморфізм гена еластину (*ELN*).** Важливим сполучнотканинним компонентом, що впливає на стан судин, є еластин. Це білок позаклітинного матриксу, що є важливим компонентом еластичних волокон у стінках артерій і визначає еластичні властивості великих судин. Деградація еластину викликає збільшення жорсткості судин, що веде до гіпертензії.

Ген еластину (*ELN*) локалізований на довгому плечі 7-ї хромосоми (7q11.1– 21.3). Описано кілька поліморфізмів цього гена: SNP rs41350445; SNP rs41500150 in exon 5; SNP rs2071307 in exon16, SNP rs34945509 in exon 20, SNP rs34208922 in 3'– untranslated region; мажорные нонсенс– мутации Y150X, Q442X, K176X в екзонах 9, 21, і 10 відповідно [509] Встановлено, що місенс-мутація  $G^{1355} \rightarrow A$  у 16 екзоні (rs 2071307) цього гена призводить до заміни амінокислоти серину на гліцин у 422 положенні білка (Ser<sub>422</sub>Gly) [674].

Поліморфізм *ELN* асоційований із жорсткістю еластичних артерій і збільшенням артеріального тиску. Доведено, що у осіб старше 50 років спостерігається асоціація А-алеля зі зменшенням розтяжності артерій еластичного типу, тоді як асоціація між розтяжністю артерій м'язового типу і А-алеля цілком відсутня. [406].

Частота мінорного алеля у європейців – 0,35-0,45, у афро-американців – 0,08-0,25, у японців – 0,15, у китайців – 0,14. Поліморфізм SNP rs34208922, що знаходиться у 3'– нетрансльованому регіоні, приводить до зменшення рівня транскрипції цього гена і асоційований з ризиком розвитку гіпертензії і швидкістю пульсової хвилі [330].

Миші з інактивованим геном еластина вмирають від обструктивної хвороби артерій. У гетерозиготних мишей (*ELN*+/- ) дегенеративна васкулярна хвороба не розвивається, але з народження спостерігається стійка гіпертензія і середній артеріальний тиск виявляється на 25– 30 мм рт.ст. вищим, ніж у тварин дикого типу [366].

**1.3. Зміни експресії генів при фізичних навантаженнях як маркер фізичного стану спортсмена.** Адаптація організму людини до систематичних фізичних навантажень залежить від багатьох факторів: генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших. Вона проявляється на різному рівні – геномному, транскриптомному, протеомному. Численні дослідження спадкової схильності до тих або інших видів фізичного навантаження і фізичної працездатності пов'язують як з індивідуальними особливостями геному, так і зі змінами експресії генів трансдукції, апоптозу, клітинного циклу, імунної системи [731]. Проте, найчастіше відмінності на рівні геному компенсуються іншими факторами, серед яких і ті, що беруть участь у посттранскрипційній регуляції геному. Тому протягом останніх двох десятиліть у практику спорту широко впроваджуються методи функціональної геноміки.

Джеймс Тиммонс з Великобританії вважає що, функціонально-генетичний підхід враховує вплив генів і середовища. Для цього він звертає увагу дослідників



на вивчення експресії генів. Вивчення ступеня активації генних мереж є інтегральним сигналом, який асоціюється з фізіологічною адаптацією. Функціональна геноміка дозволить отримувати максимальну ефективність від фізичних вправ [669].

Встановлено, що фізичні навантаження можуть змінювати експресію 573 генів у м'язах стегна людини [574]. Крім того, прояв аеробної витривалості пов'язаний не тільки з активністю генів, що експресуються у кістякових м'язах, але й у діафрагмі, міокарді, печінці, кровотворній системі, головному мозку.

У деяких дослідженнях було встановлено наявність стійкої експресії генів у спортсменів і добровольців у відповідь на тривалі фізичні навантаження аеробного і анаеробного характеру [602, 554].

У 2009 р. була виявлена стійка зміна експресії 250 генів [652]. У латеральній головці чотириголового м'язу стегна кваліфікованих спортсменів, які тренуються на витривалість і розвиток сили. Встановлено, що рівень експресії генів, що відповідають за мітохондріальний біогенез, окислення жирів і вуглеводів, позитивно корелює з показниками  $\text{VO}_2 \text{ max}$  у стаєрів, в той час як рівень експресії генів м'язових білків корелює з показниками сили у троеборців.

У 2010 р. колектив дослідників звітував про встановлення 800 генних транскриптів, що регулюються під впливом 6-ти тижневого тренування на витривалість у нетренованих людей [670]. Їх було названо як транскриптом, що реагує на тренування (TRT). Гени цього транскриптому у осіб, які виявляють високе покращення аеробної працездатності, та у осіб, які виявляють низьке покращення працездатності, регулюються по різному [447]. Ці результати можна використовувати у практиці спортивного контролю.

Рівень експресії генів, що беруть участь у мітохондріальних механізмах енергозабезпечення, таких як M35826(NADH дегідрогенази, субодиниці I), J01435 (мітохондріального цитохрому B), U68544 (пептидилпроліл ізомерази F) знижується після перелому. З віком дане зниження посилюється, чим дослідники пояснюють факт повільного зрощування кісток у старшому віці [510].

Дослідження ефекту 21 тижневого тренування на розвиток сили та витривалості на експресію генів антиоксидантних ферментів мононуклеарних клітин периферичної крові здорових нетренованих чоловіків середнього віку виявило, що рівень експресії цих генів змінюється. Силове тренування викликало стійке збільшення експресії генів каталази, глутатіонпероксидази, мітохондріальної супероксиддисмутази, тоді як тренування на витривалість підвищувало рівень експресії тільки мітохондріальної супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази. Але активність ферментів при цьому не змінилася, що свідчить про те, що двотижнєве тренування у попередньо нетренованих осіб не змінює рівня антиоксидантного захисту [378].

Аналіз mRNA крові 60 жінок, які ведуть сидячий спосіб життя з різних етнічних вибірок та протягом 12 тижнів займалися фізичними вправами, дозволив встановити гени, рівень експресії яких був різним, що спричиняло більше або менше покращення фізичного стану. Ідентифіковано 39 генів, активність яких у жінок з «високим» ступенем покращення фізичного стану та «низьким» відрізнялась. Ці гени належать до 6 різних метаболічних шляхів, включаючи окисну фосфорилізацію [575].

Встановлено, що інформативним показником реакції організму на фізичні навантаження є експресія інтерлейкінів. У плазмі крові чоловіків після зростаючого тесту на тредмілі до виснаження (110% індивідуального анаеробного порогу, тривалість  $\approx 28,5$  хв) рівень інтерлейкіну -6 (IL-6) зростав вірогідно, тоді як рівень інтерлейкіну-8 (IL-8) не демонстрував значних змін після навантаження [539]. Зміни рівня IL-6 не залежали від впливу RRR- $\alpha$ -токоферолу

Фізичні навантаження високої інтенсивності призводять до запуску каскадних процесів адаптації організму і збільшення експресії мРНК [196]. У спортсменів після фізичних навантажень високої інтенсивності спостерігається високий розкид значень експресії генів, що беруть участь у формуванні прекаталітичної сплайсоми, але у всіх спортсменів спостерігається тенденція до збільшення експресії даних генів, що досягала 50%. Повногеномне дослідження

експресії генів людини дозволило визначити гени, експресія яких змінилась після фізичного навантаження, і визначити групу регуляторів сплайсинга – DDX17, DDX46, HNRNPR, PRPF4B, SRPK2 – що беруть участь у розвитку клітинної відповіді організму на стрес. Збільшення швидкості сплайсингу може призводити до зниження негативних ефектів фізіологічного стресу і скорочувати час відновлення після навантаження.

Фізичні навантаження різного характеру зчиняють різний вплив на стан мітохондрій у м'язовій тканині. Тренування на розвиток витривалості призводять до збільшення об'єму мітохондрій на 50%, відбувається збільшення кількості внутрішньоклітинного вмісту ліпідів у міоцитах [421]. Силове тренування не змінює структури мітохондрій. Тривала гіпоксія призводить до зменшення рівня окисних процесів у м'язах і запускає тригерні реакції, що викликає репрограмування транскриптона м'язових клітин.

Тренування на витривалість викликає збільшення мітохондріальної щільності як у повільно- так і швидкоскоротливих м'язових волокнах, тоді як тренування на розвиток сили не змінює стану МХ. Тренування на витривалість збільшує фракцію субсарколемальних мітохондрій порівняно з інтерміофібрилярною фракцією [419, 422]. Високоінтенсивне інтервальне тренування протягом двох тижнів, що складалося з 8 – 12 повторних навантажень тривалістю 60 сек з періодом відпочинку 75 сек викликало, у чотириголовому м'язі стегна збільшення рівня мітохондріального транскрипційного фактора А (Tfam). Вміст ядерного білка  $\alpha$  – коактиватора  $\gamma$ - рецептора, що активує проліферацію пероксисом (PGC-1 $\alpha$ ), був на 25% вищим після тренування, але загальний вміст PGC-1 $\alpha$  не змінився. Вміст SIRT1 збільшився після тренування на 56%. Автори роблять висновок про участь Tfam, SIRT1, PGC-1 $\alpha$  у координації мітохондріальної адаптації у відповідь на високоінтенсивне навантаження у кістякових м'язах людини [481]

Експресія мітохондріальних білків ядерного і мітохондріального геному координується і включає ядерні транскрипційні фактори NRF-1 NRF-2 і Tfam.

Транскрипція генів, що кодують мітохондріальні білки, залучені у окислення, регулюється окремо від генів циклу Кребса і дихального ланцюга. Транскрипційні фактори AP-1 і PPAR $\alpha$ / $\gamma$  і протеїнкінази AMPK є сигнальними факторами, що перетворюють метаболічні та механічні фактори впливу тренування на витривалість у комплекс транскрипційної адаптації мітохондріальних білків [421].

До переліку генів, які активуються під впливом фізичних вправ, так званих «exercise-induced genes», занесено велику кількість генів, але результати попередніх досліджень повинні бути переоцінені, оскільки в більшості випадків порівнювали експресію цих генів до та після вправ, але без додаткової контрольної групи. Виявилося, що на ряд генів впливають фактори, не пов'язані з фізичними вправами (харчовий режим, травми і т.д.). Повторна перевірка виявила, що деякі гени дійсно індукуються фізичними вправами (наприклад, *PGC-1 $\alpha$* , *mFABP*). Інші гени, які раніше вважалися індукованими вправами, такі як *PDK4*, більше піддаються впливу харчового режиму (голодування, прийом їжі). Активність таких генів, як *MyoD*, *p21*, залежить від часу, а *HSP72* реагує на стресові стимули. Гени *GLUT4* та глікоген фосфорілази не змінювали свою активність у жодній ситуації [687]. У дослідженні з використання хлориду амонію було встановлено, що транскрипція генів, що регулюють мітохондріальний біогенез, викликана фізичними вправами, може змінюватися під впливом зсувів рН. Метаболічний ацидоз нівелює збільшення рівня mRNA *PGC-1 $\alpha$*  у ранній відновний період [345].

Високогірна гіпоксія викликає індукування регуляторів ангіогенезу (*EPO*, *VEGF*, and *IL-8*). Індукуються тільки при комбінації гіпоксичної гіпоксії (висота 2 та 4 тис. м над рівнем моря) з фізичними вправами низької інтенсивності (концентрація лактату 2 mmol·L<sup>-1</sup>), збільшуючи фізичну витривалість. Рівень IL-6 підвищується після фізичних вправ не залежно від висоти над рівнем моря [694].

Перепрограмування генної експресії є фундаментальним для адаптації кістякових м'язів у відповідь на тренування, спрямовані на розвиток витривалості. Проте дані про системні зміни експресії генів після 48-ми годин після фізичного

навантаження відсутні. Дослідження змін м'язового транскриптому протягом всього періоду відновлення більше ніж 48 годин після фізичного навантаження, що складало 2-годинний біг або їзду на велосипеді, виявило що зміни у часі в кістякових м'язах відображають взаємний вплив лейкоцитів з сигнальними шляхами, що залучені до гострої стресової реакції, відновлення та адаптивної відповіді на тривалі фізичні навантаження. Через 3 години після фізичного навантаження експресія 102 генів була підвищеною, включаючи гени, пов'язані з лейкоцитарною міграцією, активацією імунної системи та транскрипційних факторів, та активатора поперечносмугастих м'язів Rho сигнального шляху. Через 48 годин після навантаження експресія лише 19 генів була підвищеною, і тільки 2 гени, пов'язані з актин цитоскелетним ремоделюванням, були підвищено активними. Зміни експресії макрофаг специфічного гена CD68 у м'язовій тканині корелювали зі змінами рівня міоглобіна плазми. Через 96 годин після навантаження експресія 83 генів була підвищеною, з яких 80 були надмірно активними, включаючи гени протеолізу і взаємодії з екстрацелюлярним матриксом. Тобто через 96 годин спостерігався стійкий запальний процес і обширне ремоделювання зовнішньоклітинного матриксу[540].

Посттранскрипційна регуляція геному багато в чому залежить від кількісного та якісного складу мікроРНК.

МікроРНК, що контролюють експресію генів на посттранскрипційному рівні, пригнічують трансляцію або викликають деградацію мРНК великої кількості генів [282, 621].

Дослідження мікроРНК розпочалися відносно недавно, але вже показана важливість їх участі у підтримці нормальних функцій життєдіяльності організму. Дослідження опосередкованої мікроРНК регуляції експресії генів на модельних тваринах і культурах клітин людини показали, що регуляція експресії генів за допомогою мікроРНК відіграє ключову роль у диференціюванні клітин і ембріональному розвитку, у процесі гемопоезу, регуляції секреції інсуліну, функціонуванні нервової системи, у проліферації і диференціюванні міоцитів

Так, гени miR-1, miR-12, miR-133 впливають на розвиток міоцитів і функціонування серця у дорослому віці [728]; miR-1 и miR-133 регулюють експресію кількох транскрипційних факторів, важливих для розвитку м'язів [308]. У диференціюванні м'язової тканини важливу роль відіграють miR-1 і miR-206 [722]. Дослідження мікроРНК дозволили виявити деякі регуляторні механізми, що лежать в основі розвитку серця в нормі і патології [297, 310, 462, 480, 482, 645].

Але вплив посттранскрипційного сайлесингу генів, опосередкованого мікроРНК, на характер адаптаційних процесів провідних функціональних систем людини до інтенсивних фізичних навантажень практично не вивчався. У роботі з вивчення рівня miR-1, miR-133a, miR-133b і miR-206 в біоптатах *vastus lateralis* у 10 здорових чоловіків було встановлено, що інтенсивне одноразове фізичне навантаження викликає збільшення рівня експресії miR-1 і miR-133a до тренування на витривалість, але не викликає цього ефекту після нього. Тривалі тренування на витривалість викликають зниження рівня всіх 4-х вивчених мікроРНК. Але протягом 14 днів відпочинку рівень експресії цих генів повертається на попередній [536].

miRs беруть участь в адаптації до фізичних вправ, впливаючи на велику кількість фізіологічних процесів [447]. Крім специфічного надлишку в різних тканинах, значний рівень miRs встановлено у сироватці, де їх рівень є стабільним [309]. Це дозволяє припускати, що м'язовоспецифічні miRs можуть слугувати діагностичними маркерами пошкодження як серцевого м'язу, так і ушкоджуючого впливу фізичних вправ. Дослідження показників крові австрійських спортсменів, які займаються триатлоном, виявило, що рівень міо miRs був підвищений одразу після завершення змагань (miR-133a: в 32рази, miR-206 в 61раз, miR208b – в 41раз, miR-499 в 13разів). Протягом 24 годин їх рівень зменшувався, але залишався вищим ніж до змагань. Через 7 днів рівень всіх miRs повернувся до початкових показників. Підвищення miRs зразу після навантаження та протягом доби після нього корелювало з маркерами м'язового пошкодження (рівнем міоглобіну та креатинкінази) [703].

### **Висновки до I розділу.**

Фізична працездатність – це інтегральне вираження функціональних можливостей організму людини, об'єктивна оцінка яких можлива лише з урахуванням прямих та опосередкованих показників працездатності при проведенні тестів з використанням максимальних та субмаксимальних потужностей роботи. Фізична працездатність у спорті є генетично обумовленою. На фізичну працездатність здійснюють сумарний вплив генетичні та середовищні фактори, що у спортивній діяльності, в основному, представлені засобами спортивної підготовки. Важливість генетичних факторів для досягнення високої фізичної працездатності залежить від виду спорту та вимог до провідних фізичних якостей, що зумовлюють результативність виступів у певному виді спорту. Генетичний внесок у досягнення високих показників у певних видах спорту може сягати 85 %.

Аналіз літературних джерел дозволив виявити, що в переліку генетичних факторів, які чинять вплив на фізичну працездатність, алельний поліморфізм генів та рівень їх активності посідають важливе місце. Поліморфізми можуть викликати кількісні та якісні зміни білків, зміну або втрату їх функціональної активності, тим самим обумовлювати індивідуальні відмінності у розвитку та життєдіяльності. Хоча кількість поліморфізмів генів, асоційованих з фізичною працездатністю, зростає з року в рік, у функціональному відношенні вони вивчені недостатньо. У дослідженнях, що стосуються функціональної ролі поліморфізмів генів виявлено, що, з одного боку, поліморфізми опосередковано впливають на формування спортивних фенотипів, з іншого боку, є прогностичними маркерами схильності до розвитку та прояву високої фізичної працездатності.

Сучасна молекулярна генетика м'язової діяльності налічує близько 93 генів, поліморфізми яких асоційовані з високим розвитком аеробних можливостей та 62 – з розвитком сили та швидкісних здібностей. Наявні системи молекулярно-генетичного аналізу не охоплюють молекулярно-генетичні маркери всіх фізичних якостей і властивостей, що необхідні для точного визначення схильності до

певного виду спорту. Зміни  $\text{VO}_2\text{max}$  у відповідь на тренування залежать від спадковості на 47 %-50 %. На відповідь  $\text{O}_2\text{max}$  на фізичне аеробне тренування найбільший вплив чинять поліморфізми генів, що беруть участь у механізмах, пов'язаних з клітинною біоенергетикою (обмін вітаміну  $\text{B}_5$ , КоА біосинтез, PPAR сигнальний шлях).

Аналіз джерел літератури дозволив виявити тільки основні тенденції у дослідженнях закономірностей функціонування організму спортсменів з різними генотипами. Тому метою нашого дослідження стало визначення фізіологічних та молекулярно-генетичних факторів схильності до прояву високої фізичної працездатності у різних видах спорту. Незважаючи на сучасні прогресивні технології, що використовуються у спортивному відборі, економічні та демографічні труднощі, недоліки критеріїв відбору, необхідність їх диференціації та спеціалізації для окремих обраних видів спорту, вимагають удосконалення організаційні основи системи відбору з урахуванням особливостей етапів багаторічної підготовки, кількісного складу спортсменів на етапах підготовки, взаємодії всіх ланок дитячо-юнацького спорту та спорту вищих досягнень. Об'єктивна оцінка схильності до того чи іншого виду спорту необхідна для ефективного відбору та орієнтації дітей і підлітків для занять спортом, повинна ґрунтуватися на комплексних дослідженнях, що включають визначення та аналіз морфологічних, функціональних, біомеханічних, педагогічних, психологічних та молекулярно-генетичних критеріїв. Для досягнення поставленої мети слід було вирішити наступні завдання, що полягали у визначенні характеру взаємовідносин між поліморфізмами генів та станом серцево-судинної та дихальної систем спортсменів під час виконання фізичних навантажень; визначенні частоти генотипів та алелей поліморфізмів генів-кандидатів, що впливають на процеси адаптації до напружених фізичних навантажень різного характеру і на фізичну працездатність спортсменів у різних видах спорту; проведенні пошуку асоціацій поліморфізмів генів-кандидатів з фізичною працездатністю у різних видах спорту.

Результати цього розділу представлені у публікаціях [76, 84, 89, 104].



## РОЗДІЛ 2

### МЕТОДИ І ОРГАНІЗАЦІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Методи дослідження

**2.1.1. Фізіологічні методи.** Для встановлення взаємозв'язків між показниками функціонального стану спортсменів та їх спадковими особливостями, для виявлення впливу поліморфізмів генів на стан функціональних систем організму спортсменів, для екстраполяції результатів на процес спортивного відбору були використані наступні фізіологічні методи: метод тетраполярної трансторакальної реографії, ергометрія, газоаналіз,

**2.1.1.1. Визначення адаптаційних реакцій кардіореспіраторної системи на фізичні навантаження.** Дослідження реакцій кардіореспіраторної системи організму на фізичні навантаження переважно аеробного характеру енергозабезпечення у кваліфікованих спортсменів проводилося у стандартизованих лабораторних умовах з використання методів ергометрії, спірометрії та газоаналізу. Тестування проводилося після дня відпочинку при стандартизованому режимі харчування та питного режиму. Спортсмени були обізнані про зміст тестів і дали згоду на їх проведення. При обстеженні спортсменів дотримувались законодавства України про охорону здоров'я і Хельсинської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Показники газообміну визначалися за допомогою газоаналізатора MetaMax. Тест проводили за допомогою веслувального ергометра Concept-II (USA) та на тредмолі «Laufband» (Germany).

Після 3-хвилинної розминки без навантаження виконували стандартну тестуючу роботу з ступенезростаючою потужністю навантаження до моменту «довільної відмови від роботи». Приріст навантаження відбувався кожні 2 хв, без інтервалів відпочинку між сходинками, початкова потужність становила 1,5 Вт на кг маси тіла. Характер навантаження дозволяє визначати максимальну аеробну потужність ( $\dot{V}O_2 \max$ ), аеробну ефективність («анаеробний поріг»), рівень загальної фізичної працездатності спортсмена ( $W$  кр.Вт,  $\text{Вт} \cdot \text{кг}^{-1}$ ).

З кратністю 10 секунд оцінювали наступні показники: легенева вентиляція ( $\dot{V}_E$ ,  $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ ), частота дихання ( $f_T$ ,  $\text{хв}^{-1}$ ), дихальний об'єм ( $V_T$ , мл), концентрація  $O_2$  і  $CO_2$  у видихуваному ( $F_{EO_2}$ ,  $F_{ECO_2}$ , %), і альвеолярному повітрі ( $F_{AO_2}$ ,  $F_{ACO_2}$ , %), споживання  $O_2$  ( $\dot{V}O_2$ ,  $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ ), виділення  $CO_2$  ( $\dot{V}CO_2$ ,  $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ ), газообмінне відношення ( $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ ), вентиляційні еквіваленти для  $O_2$  ( $EQO_2 = \dot{V}_E / \dot{V}O_2$ ) і для  $CO_2$  ( $EQCO_2 = \dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ ), кисневий пульс ( $\dot{V}O_2/HR$ ,  $\text{мл} \cdot \text{уд}^{-1}$ ). Всі показники зовнішнього дихання були приведені до умов BTPS, а показники газообміну – до умов STPD.

**2.1.1.2. Метод тетраполярної реографії.** Методом тетраполярної трансторакальної реографії визначалися показники центральної гемодинаміки. Параметри кровообігу у верхніх та нижніх кінцівках реєстрували за допомогою прилада ReoCom-Professional у стані відносного спокою у положенні лежачи, до і після прийому препарату «Но-шпа» (дротаверин). Препарат використовували з метою зниження тонуусу гладких м'язів судин, для оцінки окремо властивостей сполучної тканини судин та гладеньких м'язів. Проаналізовано 202 показники, що відображають стан центральної і периферичної гемодинаміки.

**2.1.1.3. Ехокардіографія.** Ехокардіографічне дослідження проводилося на ультразвуковому сканері Hewlett Pachard Sonos 5500 на базі інституту кардіології ім. академіка Н.Д. Стражеско АМН України, відділ хронічної ішемічної хвороби серця і атеросклерозу. Досліджувались наступні показники: індекс маси лівого шлуночка (ІМЛШ), товщина міжшлуночкової перегородки (МШП, см), кінцево-дістолічний розмір лівого шлуночка (КДР, см), кінцево-систолічний розмір

правого шлуночка (КСР, см), об'єм лівого шлуночка на кінцево-діастолічному зображенні (КДО, мл), об'єм лівого шлуночка на кінцево-систолічному зображенні (КСО, мл), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЗСТ, см).

**2.1.1.4. Моделювання впливу фізичного навантаження на тваринах.** При проведенні дослідження були дотримані всі критерії, правила та технологічні стандарти щодо роботи з тваринами. Досліди проводили з дотриманням Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження (від 21.02.2006 р.) та принципів «Міжнародної Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986). Дослідження отримали погодження з місцевим комітетом з біоетики для досліджень з тваринами. Експеримент проводився на дорослих самцях щурів Fisher (вагою від 200 до 220 г). Тварин утримували по 4 особи в одній клітці з підтримкою 12/12 циклового освітлення при температурі повітря 22°C і забезпечували їжею та водою у довільній кількості.

Вплив введення siRNA на фізичний стан щурів оцінювали у трьох групах: 1 група – контрольна (КГ); 2 група – щури, які виконували фізичні навантаження (плавання протягом 5 тижнів, тривалістю 30 хв. на день) (ЕГ1), 3 група – щури, які виконували фізичні навантаження на фоні введення siRNA (ін'єкція у хвостову вену на четвертому та п'ятому тижні тренування) (ЕГ2). Кожна експериментальна група складалась із 7 щурів.

Щури плавали по 3 особини у скляному резервуарі (77 x 38 x 39 см), заповненому водою висотою 31 см з температурою води  $32 \pm 1^\circ\text{C}$  з навантаженням  $7,0 \pm 1,3\%$  від маси тіла, що відповідає 70–75%  $\text{VO}_2\text{max}$ , тривалістю 30 хв. кожного дня, протягом 35 днів. Попередніми дослідженнями було доведено, що тренування за такою методикою викликає так звану «гіпоксію навантаження» [168]. Тест на визначення фізичної витривалості, яку оцінювали за максимальним часом плавання з вантажем  $14,0 \pm 1,2\%$  від маси їх тіла до стану виснаження, проводили перед початком тренування, перед першою та другою ін'єкціями, а

також через 3 дні після них. Стан виснаження визначали за моментом, коли щури знаходилися під водою більше 10 с. Час до настання виснаження вимірювали у хв.

На четвертому та п'ятому тижнях курсу плавання з вантажем тварини отримували ін'єкції siRNA у хвостову вену у дозі 80 мкг. Щури контрольної групи отримували ін'єкцію 0,65% розчину NaCl (саліна) у кількості 1 мл. Через тиждень була виконана повторна ін'єкція у тій же кількості. Ефективність RNA-інтерференції була оцінена за допомогою методу Real-time PCR у м'язах з переважанням швидкоскоротливих (*m. gastrocnemius*) та повільноскоротливих м'язових волокон (*m. soleus*).

### **2.1.2. Методи молекулярно-генетичного аналізу:**

**2.1.2.1. Метод забору букального епітелію.** Для молекулярно-генетичного аналізу в нашій роботі використовували зразки ДНК, отримані шляхом забору епітеліальних клітин ротової порожнини за допомогою універсального зонду «ЗГУ-ЦМ». Ротову порожнину попередньо перед забором матеріалу промивали 0,9% р-ном NaCl.

**2.1.2.2. Метод виділення ДНК з клітин букального епітелію.** ДНК виділяли з букального епітелію за допомогою набору реактивів Diatom™ DNA Prep (BioKom) («Центр Молекулярної Генетики», Росія). Використаний метод базується на дії лізуючого реагенту із гуанідинтіоціанатом, який призначений для лізису клітин, солюбілізації клітинного дебрису, а також для денатурації клітинних нуклеаз. У присутності лізуючого реагенту ДНК активно сорбується на *NucleoS™* – сорбенті, потім легко відмивається від білків та солей спиртовим розчином. Пізніше ДНК екстрагують із сорбента та переносять у стерильні вільні від ДНК та РНК мікропробірки. Отримана ДНК може безпосередньо використовуватися для проведення полімеразної ланцюгової реакції. Набір дозволяє виділяти із свіжого біологічного матеріалу високомолекулярну ДНК (40-50 тисяч пар нуклеотидів високої чистоти ( $OD_{260/280nm}$  1,6–2,0). У процесі виділення ДНК ми дотримувалися рекомендацій, наведених у комерційному наборі, та проводили маніпуляції згідно з наступним протоколом.

**Протокол виділення ДНК з біологічного матеріалу.** Приготування робочого розчину сольового буфера. Вміст флакона з 10-кратним сольовим буфером, 5 мл, перенесли у мірний циліндр, довели бідистильованою водою до позначки 50 мл і 96% етиловим спиртом до мітки 150 мл і перемішали. Готовий робочий розчин сольового буфера зберігали в герметично закритому посуді при температурі 4 ° С.

1. У пробірку об'ємом 1,5 мл внести 100 мкл досліджуваної проби та додати 400 мкл лізуючого розчину. Перемішати вміст пробірок обертанням 10 разів.
2. Термостатування суміші 5 хв при температурі 65°C.
3. Центрифугування пробірок протягом 10 сек при 5000 об/хв та додавання ретельно збовтаної на вортексі 20 мкл суспензії сорбенту *NucleoS<sup>TM</sup>*.
4. Перемішування проб протягом 10 хвилин.
5. Центрифугування пробірок протягом 10 сек при 5000 об/хв та видалення супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись до осаду сорбенту.
6. Додавання 200 мкл лізуючого розчину, ретельне перемішування на вортексі до гомогенного стану.
7. Додавання 1 мл сольового розчину та перемішування пробірок 10 разів.
8. Центрифугування пробірок протягом 10 сек при 5000 об/хв та видалення супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись до осаду сорбенту із ДНК.
9. Додавання 1 мл сольового розчину та перемішування пробірок на вортексі до гомогенного стану.
10. Центрифугування пробірок протягом 10 сек при 5 000 об/хв та видалення супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись до осаду сорбенту із ДНК.
11. Повторне виконання положень 9 та 10 протоколу.
12. Висушування осаду при температурі 65°C протягом 5 хв.
13. Додавання в пробірки 50 мкл ЕкстраГена<sup>TM</sup> при постійному перемішуванні останнього розчину.

14. Суспензування вмісту пробірок на вортексі до отримання гомогенної суспензії та темостатування при температурі 65°C протягом 5 хв.

15. Суспензування вмісту пробірок та центрифугування протягом 1 хв при 10 000 об/хв.

16. Перенесення супернатанту до мікропробірок та зберігання при температурі – 20°C.

### 2.1.2.3. Визначення алельного поліморфізму генів.

При використанні метода ПЛР була проведена детекція наступних поліморфізмів: T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотору гена *eNOS*, G<sup>894</sup>→T поліморфізму 7-го екзону гена *eNOS*, I/D поліморфізму *ACE*, C<sup>1744</sup>→T поліморфізму 12 екзону гена *HIF1A*, Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG*, G<sup>2528</sup>→C поліморфізму 7-го інтрона гена *PPARA*, Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізму гена *PPARGC1B*, A/G (Gly<sub>422</sub>→Ser) поліморфізму гена *ELN*, C<sup>-1306</sup>T поліморфізму промотору гена *MMP2*, A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> поліморфізму гена *DRD2*, R/X поліморфізму гена *ACTN3*. Особливості вказаних поліморфізмів перераховані у табл. 2.1.

**Визначення T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотору гена *eNOS*.** T<sup>-786</sup>→C поліморфізм промотору гена *eNOS* визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з подальшою обробкою рестриктазою і наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) за Ghilardi G. et al. [387]. Для цього ампліфікували ділянку промотору гена *eNOS* за допомогою пари специфічних праймерів: прямий – 5'– CAC CTG CAT TCT GGG AAC TGTA– 3' і зворотній – 5'– GCC GCA GTA GCA GAG AGAC– 3' («Metabion», Німеччина). Для ампліфікації брали 50– 100 нг ДНК і додавали до суміші, що містить 5 мкл – PCR– буфера («Амплісенс», Росія), 2,5 мкл dNTP (суміш чотирьох нуклеотидтрифосфатів), по 35 пмоль/л кожного з праймерів і 0,1 ЕД Tag-полімерази («Амплісенс», Росія), обсяг доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили у термоциклері «Applied Biosystems 2700» (США).

Таблиця 2.1

## Характеристика досліджених поліморфізмів

№	Ген	Поліморфізм		Тип	Хромо- сома	Локалізація	SNP ID
		нуклеотидн а форма запису	амінокислот на форма запису				
1	<i>ACE</i>	I/D	–	indel	17q23	16 інтрон	
2	<i>HIF1A</i>	C <sup>1744</sup> → T	Pro <sub>582</sub> → Ser	mis неконсерв.	14q21– 24	12 екзон	Rs1154946 5
3	<i>PPARA</i>	G <sup>2528</sup> C	–	–	22q13.3 1	7 інтрон	Rs4253778
4	<i>PPARG C1B</i>	G → C	Ala <sub>203</sub> → Pro	mis неконсерв.	5q33.1	екзон	rs7732671
5	<i>ACTN</i>	C → T	R577X	non	11q13– q14	16 екзон	Rs1615739
6	<i>PPARG</i>	C <sup>34</sup> → G	Pro <sub>12</sub> → Ala	mis неконсерв.	3p25	екзон	Rs1801282
7	<i>DRD2</i>	A <sub>1</sub> /A <sub>2</sub> (C <sup>32806</sup> → T)	–	–	11q22– q23	3'– некодуючи й регіон	Rs1800497
8	<i>MMP2</i>	C <sup>1306</sup> T	–	–	16q13– q21	промотор	Rs243865
9	<i>ELN</i>	G <sup>1355</sup> → A	Ser <sub>422</sub> → Gly	mis неконсерв.	7q11.1– 21.3	екзон	Rs2071307
10	<i>eNOS</i>	T <sup>786</sup> → C	–	–	7q35– 36	промотор	Rs2070744
11	<i>eNOS</i>	G <sup>894</sup> → T	Gly <sub>298</sub> → Asp	mis–ese	7q35– 36	7 екзон	Rs 1799983

Ампліфікація фрагмента промотору складалася з 35 циклів: денатурація – 94°C (1 хв), гібридизація праймерів – 63°C (50 сек) та елонгація – 74°C (1 хв). У подальшому 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 годин з 5 од. рестриктази PdiI в буфері Y<sup>+</sup>/Tango («Ферментас», Литва). За наявності у 786 положенні промотору тимідину рестрикція не відбувається, а при заміні на цитозин PdiI розщеплює ампліфіковану ділянку промотору (розмір 125 пар основ) на два фрагменти – 95 та 30 пар основ.

Для визначення T<sup>786</sup> → C поліморфізму промотору гена eNOS методом Real-time PCR використовували TaqMan® Fast Universal Master Mix (2x) (Applied Biosystem, USA) – 10 μ; Assay SNP NOS3 – 0,32 μl; dH<sub>2</sub>O – 13, 98 μl та 50– 100 ng ДНК. Assay SNP NOS3 містила прямий (CCA CCA GGG CAT CAA GCT) та

зворотній (GCA GGT CAG CAG AGA GAC TAG) праймери; зонди для мінорного VIC (TTC CCT GGC TGG CTG A) та мажорного FAM (CCT GGC CGG CTG A) алелей. ПЛР у реальному часі проводили за допомогою приладу «7500 Fast Real-time PCR» (Applied Biosystems, USA).

**Визначення алельного поліморфізму 7-го екзону гена ендотеліальної NOS ( $G^{894} \rightarrow T$ ).** Алельний поліморфізм 7-го екзону гена eNOS ( $G^{894} \rightarrow T$  поліморфізм) визначали шляхом ампліфікації фрагменту гена із наступною рестрикцією (PCR– RFLP)[416]. Послідовність нуклеотидів у специфічних для гена eNOS праймерах була наступною: прямий (sense) – 5'– TCC CTG AGG AGG GCA GGC – 3' і зворотний (antisense) – 5'– TGA GGG TCA CAC AGG TTC CT– 3'. Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5– кратного PCR-буфера, 1,5 мМ сульфату магнію, по 200 мкМ кожного з чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0,5 ЕД Taq– полімерази («Амплісенс», Росія). Об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагменту 7-го екзону складалася з 35 циклів: денатурація – 94°C, 1 хв, гібридизація праймерів – 64°C, 1 хв і елонгація – 74°C, 1 хв.

Для визначення поліморфізму поодиноких нуклеотидів (SNP) 7-го екзону 6-10 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 20 годин з 8 ОД рестриктази Eco24I («Ферментас», Литва) в буфері Y<sup>+</sup>/Tango наступного складу: 33 мМ трис-ацетата (рН 7.9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калія, 0,1 мг/мл альбуміну; або 5 ОД рестриктази MboI в буфері R<sup>+</sup> наступного складу: 10 мМ трис-ацетата (рН 8.5), 10 мМ хлориду магнію, 100 мМ хлориду калія, 0.1 мг/мл альбуміну. Якщо в 894 положенні гена *eNOS* знаходився гуанідин, то ампліфікат, що складався з 457 пар основ, розщеплювався рестриктазою Eco24I на два фрагменти – 137 і 320 пар основ. У разі заміни  $G^{894} \rightarrow T$  сайт рестрикції для Eco24I втрачається, а для рестриктази MboI, навпаки, з'являється і утворюється два фрагменти вказаного розміру (рис. 2.1).

Ампліфікати фрагменту 7-го екзону після рестрикції розділяли у 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Візуалізація ДНК після



горизонтального електрофорезу (160 V протягом 45 хв) проводилася за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія) та відеосистеми ViTran (Росія).

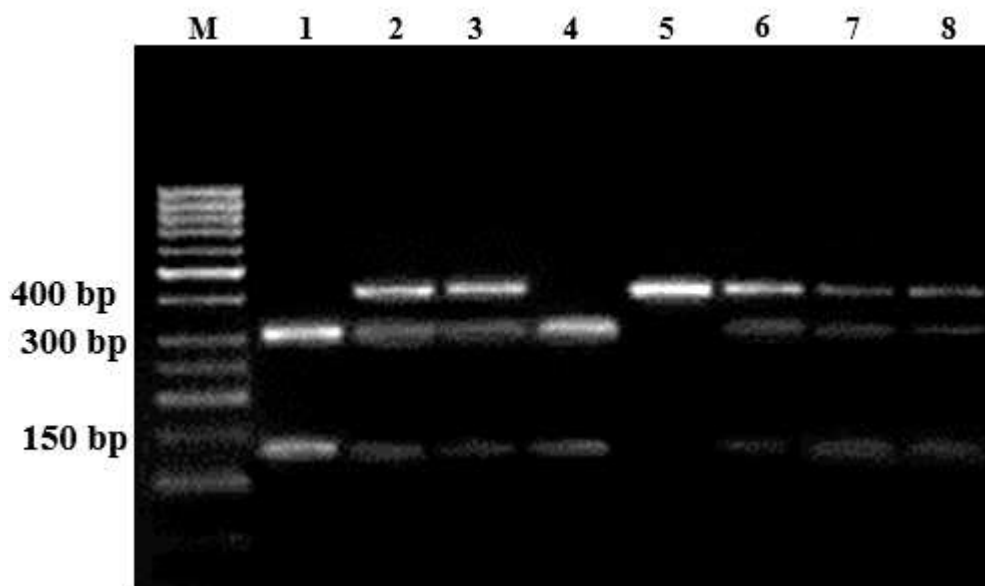


Рис. 2.1. Результати електрофорезу фрагменту 7-го екзону гена ендотеліальної NO-синтази після рестрикції із використанням ферменту *Eco24I*: *M* – маркер молекулярної маси (*bp* – пари нуклеїнових основ), доріжки 2, 3, 6, 7, 8 відповідають *G/T*-генотипу, 5 – *T/T*-генотипу, 1 та 4 – *G/G*-генотипу

**Визначення алельного поліморфізму ангіотензинперетворюючого ферменту (I/D поліморфізм).** Для визначення інерційно-делеційного поліморфізму 16-го інтрону гена ангіотензин-перетворюючого ферменту використовували пару специфічних праймерів: прямий (*sense*) – 5'– CTG– GAG– ACC– ACT– CCC– ATC– CTT– TCT– 3' та зворотний (*antisense*) – 5'– GAT– GTG– GCC– ATC– ACA– TTC– GTC– AGAT– 3'. Для ампліфікації брали 50–100 нг ДНК і додавали до суміші, що містить 5 мкл PCR–буфера («Амплісенс», Росія), 2,5 мкл dNTP (суміш чотирьох нуклеотидтрифосфатів), 80 пмоль/л  $Pr_{up}$ , 48 пмоль/л  $Pr_{dw}$  і 0,1 ОД Tag-полімерази («Амплісенс», Росія), обсяг доводили до 25 мкл деіонізованою водою [244]. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили в термоциклері «Applied Biosystems 2700» (США).

Програма ампліфікації була наступною: денатурація – 94°C (1 хв), гібридизація праймерів – 58°C (1 хв) та елонгація – 74°C (1 хв), разом 30 циклів. Отримані ампліфікати розділяли в 1,5 % агарозному гелі (175 V протягом 15 хвилин) у присутності бромистого етидію (рис. 2.2).

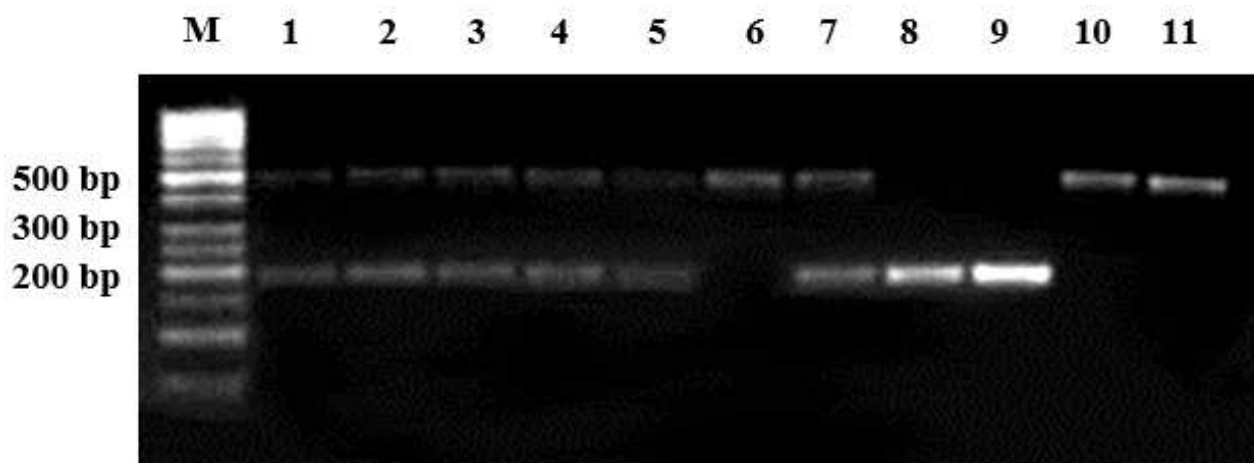


Рис. 2.2. Результати електрофорезу фрагменту гена *ACE*: *M* – маркер молекулярної маси (*bp* – пари нуклеїнових основ), доріжки 1 – 5 та 7 відповідають *I/D*-генотипу, доріжки 6, 10, 11 – *I/I*-генотипу, 8, 9 – *D/D*-генотипу

За наявності 287 пар основ в 16-му інтроні вказаного гена утворюється ампліфікат більшої молекулярної маси, що повільніше рухається в електричному полі, а при делеції зазначеної кількості пар нуклеїнових основ утворюється продукт полімеразної ланцюгової реакції меншої молекулярної маси. Якщо в геномі є обидва алеля (*I* та *D*), візуалізується дві смужки, що відповідають ампліфікатам фрагментів інтрону гена *ACE* у гетерозиготному стані.

**Визначення  $C^{1744} \rightarrow T$  поліморфізму 12 екзону гена *HIF1A*.** Присутність заміни *C/T* ( $C^{1744} \rightarrow T$ ) гені *HIF1A* (rs11549465) визначали методом ПЛР за допомогою двопраймерної системи з наступним рестрикційним аналізом. Для цього ампліфікували ділянку домену *HIF1A* за допомогою пари специфічних праймерів : прямий 5'- GAC TTT GAG TTT CAC TTG TTT- 3' і зворотній – 5'- ACT TGC GCT TTC AGG GCT TGC GGA ACT GCT T- 3', синтезованих фірмою «Синтол» (Москва). Для ампліфікації брали 50– 100 нг ДНК і додавали до суміші, що містить 5 мкл –PCR– буфера («Амплісенс», Росія), 2,5 мкл dNTP (суміш

чотирьох нуклеотидтрифосфатів), по 25 пмоль/л кожного з праймерів і 0,1 ЕД Tag-полімерази («Амплісенс», Росія), обсяг доводили до 25 мкл деіонізованою водою [14]. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили в термоциклері «Applied Biosystems 2700» (США). Кількість циклів ампліфікації – 38, умови реакції – початкова денатурація – 94°C (5 хв.), денатурація – 94°C (1 хв.), віджиг праймерів – 60,5°C (1 хв.) і елонгація – 72 °C (1 хв.), останній цикл елонгації – 7 хв. Продуктами ампліфікації даної ПЛР були фрагменти ДНК довжиною 197 пар основ (п.о.). Продукти ампліфікації у кількості 6– 10 мкл інкубували на протязі 20 годин при 37°C з 4 Од рестриктазы NmuCI (Tsp-451 «Fementas», Литва). Склад рестрикційної суміші: деіонізована вода (0,8 мкл), R буфер (0,8 мкл), NmuCI (0,4 мкл). Продукти рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі в TBE буфері, що містить бромистий етидій. Візуалізацію після горизонтального електрофореза (160В протягом 45хв) проводили за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія). Наявність сайту рестрикції обумовлює розподіл ампліфіконів на два фрагменти довжиною 154 і 43 п.о. Генотипу Ser/Ser (T/T) відповідали нерестриковані фрагменти довжиною 197 п.о.; Pro/Ser (T/C) – три фрагменти довжиною 197, 154 і 43 п.о., а генотипу Pro/Pro (C/C) – два фрагменти 154 і 43 п.о.

**Метод визначення алельного поліморфізму Pro12Ala (C→G) у 34 положенні 2-го екзона гена *PPARG*.** Pro12Ala [CCG(Pro)→GCG(Ala)] поліморфізм гена *PPARG* (rs1801282) визначали за допомогою ампліфікації з наступною рестрикцією [545]. Ампліфікацію проводили з прямим 5'– GCC AAT TCA AGC CCA GTC– 3' та зворотнім – 5'– GAT ATG TTT GCA GAC AGT GTA TCA GTG AAG GAA TCG CTT TCC G– 3' праймерами, синтезованими фірмою («Metabion», Germany). Для ампліфікації брали 50– 100 нг ДНК і додавали до суміші, що містить 5 мкл PCR-буфера («Амплісенс», Росія), 2,5 мкл dNTP, по 25 пмоль/л кожного з праймерів і 0,1 ЕД Tag-полімерази («Амплісенс», Росія), обсяг доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили в термоциклері «Applied Biosystems 2700» (США). Для ампліфікації гена необхідні наступні умови ПЛР: попередня денатурація – 94°C (5 хв); 38

циклів ампліфікації: денатурація – 94°C (30 сек), віджиг праймерів – 64°C (30 сек), синтез ДНК – 72°C (60 сек); заключний синтез – 72°C (10 хв). Продуктами ампліфікації даної ПЛР є фрагменти ДНК довжиною 270 п.о. Наявність заміни нуклеотиду С на G у 34 положенні екзону В гена *PPARG* створює сайт рестрикції (CG↓CG) для ендонуклеази *Bsh1236I*. До складу рестрикційної суміші входили: деіонізована вода, 10X буфер R («Fermentas») *Bsh1236I* («Fermentas», Литва)

Інкубацію рестрикційної суміші (8 мкл) з продуктами ампліфікації (6 мкл) проводили в окремій пробірці у термостаті при 37 °C (на 24 год). Продукти реакції розділяли методом горизонтального електрофорезу у 1,5% агарозному гелі (160В протягом 45хв) і ідентифікували в ультрафіолетовому світлі після зафарбовування бромистим етидієм за допомогою трансільюмінатора («Біоком», Росія). Наявність сайту рестрикції обумовлює розподіл ампліконів на два фрагменти довжиною 227 і 43 п.о. Таким чином, генотипу Pro/Pro відповідали нерестриковані фрагменти довжиною 270 п.о., генотипу Pro/Ala – три фрагменти довжиною 270, 227 і 43 п.о., а генотипу Ala/Ala – два фрагменти довжиною 227 і 43 п.о.

**Визначення G<sup>894</sup>→T поліморфізму 7-го інтрона гена *PPARA*.** G<sup>894</sup>→T поліморфізм 7-го інтрону гена *PPARA* (rs4253778) визначали у відповідності з методикою, запропонованою Flavell et al. (2002), ампліфікуючи ділянку гена за участю прямого: 5'– ACAATCACTCCTTAAATATGGTGG – 3', та зворотнього: 5'– AAGTAGGGACAGACAGGACCAGTA – 3' праймерів [368] (праймери синтезовані фірмою «Metabion», Німеччина). До складу реакційної входили: 5 мкл –PCR– буфера («Амплісенс», Росія), 2,5 мкл dNTP, по 30 пмоль/л кожного з праймерів і 0,1 ОД Tag– полімерази («Амплісенс», Росія), обсяг доводили до 25 мкл деіонізованою водою. До реакційної суміші додавали 1 мкл ДНК і використовували наступний температурний режим ПЦР на термоциклері «Applied Biosystems 2700» (США): попередня денатурація – 94°C (5 хв); 35 циклів ампліфікації: денатурація – 94°C (1 хв), віджиг праймерів – 60,5°C (50 сек), синтез ДНК – 72°C (1 хв); заключний синтез – 72°C (7 хв).

Продуктами ампліфікації даної ПЛР є фрагменти ДНК довжиною 266 п.о. Присутність заміни нуклеотида G на C в 2528 положенні 7 інтрона гена *PPARA* створює для ендонуклеази *Taq I* сайт рестрикції (T↓CGA). Наявність сайту рестрикції обумовлює розподіл ампліконів на два фрагменти довжиною 216 і 50 п.о. Генотипу GG відповідали нерестрифіковні фрагменти довжиною 266 п.о., генотипу GC – три фрагменти довжиною 266, 216 і 50 п.о., а генотипу CC – два фрагменти довжиною 216 і 50 п.о.

Для виявлення однонуклеотидної заміни амплікони інкубували разом з *Taq I* ендонуклеазою рестрикції (*Taq I* refSNP ID: rs4253778) («Fermentas», Литва). Склад рестрикційної суміші: деіонізована вода – 0,8 мкл; буфер – 0,8 мкл, *Taq I* рестриктаза – 0,4 мкл.

Інкубацію рестрикційної суміші (2 мкл) з продуктами ампліфікації (6 мкл) проводили в окремій пробірці у термостаті при 65 °C (на ніч).

Ампліфікати після рестрикції розділяли у 2,5% агарозному гелі, який містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Візуалізація ДНК після горизонтального електрофореза (160 V протягом 40 хв) проводилася за допомогою трансільюмінатора («Біоком», Росія) і відеосистеми ViTran (Росія).

Вірогідність відмінностей у розподілі вибірок визначали за критерієм  $\chi^2$ . Значення  $P < 0,05$  вважали вірогідним.

**Визначення Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізму гена *PPARGC1B*.** Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізм гена *PPARGC1B* (rs7732671) визначали методом ПЛР з допомогою двохпраймерної системи (праймери синтезовані фірмою «Metabion», Німеччина) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Прямий праймер: 5'-GTGGGGCTTTGTCAGTGAAT-3'; зворотній праймер – 5'-ACCCCGATCCTGCAGGCAGCACTG-3'.

Реакційна суміш містила: 5 мкл PCR-буфера («Амплісенс», Росія), 2,5 мкл dNTP, по 20 пмоль/л кожного з праймерів і 0,05 ОД Таг-полімерази («АмпліСенс», Росія), обсяг доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Для ампліфікації специфічних фрагментів гена *PPARGC1B* у реакційну суміш

додавали  $\approx 50$  нг (0,5) мкл ДНК і використовували наступний температурний режим ПЛР на приладі «Applied Biosystems 2700» (США): попередня денатурація –  $94^{\circ}\text{C}$  (5 хв); 37 циклів ампліфікації: денатурація –  $94^{\circ}\text{C}$  (1 хв), віджиг праймерів –  $65^{\circ}\text{C}$  (20 сек), синтез ДНК –  $72^{\circ}\text{C}$  (30 сек); заключний синтез –  $72^{\circ}\text{C}$  (7 хв).

Продуктами ампліфікації даної ПЛР виявились фрагменти ДНК довжиною 384 п.о. Наявність заміни нуклеотида С на G (Pro  $\rightarrow$  Ala) у гені *PPARGC1B* створює для нуклеази *PspN4I* (refSNP ID: rs7732671) сайт рестрикції (GGN↓NCC).

Інкубацію рестрикції суміші з продуктами ампліфікації проводили у окремій пробірці в термостаті при  $37^{\circ}\text{C}$  (на ніч). Склад рестрикційної суміші: 0,4 мкл ендонуклеази *PspN4I* («Fermentas», Литва), 0,8 мкл буфера, 0,8 мкл деіонізованої води.

Наявність двох сайтів рестрикції обумовлює поділ ампліконів на чотири фрагменти довжиною 270, 185, 114 та 85 п.о., таким чином, генотипу Pro/Pro відповідали напіврестриковані фрагменти довжиною 270 і 114 п.о., генотипу Ala/Pro – чотири фрагменти довжиною 270, 185, 114 і 85 п.о., а генотипу Ala/Ala – три фрагменти довжиною 185, 114 і 85 п.о.

**Визначення А/Г поліморфізму гена *ELN* (еластину).** G/A поліморфізм гена *ELN* призводить до заміни Gly на Ser у 422 положенні білку. Для визначення А/Г поліморфізму гена *ELN* використовували ампліфікацію ДНК методом Real Time PCR. Використовували TaqMan® Fast Universal Master Mix (2x) (Applied Biosystem, USA) – 10  $\mu$ ; Assay SNP C\_1253630\_1\_40 – 0,3 $\mu$ ; dH<sub>2</sub>O – 9,15 $\mu$ . В пробірки розливали суміш у об'ємі 19,5  $\mu$ . До суміші додавали 0,5  $\mu$  ДНК.

**Визначення С<sup>-1306</sup> $\rightarrow$ Т поліморфізму промотору гена *MMP2* (матричної металопротеїнази 2).** С<sup>-1306</sup> $\rightarrow$ Т поліморфізм гена *MMP2* визначали методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції [544]. Ампліфікацію проводили, додаючи у пробірки два різних види зворотніх праймерів. До складу реакційної суміші входили: PCR буфер (5x) – 5  $\mu$ l, dNTP (10x) – 2,5  $\mu$ l, dH<sub>2</sub>O – 15,95, праймери (Pr Up, Pr Dw (20pM)) – 0,2  $\mu$ l, Tag полімераза – 0,15  $\mu$ l. Pr up у дві пробірки додавали однаковий; Pr dw – два різні. До суміші додавали 1  $\mu$ l DNA.

Візуалізацію ампліфікатів проводили попарно після горизонтального електрофореza (160 V на протязі 40 хв) в 1,5% агарозном гелі і ідентифікували в ультрафіолетовому світлі после забарвлення бромистим етидієм за допомогою трансільюмінатора («Біоком», Росія) і відеосистеми ViTran (Росія).

**Визначення A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> поліморфізму гена (*DRD2*).** Алельний поліморфізм Tag1 A гена *DRD2* (C/T заміна) визначали шляхом ампліфікації фрагменту гена із наступною рестрикцією (PCR – RFLP) [392]. Послідовність нуклеотидів у специфічних для гена *DRD2* праймерах була наступною: прямий (sense) – 5'– CCC TTC CTG AGT GTC ATC A– 3' і зворотний (antisense) – 5'– CGG CTG GCC AAG TTG TCT A– 3'. Для ампліфікації брали 50– 100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 2,5 мкл дезоксинуклеотидтрифосфату (dNTP), по 20 pM кожного з праймерів і 0.1 ОД ДияТак – полімерази. Об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагменту складалася з 38 циклів: денатурація – 94°C (1 хв), гібридизація праймерів – 63,5°C (1 хв) і елонгація – 74°C (7 хв).

Для визначення поліморфізму поодиноких нуклеотидів (SNP) 6– 10 мкл продукту ампліфікації інкубували при 65°C протягом 10 хвилин з 8 ОД рестриктази Tag1 («Fermentas», Литва) в буфері Y<sup>+</sup>/Tango наступного складу: 33 mM трис – ацетату (pH 7.9), 10 mM ацетату магнію, 66 mM ацетату калія, 0,1 мг/мл альбуміну. В результаті данної реакції алель A<sub>1</sub> залишався інтактним (310 пар основ), а алель A<sub>2</sub> піддавався дії гідролізу з утворенням двох фрагментів довжиною 130 і 180 пар основ.

Ампліфікати фрагменту після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Візуалізація ДНК після горизонтального електрофореzu (160 V протягом 45 хв) проводилася за допомогою трансільюмінатора («Біоком», Росія) та відеосистеми ViTran (Росія).

**Визначення R577X (C/T) поліморфізм гена  $\alpha$ -актиніну-3 (*ACTN3*).** Для ампліфікації гена *ACTN3* були використані наступні олігонуклеотиди: прямий – 5'– CTG TTG CCT GTG GTA AGT GGG– 3' і зворотній – 5'– TGG TCA CAG

TAT GCA GGA GGG– 3. Реакційна суміш складалась з 5 мкл 5– кратного PCR–буфера, 2,5 мкл дезоксинуклеотидтрифосфату (dNTP), по 25 pM кожного з праймерів і 0,15 ОД ДияТак– полімерази. До суміші додавали 50– 100 нг (1 мкл) ДНК. Об’єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагменту складалася з 36 циклів: денатурація – 94°C (1 хв), гібридизація праймерів – 62°C (1 хв) і елонгація – 74°C (7 хв). Довжина ампліфікованого фрагменту складає 290 н.п. Продукти ПЛР розщеплювались ендонуклеазою рестрикції HDdeI (Hpy F31) [515]. Один сайт рестрикції в ампліфікованому фрагменті ДНК існує завжди і довжина фрагментів при обробці їх рестриктазою складає 205 та 85 п.н. Через формування нового сайту рестрикції у випадку нонсенс – мутації фрагмент ДНК 205 н.п. розрізається рестриктазами на фрагменти 108 і 97 н.п. Таким чином, гомозиготному генотипу XX відповідали фрагменти довжиною 85, 97 та 108 н.п., RR – 85 і 205 н.п.; RX – 4 фрагменти (85, 97, 108, 205 н.п.).

**2.1.2.4. Метод виділення тромбоцитів.** Венозну кров набирали в стерильних умовах у моновети об’ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (11.7 мМ) в якості антикоагулянту (“Sarstedt”, Germany). Виділення тромбоцитів відбувалося в три етапи: центрифугування (100 g) цільної крові протягом 5 хв (супернатант містив тромбоцити і моноцити); центрифугування (400 g) протягом 2 хв (моноцити сідають на дно пробірки, а тромбоцити залишаються у верхньому шарі); центрифугування (900 g) протягом 6 хв з наступним ресуспензування тромбоцитів в буфері Тіроде наступного складу (137 мМоль NaCl, 12 мМоль NaHCO<sub>3</sub>, 2 мМоль KCl, 0.34 мМоль Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 мМоль MgCl<sub>2</sub>, 5.5 мМоль глюкози, 5 мМоль HEPES (N-2–гідроксиетилпіперазин– N`-2-етансульфонова кислота), pH 7.3), що містив 0.35% сироваткового альбуміну бика. Підрахунок кількості тромбоцитів проводили в камері Горяєва.

**2.1.2.5. Метод отримання РНК із тромбоцитів крові.** Виділення РНК із тромбоцитів та моноцитів проводили із використанням набору Trizol RNA– prep (Isogen, Росія) для виділення тотальної РНК. Метод базується на використанні



*Trizol* реагенту, що містить гуанідинізоціонат, який призначений для лізису клітин, солюбілізації клітинного дебрису, денатурації клітинних рибонуклеаз, а також білків. Після цього РНК екстрагується в розчин фенол-хлороформу при центрифугуванні, відмивається від білків та переноситься у стерильні вільні від ДНК та РНК мікропробірки. Отримана РНК може безпосередньо використовуватися для проведення зворотної транскрипції. Набір дозволяє виділяти із свіжого біологічного матеріалу високомолекулярну нативну РНК високої чистоти ( $OD_{260/280 \text{ нм}}$  2,0). Вихід чистої РНК з 1 000 000 клітин становить 8 – 15 мкг. У процесі виділення РНК ми дотримувалися рекомендацій, наведених у комерційному наборі, та проводили маніпуляції згідно з наступним протоколом.

#### **Протокол виділення РНК.**

1. У пробірку об'ємом 1.5 мл внести 100 мкл суспензії щойно виділених клітин та додати 1 мл *Trizol* реагенту. Інтенсивно перемішати вміст пробірок до гомогенного стану.
2. Термостатування суміші 5 хв при температурі 4°C.
3. Додавання у пробірку 200 мкл суміші хлороформу та ізоамілового спирту у співвідношенні 49 : 1 та інтенсивне перемішування вмісту пробірок.
4. Термостатування суміші 5 хв при температурі 4°C.
5. Центрифугування пробірок протягом 6 хв при 13 400 об/хв.
6. Перенесення прозорої верхньої фази до чистої пробірки того ж об'єму.
7. Додавання до проб рівного об'єму ізопропанолу (500 мкл).
8. Інтенсивне перемішування пробірок та розміщення їх у морозильній камері при – 20°C на 30 хвилин.
9. Центрифугування пробірок протягом 16 хв при 13 400 об/хв.
10. Видалення супернатанту декантуванням.
11. Додавання 1 мл холодного (4°C) 75% розчину етилового спирту, перемішування вмісту пробірок 5 разів та центрифугування пробірок протягом 6 хв при 13 400 об/хв.
12. Видалення супернатанту декантуванням.

13. Висушування осаду при температурі 65°C протягом 5 хв.

13. Додавання у пробірки 50 мкл ЕкстраГена™ при постійному перемішуванні останнього розчину.

14. Суспензування вмісту пробірок на вортексі до отримання гомогенної суспензії та термостатування при температурі 65°C протягом 5 хв.

15. Суспензування вмісту пробірок на вортексі та негайне застосування для проведення зворотної транскрипції.

**2.1.2.6. Визначення експресії гена *eNOS* за допомогою методу ПЛР у реальному часі.** Зворотну транскрипцію проводили із використанням RevertAid™ H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit («Fermentas», Литва), застосовуючи 500 нг загальної РНК та олігомерний (dT)<sub>18</sub> праймер. Суміш складалася з 1 мкл олігомерного (dT)<sub>18</sub> праймера, 5 мкл dH<sub>2</sub>O, 6 мкл RNA. Після ретельного вортексу суміш інкубували при 70°C протягом 5 хв. Ампліфікаційна суміш містила 4 мкл 5-кратного M- MuLV RT-буфера, 2 мкл 10 mM dNTP, 0,5 мкл інгібітору РНКаз Ribo- Lock (40u/μl), 1,5 мкл M- MuLV реверсної транскриптази.

Отриману одноланцюгову ДНК використовували для полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі із застосування набору Hs 00355855\_g1 (Applied Biosystem, USA) для визначення експресії гена *eNOS*. Реакційна суміш містила 10 мкл Fast Master Mix 2x, 1мкл Prob Assay Mix, 7мкл dH<sub>2</sub>O та 2 мкл ss DNA, синтезованої раніше. Для контролю за якістю виділення РНК та порівняння інтенсивності експресії гена *eNOS* паралельно ампліфікували фрагмент гена β-актину – одного із house-keeping генів за допомогою Tagman β -actin control reagents [549].

**2.1.2.7. Визначення експресії гена *HIF3A* за допомогою методу ПЛР у реальному часі.**

Реверсну транскрипцію виконували використовуючи набори реактивів RevertAid™ H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit («Fermentas», Литва). До 5 мкл тотальної RNA додавали 1 мкл рендомного гексамерного праймеру (0,5 μg/μl), 6 мкл dH<sub>2</sub>O і після ретельного вортексування інкубували 5 хв при t – 70°C.

До суміші додавали 4 мкл М- MuLV RTбуферу, 2 мкл dNTP, 0,5 мкл інгібітору Ribo- Lock, 1,5 мкл RevertAid H Minus М- MuLV зворотної транскриптази (150 U). Для проведення ПЛР використовувався термоциклер Applied Biosystems 2700, PerkinElmer, USA.

Експресію гена *HIF3A* оцінювали використовуючи набір реактивів TaqMan® Gene Expression Assay («Applied Biosystems», USA). ПЛР у реальному часі проводили за допомогою приладу 7500 Fast Real-time PCR («Applied Biosystems», USA). Для контролю якості виділення RNA і порівняння інтенсивності генної експресії проводили ампліфікацію фрагмента гена  $\beta$ -актіну.

**2.1.2.8. Метод siRNA інтерференції.** Двохланцюгову siRNA (sense 5'– UGU UCA GCG AAA UAU AAC CUU– 3' and antisense 5'– UUA CAA GUC GCU UUA UAU UGG– 3'), HIF3alpha siRNA (sense 5'– AGU AUC AUC UGC GUC CAC UUU– 3', and antisense 5'– AGU GGA CGC AGA UGA UAC UUU– 3') синтезовано з відповідних олігонуклеотидів Metabion (Germany). Для генного сайленсингу *in vivo* ці siRNA були введені у хвостову вену щурам у дозі 80 мкг двічі протягом 7-ми денного інтервалу.

### 2.1.3. Біохімічні методи.

**2.1.3.1. Метод визначення активності ендотеліальної NO-синтази у тромбоцитах.** Для визначення активності eNOS використовували флуориметричну детекційну систему (FCANOS-1, Sigma), в основу якої покладено принцип флуоресценції триазолофлуоресцеїна, що утворюється після взаємодії NO з 4,5- діамінофлуоресцеїном, який, в свою чергу, утворюється з 4,5- діамінофлуоресцеїна діацетату (DAF– 2A) під дією внутрішньоклітинних естераз (рис. 2.3).

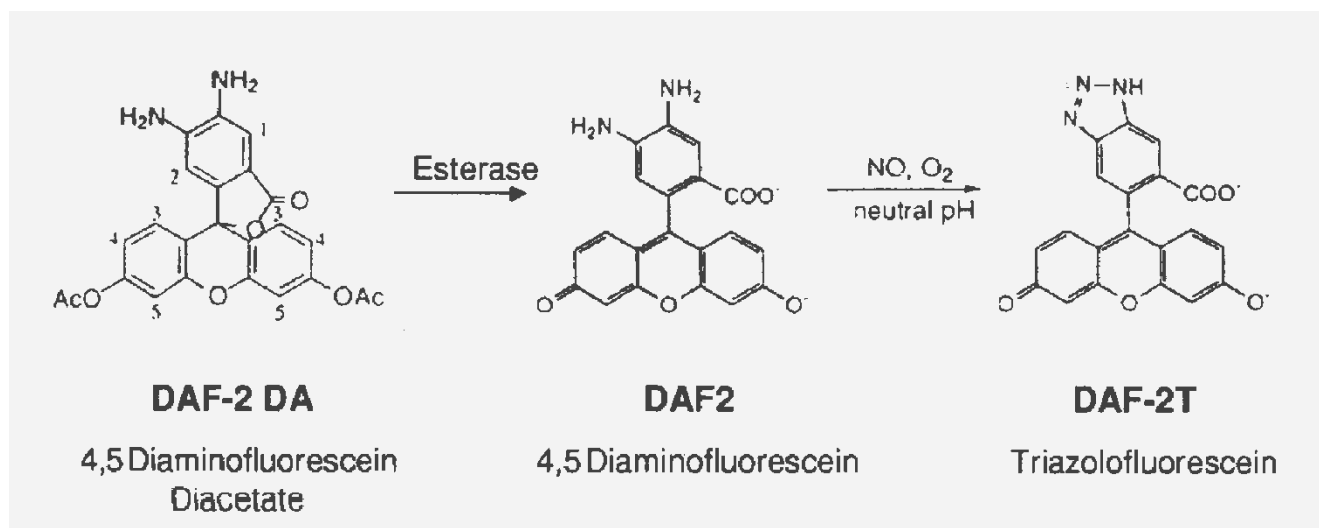


Рис. 2.3. Принцип визначення активності продукції NO у живих клітинах із застосуванням DAF-2A

Довжина хвиль збудження/поглинання становила 492/515 нм. Інгібітор NOS діфеніленийодоній хлорид (100 мкМоль) пригнічував реакцію, що підтверджувало специфічність вимірювання активності NOS. Активність ферменту виражали в одиницях флуоресценції (UF) за хв на  $10^6$  клітин. В організмі ссавців є небагато клітин, що експересують тільки одну ізоформу NO-синтази. Докази того, що за нормальних умов у тромбоцитах міститься тільки ендотеліальна NOS [433], дозволили нам досить впевнено стверджувати, що досліджувалася активність саме цієї ізоформи ферменту.

**2.1.4. Морфометричні методи.** Для електронномікроскопічного дослідження матеріал фіксували у 2,5 % розчині глютарового альдегіду з дофіксацією у 1% OsO<sub>4</sub> за Колфільдом. Зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (70 %, 80 %, 90 %, 100 %) та ацетоні. Просочували та заливали у суміш епон-аралдит. Ультратонкі зрізи з блоків отримували на ультратомі LKB III (Швеція) та контрастували насиченим розчином 2 % уранілацетату на 70° етиловому спирті та цитратом свинцю. Препарати досліджували та фотографували під електронним мікроскопом ПЕМ – 125К.

Морфометричні дані отримані на напівавтоматичної устрої обробки графічних зображень за допомогою програми «Органела». Визначалися об'ємна

та кількісна щільності, площа зрізу та фактор форми мітохондрій. Для кожного показника визначалися його середня величина, похибка середнього, середньоквадратичне відхилення, показник точності. Статистична оцінка отриманих результатів проводилася за допомогою Т-критерію Ст'юдента.

**2.1.5. Методи математичної статистики.** Отримані результати популяційного аналізу вибірок були оброблені статистично з використання програм Excel 2000 и Origin 7.0. Вірогідність різниці середніх величин визначали за критерієм Ст'юдента. Вірогідність відмінностей у розподілі вибірок визначали за критерієм  $\chi^2$  (Пірсона). Значення  $P < 0,05$  вважали достовірним.

Мінімальний обсяг вибірки розраховували за формулою:

$$n_{mn} = (t_{ay}^2 \sigma^2 N) / (N \Delta^2 + t_{ay}^2 \sigma^2) \quad \text{Формула 2.1}$$

де  $t = 2$  ( $p = 0.95$ ),  $\sigma^2 = 0,25$ ,  $N$  – генеральна сукупність,

$\Delta = 0,1$  (10 % помилки) [3].

Статистичний аналіз результатів дослідження проведено за допомогою програмного пакету SPSS ver.17.0. Показники газообміну були перевірені на нормальність за допомогою тесту Шапіро-Вілк. Гомогенність дисперсій була проаналізована за допомогою тесту Лівайна з наступним проведенням дисперсійного аналізу (ANOVA). У випадку гетерогенності дисперсій було проведено модифікації дисперсійного аналізу (тести Брауна-Форсайта і Уельча).

З метою виявлення функціональних зв'язків між поліморфізмами генів та показниками газоаналізу був виконаний метод множинного регресійного аналізу, в результаті якого отримані лінійні відносно незалежних параметрів моделі поліноміального вигляду. Цей аналіз проводився з допомогою пакету прикладних програм ПРИАМ (Планування, Регресія і Аналіз Моделей) [125]. Структура математичних моделей визначалась внутрішніми алгоритмами використовуваного пакету, які базуються на методах кореляційного аналізу. Інформативність моделей визначалась величиною коефіцієнта множинної кореляції  $R$  та критерієм Фішера  $F_r$ . Для оцінки рівня інформативності користувалися критерієм Бокса-Веца.

Для моделювання та аналізу міжгенних взаємодій використовували метод багатфакторного зменшення розмірності (MDR, Multifactorial dimensionality reduction). Метод відноситься до групи виснажливих алгоритмів та створений для аналізу міжгенних взаємодій високого порядку та був розроблений у 2003 році Ritchie M.D. et al [401, 596]. MDR є непараметричним методом і дозволяє змодельовати та провести аналіз міжгенних взаємодій, які неможливо оцінити за допомогою традиційних параметричних методів, які використовуються у генетичній епідеміології. Даний алгоритм дозволяє зменшити розмірність числа параметрів, що розраховуються, при одночасній оцінці взаємодій великої кількості SNP-маркерів шляхом конструювання нових змінних на основі сумації генотипів, які асоціюються як із підвищеним так і зниженим ризиком розвитку захворювання. Метод багатфакторного зменшення розмірності дозволяє спочатку оцінити всі можливі двофакторні комбінації SNP, вибираючи єдину найкращу двофакторну модель, що характеризується найменшою помилкою предикції та найбільшою відтворюваністю. Аналогічно дана процедура застосовується для розрахунку усіх 3n, 4n, 5n-факторних моделей, в результаті чого на кожному етапі вибираються найкращі 3n, 4n, 5n комбінації SNP. Серед усіх n-локусних моделей вибирається та, яка характеризується найменшою помилкою прогнозу та найбільшим рівнем відтворюваності. Кінцева статистична значимість p для найкращої n-локусної моделі оцінюється за допомогою процедури Монте-Карло (1000 симуляцій).

### **Метод підрахунку «Загального генетичного рахунку»**

Загальний генетичний рахунок (TGS), (від англ. total genotype score) дозволяє встановити генетичний потенціал популяції до розвитку та прояву витривалості. Визначали за методом, розробленим Williams A., 2008 [706].

Розраховували за формулою:

Формула 2.2

$$TGS = (100/n \times 2) \times (GS_1 + GS_2 + \dots + GS_n),$$

де  $n$  – кількість досліджуваних поліморфізмів,  $GS_1$  – типова частота оптимального генотипу за кожним поліморфізмом (%). Досконалим вважається TGS, що складається з 100 представників, найгіршим – з 0 представників.

## 2.2. Організація досліджень

У дослідженні взяли участь 610 осіб, з яких 284 спортсменів різних видів спорту та 326 осіб, які не займаються спортом. Відповідно до типу енергозабезпечення і характеру фізичних навантажень група спортсменів була поділена на три підгрупи: I – види спорту з переважним проявом витривалості ( $n=110$ ), II – види спорту з переважним проявом швидкості/ сили ( $n=110$ ), III – види спорту з проявом змішаних якостей (витривалість, сила/ швидкість) ( $n=65$ ). На момент забору біологічних зразків ДНК для дослідження 10 спортсменів були заслуженими майстрами спорту України (ЗМС), 66 спортсменів мали кваліфікацію майстрів спорту України міжнародного класу (МСМК), 113 – майстрів спорту України (МС), 76 – кандидатів у майстри спорту (КМС), 19 спортсменів мали перший дорослий розряд, середній вік:  $21,5 \pm 2,9$  років. Контрольна група складалася з 231 жителя міста Києва, 53 студентів Національного університету фізичного виховання і спорту України факультету здоров'я, фізичного виховання, туризму та менеджменту (чоловіки,  $n=6$ , вік:  $18,8 \pm 1,5$  років; жінки,  $n=47$ , вік:  $18,3 \pm 1,4$  років) та 42 студентів Національної музичної академії України ім. П. Чайковського (чоловіки,  $n=12$ , вік  $18,8 \pm 1,5$  років; жінки,  $n=30$ , вік  $18,5 \pm 1,2$  років). Головною умовою для включення до контрольної групи була відсутність стажу регулярних занять спортом і спортивного розряду. Характеристика обстежуваних представлена у табл. 2.2. та

2.3. Генотипування (виділення ДНК, ампліфікація та електрофорез), визначення експресії генів у тромбоцитах крові спортсменів виконувалося на базі молекулярно-генетичної лабораторії відділу загальної і молекулярної патофізіології інституту фізіології імені О.О. Богомольця, Національної академії наук України.

Дослідження адаптаційних реакцій кардіореспіраторної системи спортсменів у відповідь на фізичні навантаження проводилося на базі лабораторії «Теорії методики спортивної підготовки та резервних можливостей спортсменів» НДІ НУФВСУ. Показники газообміну визначалися за допомогою газоаналізатора MetaMax. Ехокардіографічне дослідження проводилося на ультразвуковому сканері Hewlett Pachard Sonos 5500 на базі інституту кардіології ім. академіка Н.Д. Стражеско АМН України, відділ хронічної ішемічної хвороби серця і атеросклерозу. Тетраполярна трансторакальна реографія проводилася на базі Міжнародного центру Астрономічних і Медико-екологічних досліджень при Президіумі НАН України.

Дослідження проводились у 4 етапи:

Перший етап – вивчення розподілу алельних варіантів генів-кандидатів, що обумовлюють стан серцево-судинної системи у загальній популяції та серед висококваліфікованих спортсменів різних видів спорту, та вплив їх на результативність виступів спортсменів.

Другий етап – вивчення адаптаційних реакцій серцево-судинної та дихальної систем у спортсменів різних видів залежно від поліморфних варіантів генів-кандидатів.

Третій етап – у експерименті на тваринах встановлено хід адаптаційних реакцій до фізичних навантажень при порушеннях експресії генів-кандидатів.

Четвертий етап – аналіз і узагальнення отриманих результатів, підготовка публікацій, розробка методичних рекомендацій, написання дисертаційної роботи.

Результати цього розділу представлені у публікації [71].



[illegible]

Таблиця 2.3.

**Вибірки, типи, обсяги, зміст досліджень**

Контингент	n	Тип	Зміст
Контрольна група	326	Випадок – контроль	Аналіз розподілу частот генотипів і алелів поліморфізмів, які вивчаються, у популяції
Всі спортсмени	284	Випадок – контроль	Встановлення особливостей розподілу частот генотипів і алелів у групах спортсменів різних видів спорту
Всі спортсмени	284	Випадок – контроль	Визначення відмінностей у розподілі частот генотипів та алелів залежно від особливостей енергетичного забезпечення фізичних навантажень
Спортсмени, які спеціалізуються у веслуванні академічному	65	Генотип – фенотип	Визначення взаємозв'язку між поліморфізмами генів та особливостями адаптаційних реакцій кардіореспіраторної системи спортсменів, аеробною продуктивністю
Спортсмени, які спеціалізуються у лижних гонках	35	Генотип – фенотип	Визначення взаємозв'язку між поліморфізмами генів та розвитком фізичних якостей, структурою функціональної підготовленості
Спортсмени, які спеціалізуються у веслуванні академічному	50	Генотип – фенотип	Визначення взаємозв'язку між поліморфізмами генів та особливостями змін центральної та периферичної гемодинаміки
Щури, лінії Фішер	21	Генотип – фенотип у динаміці	Вивчення механізмів впливу поліморфізмів генів на фізичну працездатність

### РОЗДІЛ 3

## ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ГЕНІВ-КАНДИДАТІВ У СПОРТСМЕНІВ РІЗНИХ ВИДІВ СПОРТУ ТА У КОНТРОЛЬНІЙ ГРУПІ

В ході роботи проведено пошук поліморфізмів генів, асоційованих з фізичною діяльністю, що ґрунтується на знанні молекулярних механізмів м'язової діяльності та припущенні, що поліморфізм даного гена може вплинути на рівень метаболічних процесів в організмі. Для цього було використано кілька методичних підходів, а саме: виявлення і порівняння частоти генотипів та алелів певного гена у спортсменів і контрольній групі; кореляційний аналіз між генотипами і рівнем фізичної працездатності. Фізичну працездатність оцінювали за прямими та опосередкованими критерії. В якості опосередкованих критеріїв використовували статус спортсмена (кваліфікацію); фізіологічні та біохімічні показники. Серед прямих кількісних критеріїв використовували час виконання та потужність фізичної роботи.

### 3.1. Частота алельних варіантів I/D поліморфізму гена *ACE* серед спортсменів та у контрольній групі

Хоча I/D поліморфізм гена *ACE* є одним із найбільш вивчених, серед поліморфізмів тих генів, білкові продукти яких беруть участь у процесах адаптації до фізичних навантажень, проте дані про його значення як молекулярно-

генетичного маркера схильності до різних видів спорту є суперечливими. Крім того, загальноприйнятим вважається положення, що в кожній популяції є національні та етнічні особливості, які можуть змінювати інтерпретацію та значення молекулярно-генетичних маркерів [193]. Тому ми провели генотипування за даним поліморфізмом і в українській популяції, і в групах спортсменів різних видів спорту.

Генотипування дозволило нам встановити поширеність в українській популяції алельних варіантів одного з найбільш вивчених поліморфізмів, що стосуються генів, які беруть участь в адаптаційних реакціях до фізичних навантажень. За нашими даними, частота зустрічі I/I-, I/D-, D/D-генотипів складає 29; 51,1; та 19,8 % відповідно. Отриманий розподіл частот відповідає рівновазі Харді-Вайнберга ( $P=0,946$ ).

Порівняно з іншими популяціями серед українців більш поширеною є частота I/I-генотипу (табл. 3.1), хоча вона є меншою, ніж у східних народів [734], але вищою за західно-європейські країни [244, 577, 578]. Розподіл генотипів, отриманий нами, є наближеним до результатів дослідження, проведеного серед росіян [531], але відрізняється від розподілу, отриманого у Литві та Білорусії [53, 379]. Частота D/D-генотипу є значно нижчою порівняно з частотою в інших країнах. Частота зустрічі D-алеля в українській популяції складає 0,48, і є близькою до аналогічного показника серед греків (0, 43) [521], значно нижчою, ніж в Ізраїлі [246].

Результати генотипування спортсменів представлені у таблиці 3.2. У загальній групі спортсменів ( $n=238$ ) частота зустрічі I/I-, I/D-, D/D-генотипів складала 25,2; 46,2; та 28,2 % відповідно, а частота D-алеля складала 0,51. Як бачимо, у групі спортсменів частота рідкісного алеля дещо вища, але відмінність від контрольної групи невірогідна ( $p_{\chi^2}=0,3$ ).

Найвища частота зустрічі I/I-генотипу та I-алеля спостерігалась у спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість, найменшою – у тих, хто спеціалізуються у видах спорту з поєднанням витривалості та сили.

Таблиця 3.1.

**Порівняльний аналіз поширення I/D поліморфізму гена ACE в різних популяціях**

Країна	Генотип, %			Кількість обстежених	Автор
	I/I	I/D	D/D		
Великобританія	24	50	26	1906	Montgomery H., 1998; Myerson S., 1999
Великобританія	28	35	28	81	Williams A.G., 2005
США	23,1	46,1	30,8	631	Pescatello L.S., 2006
Японія	39	46,3	14,6		Zhang B., 2003
	31	56	11		Tobina T., 2007
Індонезія	60	31	9	68	Sasongko T.H., 2005
Іспанія	16	45	39	400	Alvarez R., 2000
Німеччина	19,6	47,6	32,8	189	Rankinen T., 2000
Туреччина	20,5	40,9	38,6		Cam F.S., 2005
Ізраель	10	46	43	247	Amir.O., 2007
Росія	23	52	24		Nazarov I.B., 2001
	24,3	46,7	29	428	Астратенкова И.В., 2006
Литва	23,6	38	38,4	250	Gineviciene V., 2011
Білорусія	19	50	31	302	Гилеп И.Л., 2010
Україна	27,5	54	18,5	104	Досенко В.Є., 2006
	25,1	53,0	21,9	283	Наші дані

Частота зустрічі D/D-генотипа та D-алеля переважала у групі спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з поєднанням сили та витривалості, хоча значні відмінності частоти зустрічі D/D-генотипу від контрольної групи спостерігалися також у групі спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту.

Таблиця 3.2

**Розподіл алельних варіантів I/D поліморфізму гена ACE у групах спортсменів різних видів спорту та контрольній групі (n=521)**

Група	Спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість (n=84)		Спортсмени, які спеціалізуються у швидко-силових видах спорту (n=108)		Спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту, що вимагають поєднання витривалості та сили (n=46)		Всі спортсмени (n=238)		Контрольна група (n=283)	
Генотип	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I/I	22	26,5	28	25,9	11	23,9	61	25,6	71	25,1
I/D	41	48,2	49	45,4	20	43,5	110	46,2	150	53,0
D/D	21	25,3	31	28,7	15	32,6	67	28,2	62	21,9
Частота D-алеля	0,494		0,514		0,543		0,513		0,484	
P <sub>1</sub>	0,77		0,29		0,27		0,2		—	
P <sub>2</sub>	0,82		0,46		0,29		0,36			

*Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою, p<0,05; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелей порівняно з контрольною групою, p<0,05*

Таким чином, наші результати підтверджують висновок, зроблений під час генотипування інших популяцій [298, 531, 715], що D-алель є сприятливим для спортсменів, які займаються тими видами спорту, що ставлять вимоги до прояву сили. Встановлена тенденція зростання частоти алелей при зростанні кваліфікації дозволяє вважати, що I-алель сприяє розвитку витривалості, тому в якості молекулярно-генетичного маркера у видах спорту на витривалість можна

використовувати І-алель I/D поліморфізму гена *ACE*. Але для отримання вірогідних даних дослідження вимагають збільшення вибірки спортсменів. Враховуючи, що даний поліморфізм впливає на рівень ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) в крові (у осіб з D/D-генотипом визначається максимальний рівень АПФ, у людей з I/I-генотипом рівень АПФ вдвічі нижчий, а у гетерозигот рівень фермента крові проміжний [708]), а сам фермент бере участь у процесі утворення одного з найбільш сильних судинозвужуючих факторів, можна припустити, що даний поліморфізм асоційований зі зниженим рівнем споживання кисню у м'язових клітинах. Таким чином, вказаний поліморфізм може сприяти адаптації м'язової тканини організму спортсменів до роботи, що реалізується за рахунок анаеробних механізмів енергозабезпечення, яку виконують спортсмени у видах спорту з розвитком сили та швидкості.

Для встановлення важливості І-алеля для спортсменів видів спорту з переважанням розвитку витривалості ми провели аналіз частоти зустрічі цього алеля у групах підгрупах спортсменів різних видів спорту з переважанням витривалості. У найбільш чисельних вибірках спортсменів розподіл алельних варіантів гена *ACE* складав: I/I – 28,1 %; I/D – 48,4 %; D/D – 23,4 % (академічне веслування) та 25; 50; 25 % (лижні гонки). Вірогідної різниці між розподілами у цих вибірках не спостерігалось, хоча порівняно з контрольною групою спостерігається незначне збільшення кількості D/D-генотипів.

Серед спортсменів швидкісно-силових видів спорту розподіл мав іншу тенденцію. Результати дослідження представлені у табл. 3.3. Хоча відмінності розподілів між підгрупами і контрольною групою невірогідні, що може бути пов'язане з невисокою кількістю спортсменів, але частота D-алеля переважає аналогічну величину контрольної групи у спортсменів всіх з представлених швидкісно-силових видів спорту. Так, у спортсменів, які займаються бігом на короткі дистанції ( підгрупа л/а спринт) частота D-алеля на 32,2 % перевищує частоту у контрольній групі.

Таблиця 3.3.

**Розподіл алельних варіантів гена ACE у групах спортсменів, які спеціалізуються в різних видах спорту з переважним розвитком сили та швидкості (%)**

Вид спорту	Л/а метання	Л/а стрибки	Л/а спринт	Плавання на короткі дистанції	Контрольна група
Генотип	N=18	N=34	N=20	N=32	N=283
I/I	33,3	32,4	14,3	21,2	25,1
I/D	38,9	47,1	47,6	42,4	53,0
D/D	27,8	20,6	33,3	33,3	21,9
Частота D-алеля	0,472	0,441	0,600	0,545	0,484
P1	0,574	0,189	0,906	0,171	—
P2	0,729	0,762	0,485	0,595	—

*Примітки: P1 – вірогідність відмінностей у розподілі генотипів порівняно з контрольною групою; P2 – порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у видах з переважним розвитком витривалості*

На рис. 3.1. зображено результати аналізу результатів за кваліфікацією спортсменів та встановлено залежність розподілу генотипів від кваліфікації спортсменів серед видів спорту з переважним проявом витривалості. Зі зростанням спортивної майстерності обстежуваних кількість генотипів I/I збільшується (КМС – 21,1 %; МС – 23,5 %; МСМК – 33,3 %), D/D, навпаки, – зменшується (КМС – 31,6 %; МС – 29,4 %; МСМК – 16,7 %). Так, різниця у частоті зустрічі I/I-генотипу серед спортсменів з кваліфікацією МСМК та КМС становить 12,2 %, а у частоті зустрічі генотипу D/D – 14,9 % (при вірогідних відмінностях розподілу генотипів,  $p_{\chi^2} = 0,024$ ). Частота алеля I також збільшується зі зростанням кваліфікації.



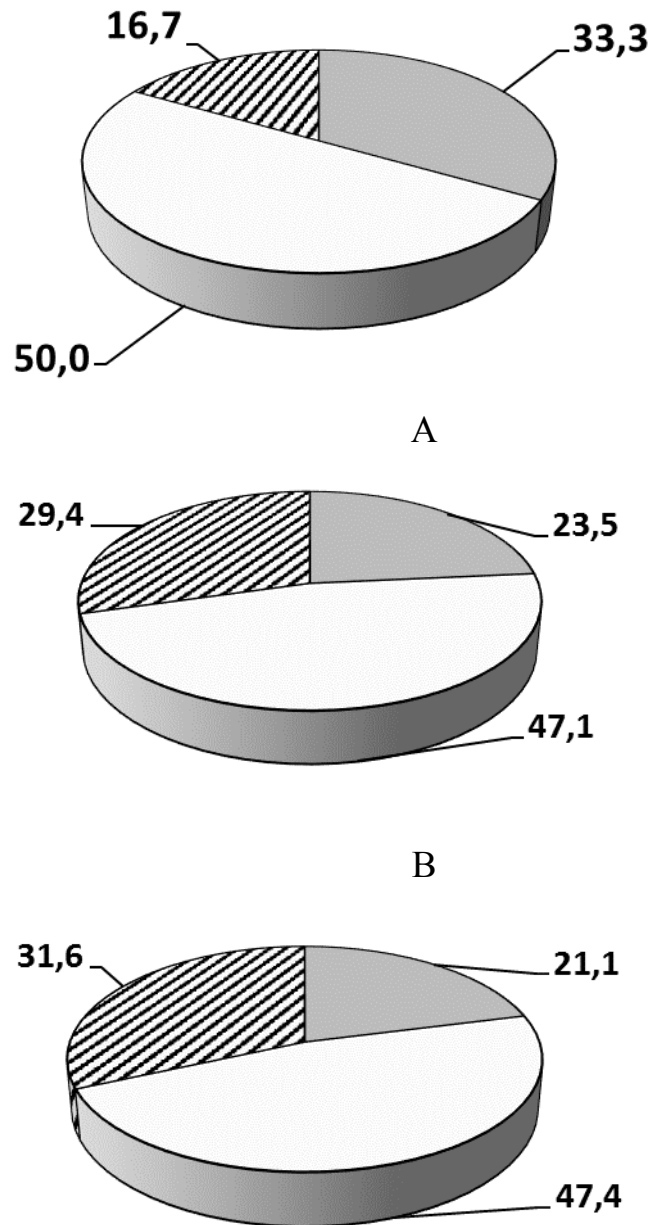


Рис. 3.1. Розподіл генотипів за геном ACE у спортсменів різної кваліфікації, які займаються видами спорту з переважним розвитком витривалості:

*А – спортсмени – майстри спорту України міжнародного класу; В – спортсмени – майстри спорту України; С – спортсмени – кандидати у майстри спорту.*

I/I    
  I/D    
  D/D

Аналіз результатів проведеного дослідження дозволяє нам стверджувати, що D-алель сприяє розвитку швидкості та сили, I-алель сприяє розвитку витривалості, тому в якості молекулярно-генетичного маркера у видах спорту на витривалість можливо використовувати I-алель I/D поліморфізму гена *ACE*. Але для отримання вірогідного підтвердження цієї тенденції слід збільшити вибірку обстежуваних та чітко їх диференціювати за видом спорту та кваліфікацією.

### **3.2. Частота алельних варіантів R/X поліморфізму гена *ACTN3* у контрольній групі і серед спортсменів різних видів спорту**

Результати генотипування за R/X поліморфізмом гена *ACTN3* мають наступний вигляд: 42,5 % популяції має генотип R/R; 52,3 % – R/X; і 5,2 % – X/X. Розподіл статистично не відрізняється від розподілу Харді-Вайнберга ( $p_{\chi^2}=0,09$ ). Частота X-алеля у наших дослідженнях становила 0,395. Цей показник дещо нижчий ніж у західно-європейських країнах та США, але близький до аналогічного показника у східно-європейських країнах (табл. 3.4).

Хоча даний поліморфізм належить до числа найбільш вивчених поліморфізмів в області спортивної генетики, до сьогоденішнього моменту точиться суперечка про його значення як маркера для прогнозування спортивної успішності. З думкою про те, що R/R-генотип є сприятливим для занять швидко-силовими видами спорту, більшість дослідників погоджуються [93, 372, 718]. Основне спірне питання полягає в тому, чи є X-алель сприятливим для розвитку витривалості, чи є несприятливим для занять будь-яким видом спорту?

Таблиця 3.4.

**Порівняльний аналіз поширеності алельних варіантів R/X поліморфізму гена *ACTN3* у популяціях [53, 93, 224, 314, 372, 385, 486, 521]**

Країна	Генотип, %			Частота X алеля	Кількість обстежених	Автор
	R/R	R/X	X/X			
Австралія	30	52	18	0,44	436	Yang N., 2003
США	27,3	46,1	26,6	0,49	469	Clarkson P., 2005
Іспанія	28,5	53,6	17,9	0,447	123	Lucia A., 2006
	31,8	49,8	18,4	–	283	Fiuza– Luces C., 2011
Греція	34	48	18	0,42	992	Moran C.N., 2007
Росія	36,8	49,0	14,2	0,387	1197	Дружевская А.М., 2010
	33,9	49,2	16,9	0,415	65	Шишкин С.С., 2007
Литва	39,2	50,4	10,4	0,36	250	Gineviciene V., 2011
Білорусія	38	53	9	0,35	152	Гилеп И.Л., 2010
Україна	36,9	48,8	14,3	0,387	84	Наші результати

Виокремлення основних тенденцій та асоціацій у вивченні функціонального значення цього маркера представлено у таблиці 3.5.

З огляду на суперечливість результатів досліджень, отриманих у різних країнах, ми провели аналіз поширення алельних варіантів R/X поліморфізму гена *ACTN3* серед українських спортсменів. У осіб, які не займаються спортом, розподіл генотипів складав: R/R – 36,9 %; R/X – 48,8 %; X/X – 14,3 %. Серед спортсменів різних видів спорту він мав наступний вигляд: R/R – 40,7 %; R/X – 54,8 %; X/X – 4,4 %. Серед спортсменів частота зустрічі X-алеля становила 0,318, тоді як у контрольній групі – 0,387. Відмінності у розподілі генотипів вірогідні ( $p_{\chi^2}=0,04$ ). Таким чином, аналіз частоти генотипів виявив, що група спортсменів

вірогідно відрізнялась від контрольної групи за розподілом алельних варіантів R/X поліморфізму гена *ACTN3*.

Таблиця 3. 5.

**Результати досліджень асоціації R/X поліморфізму гена *ACTN3* зі спортивною працездатністю [ 93, 486, 493, 521, 537, 604, 631]**

Автор	Суб'єкти	Кількість	Вид тестування	Асоціація
Moran C.N.	Здорові особи віком від 11 до 18 років		Блок тестів	R та швидкісні здібності
Roth S.M.				X/X– витривалість
Niemi A.– K.	Спортсмени	1060	«випадок– контроль»	X/X– витривалість, R-алель – спринт.
Vincent B.	Здорові молоді особи	90	«генотип– фенотип»	R/R – м'язова сила, R/R– м'язові волокна II <sub>x</sub> типу.
Delmonico M.J.	Особи старшого віку	157		Статеві особливості розвитку м'язової сили в осіб старшого віку при різних генотипах
Дружевська А.М.	Спортсмени	2139	«випадок– контроль»	<i>ACTN3</i> R-алель і RR-генотип – фізична діяльність
MacArthur G.	Елітні спортсмени	947	«випадок– контроль»	R – швидкі м'язові скорочення; X– повільні м'язові скорочення
Scott R.A.	Елітні спринтери	732	«випадок– контроль»	низька частота X-алеля у елітних спринтерів

Частота генотипу X/X та X-алеля у групі спортсменів нижчі на 9,9 % та 6,8 % відповідно, що може свідчити про несприятливість X/X- генотипу для занять спортом. Отже, R/X поліморфізму гена *ACTN3* асоційований зі статусом спортсмена.

Поділ спортсменів на групи за характером фізичних навантажень не виявив різницю у частоті поширення різних генотипів у групах спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість та у швидко-силових видах спорту (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

**Розподіл алельних варіантів R/X поліморфізму гена *ACTN3* у спортсменів різних видів спорту**

Генотип	Спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість		Спортсмени, які спеціалізуються у швидкокісно - силових видах спорту		Контрольна група		Всі спортсмени	
	n	%	n	%	n	%	n	%
R/R	17	37,8	38	42,2	31	36,9	55	40,7
R/X	27	60	47	52,2	41	48,8	74	54,8
X/X	1	2,2	5	5,6	12	14,3	6	4,4
Частота R-алеля	0,678		0,683		0,613		0,681	
Частота X-алеля	0,322		0,317		0,387		0,319	
Загальна кількість	45		90		84		135	
P1	0,08		0,15		1		0,04*	
P2	0,56				1		—	

*Примітки: P1 – вірогідність відмінностей у розподілі генотипів порівняно з контрольною групою; P2 – вірогідність відмінностей у розподілі генотипів порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості*

У спортсменів швидко-силових видів спорту частота зустрічі генотипу R/R на 4,4 % вища, ніж у спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості. Присутність X-алеля не лімітує фізичну працездатність у всіх видах спорту.

У наших дослідженнях частота генотипу X/X у групах спортсменів нижча за частоту встановлену у роботах іспанських дослідників, де частота X/X-генотипу у групі спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості становила 26 %, а у групі швидкісно-силових видів спорту – 15,9 % [ 372].

Більш яскраві відмінності у розподілі генотипів за SNP R/X у гені *ACTN3* вдалося встановити після генотипування отриманих результатів за видами спорту.

Поділ спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості, на підгрупи за внеском аеробного компоненту в енергозабезпечення змагальної діяльності дозволив нам встановити, що серед спортсменів тих видів спорту, де аеробний механізм забезпечує менше ніж 75 % відновлення енергоресурсів, частіше зустрічається X-алель (на 4,7 %). Серед спортсменів, які займаються видами спорту зі внеском аеробного механізму ресинтезу більше ніж 75 %, особи з X/X-генотипом відсутні (рис. 3.2).

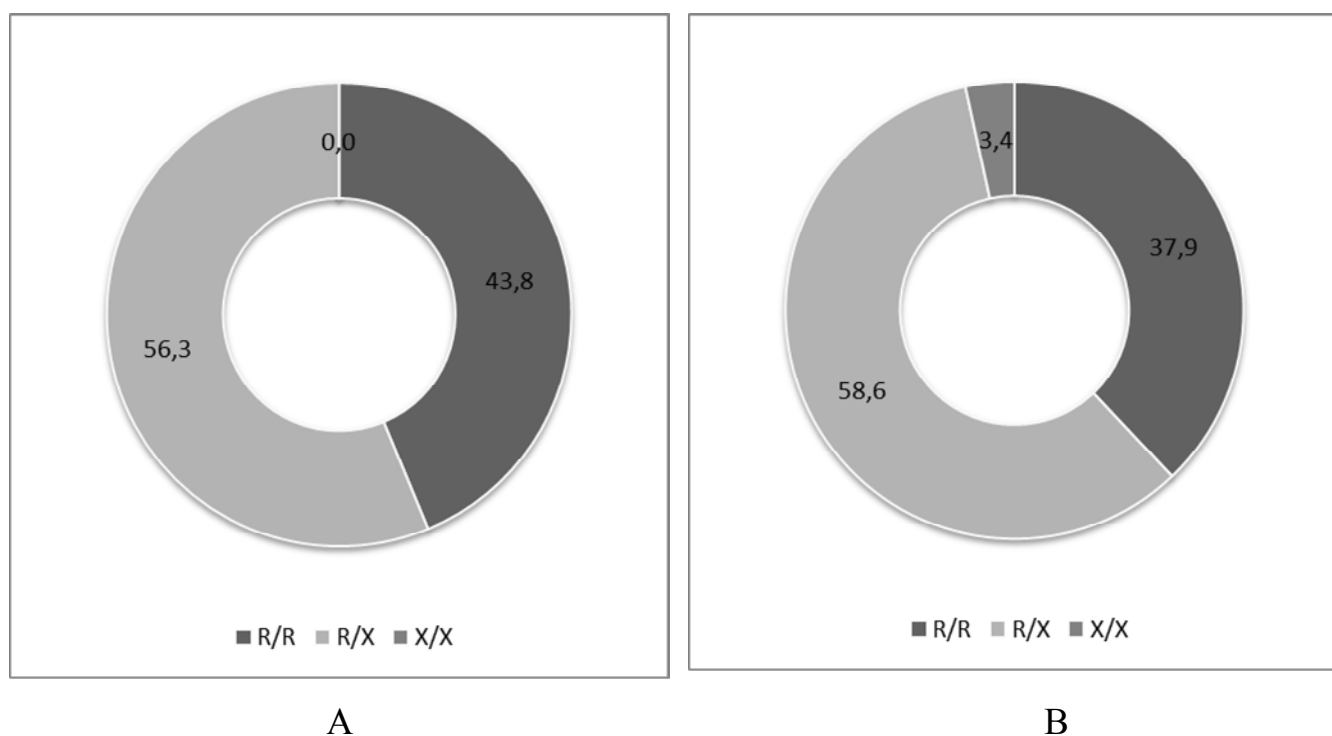


Рис. 3.2. Розподіл алельних варіантів R/X поліморфізму гена *ACTN3* серед видів спорту з різним внеском аеробного механізму ресинтезу енергії: *A* – види спорту зі внеском аеробного механізму ресинтезу до 75%; *B* – види спорту зі внеском аеробного механізму ресинтезу більше 75%

Різниця у частоті зустрічі R/R-генотипу в групах складає 5,9 %.Аналіз частоти алелів і генотипів R/X поліморфізму гена *ACTN3* серед різних швидкісно-силових видів спорту (табл. 3.7) дозволив виявити, що найменша частота X-алеля спостерігалася у спортсменів, які спеціалізуються в легкоатлетичних метаннях та легкоатлетичних стрибках.

Таблиця 3.7.

**Розподіл алельних варіантів гена *ACTN3* у групах спортсменів, які спеціалізуються в різних видах спорту з переважним розвитком сили та швидкості (%)**

Вид спорту	Л/а метання	Л/а стрибки	Плавання на короткі дистанції	Контрольна група
Генотип	N=18	N=29	N=24	N=84
R/R	55	15,2	37,5	36,9
R/X	40	11,4	54,2	48,8
X/X	5	6,9	8,3	14,3
Частота X-алеля	0,25	0,258	0,354	0,387
P1	0,26	0,19	0,8	1

P1 – вірогідність відмінностей у розподілі генотипів порівняно з контрольною групою

Наші результати підтверджують раніше встановлений факт [93, 521, 537], який свідчить, що R-алель гена *ACTN3* сприяє розвитку якостей, необхідних для прояву високої фізичної працездатності та спортивної результативності у швидкісно-силових видах спорту, а X/X-генотип є несприятливим для занять спортом взагалі, але для досягнення вірогідності результатів необхідне збільшення вибірки.

### 3.3. Частота алельних варіантів Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* у контрольній групі та серед спортсменів різних видів спорту

Аналіз даних наукової літератури дозволив нам виділити основні тенденції, які характеризують значення даного поліморфізму як молекулярно-генетичного маркера схильності до занять спортом (табл. 3.8)

Таблиця 3.8.

#### Результати досліджень асоціації Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* із фізичною працездатністю у спорті [12, 19, 22, 233]

Автор	Суб'єкти	Кількість	Вид тестування	Асоціація
Ахметов І.І., 2006	Кваліфіковані спортсмени	356	Випадок – контроль	Ala-алель обумовлює схильність до підвищеної фізичної працездатності
Ахметов І.І., 2006	Кваліфіковані спортсмени	77	Генотип – фенотип	Pro-алель сприяє розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка
Ахметов І.І., 2008	Кваліфіковані спортсмени	260	Генотип – фенотип	Ala-алель асоційований з величиною поперечного перерізу кістякових м'язів
Adamo К.В., 2005	Пацієнти, хворі на діабет II типу	139		Ala-алель сприяє більшій глікемічній відповіді на фізичні вправи у хворих на діабет



Більшість дослідників сходяться на думці, що Ala-алель сприяє збільшенню м'язової маси та розвитку сили, тому може бути маркером схильності до швидкісно-силових видів спорту.

Використання методу ПЛР дозволило нам встановити частоту поширення алельних варіантів Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* в українській популяції. Розподіл алельних варіантів за цим поліморфізмом становить: Pro/Pro – 64,2 %; Pro/Ala – 34,0 %; Ala/Ala – 1,9 %; частота зустрічі рідкісної Ala-алеля – 18,9 %. Даний розподіл відповідає рівновазі Харді-Вайнберга ( $p_{\chi^2} = 0,15$ ). Встановлена в наших дослідженнях частота зустрічі мінорного Ala-алеля дещо перевищує частоту в азіатських та європейських країнах [321, 717], але наближається до частоти у східно-європейських країнах [26] (див. табл. 3.9). У більшості популяцій переважає гомозиготний генотип Pro/Pro, а частота генотипу Ala/Ala є дуже низькою.

Таблиця 3.9.

**Порівняльний аналіз поширення Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* в різних популяціях**

Країна	Генотип, %			Частота Ala-алеля	Кількість обстежених	Автор
	Pro/Pro	Pro/Ala	Ala/Ala			
США, індіанці	82,6	16,2	1,2	0,09	328	Muller Yu.Li, 2003
Іран	85,9	14,1	0	0,07	128	Namvaran F., 2010
Італія	87,5	12,5	0	0,06	254	Costa V., 2009
Коста-Ріка	81,5	17,1	1,4	0,10	1805	Ruiz– Narvaes E.A., 2007
Росія	76,9	22,0	1,1	0,151	1073	Ахметов И.И., 2008
Греція	90	10	0	0,05	140	Xita N., 2009
Україна	64,1	34,0	1,9	0,189	318	Наші дані
	63	33,0	4,4	0,274	39	Kaydashev I.P., 2007

Генотипування спортсменів різних видів спорту дозволило нам встановити відмінності у розподілі алельних варіантів за Pro/Ala поліморфізмом (табл. 3.10).

Таблиця 3.10.

**Частота зустрічі алельних варіантів Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* серед спортсменів різних видів спорту та у контрольній групі (n=567)**

Генотип	Спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту		Спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість		Контрольна група		Змішана група	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pro/Pro	48	55,2	77	77	204	64,5	37	59,7
Pro/Ala	35	40,2	19	19	108	33,5	24	38,7
Ala/Ala	4	4,6	4	4	6	1,9	1	1,6
Частота Ala - алеля	0,247		0,135		0,18		0,21	
Загальна кількість	87		100		318		62	
P <sub>1</sub>	0,16		0,01*		1		0,77	
P <sub>2</sub>	0,005*				—		0,02*	
P <sub>3</sub>	0,09		0,08		1		0,59	

Примітки:  $p_1$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою;  $P_2$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості;  $P_3$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з контрольною групою; \* – вірогідні відмінності у за  $\chi^2$  – критерієм

Загальний розподіл алельних варіантів Pro/Ala поліморфізму гена *PPARG* у групі спортсменів (n=249) (65,1 % Pro/Pro, 31,3 % Pro/Ala і 3,6 % Ala/Ala) від аналогічного розподілу у контрольній групі статистично не відрізнявся ( $p_{\chi^2}=0,4$ ), хоча у групі спортсменів як частота зустрічі генотипу Ala/Ala (на 1,7 %), так і рідкісного Ala-алеля була дещо вищою.

При розподілі вибірки спортсменів на підгрупи за характером енергозабезпечення змагальних вправ встановлено, що поширеність алельних форм гена *PPARG* у цих підгрупах відрізняється.

У всіх обстежених групах найвищою була частота Pro/Pro-генотипу, хоча в групі спортсменів, які спеціалізуються у видах на витривалість, ця величина була вищою за аналогічну у контрольній групі на 12,5 % ( $p<0,05$ ), а у групі швидкісно-силових видів спорту та видів спорту, що вимагають поєднаного розвитку сили та витривалості, нижчою відповідно на 9,3 % та 4,8 %. Шляхом використання порівняльного аналізу розподілу алельних варіантів ми встановили, що вірогідними є відмінності між вибірками спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах та видах спорту з переважним розвитком витривалості. Так, частота Pro/Pro-генотипу відрізнялась у цих групах на 21,8 %, а частота мінорного алеля була у групі спортсменів швидкісно-силових видів вищою на 11,2 % ( $p=0,005$ ). (рис. 3.3).

Ці результати свідчать, що Pro-алель може сприяти розвитку високої фізичної працездатності у видах спорту з переважним проявом витривалості, а Ala-алель – у швидкісно-силових видах спорту. Крім того, спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості, вірогідно відрізнялися за розподілом генотипів від спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з поєднанням розвитку сили та витривалості (змішана група). Так, частота зустрічі генотипу Pro/Pro у групі змішаних видів спорту на 17,3 % ( $p_{\chi^2}=0,02$ ) менша, ніж у групі видів спорту з переважним розвитком витривалості.

Між видами спорту на витривалість, обстежених нами, принципових відмінностей у розподілі генотипів за даним поліморфізмом не встановлено.

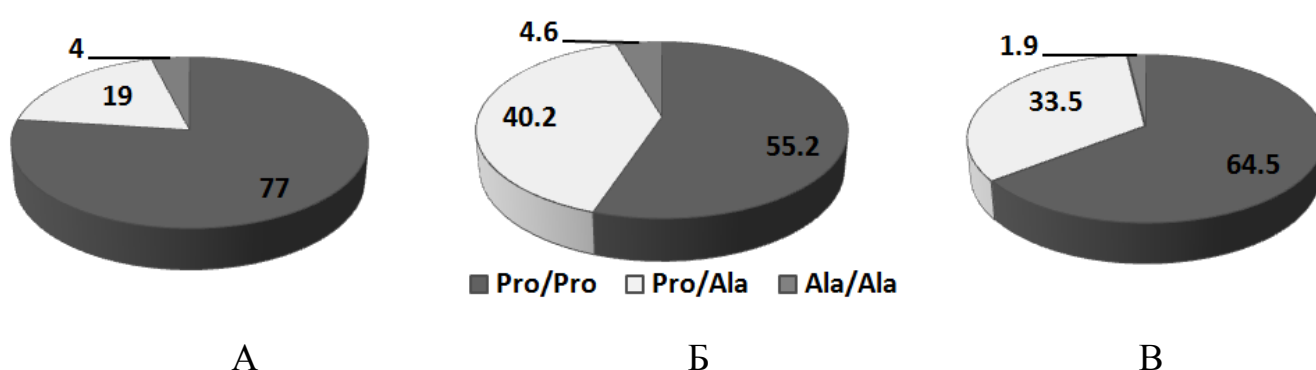


Рис. 3.3. Розподіл алельних варіантів Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена PPARC серед спортсменів різних видів спорту та у контрольній групі: А– спортсмени, які спеціалізуються у видах з переважним розвитком витривалості; Б – спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту; В – контрольна група

(табл. 3.11), хоча серед спортсменів, які займаються академічним веслуванням, відсоток Ala-алеля вищий, ніж серед спортсменів інших видів цієї підгрупи (на 3,9 % ніж у спортсменів, які займаються лижними гонками).

Розподіл генотипів та алелей за даним поліморфізмом серед спортсменів швидкісно-силових видів спорту відрізнявся тільки у групі спортсменів, які займаються стрибками (рис. 3.4).

Серед спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах легкої атлетики, найбільшою частотою Ala-алеля (31 %) відрізнялися спортсмени, які займалися бігом на короткі дистанції ( $p < 0,05$ ), а серед спортсменів, які займаються стрибками (14,7 %), цей алелей зустрічається рідше, ніж в контрольній групі (на 3,3 %). Очевидно, що даний поліморфізм не має важливого значення для спортсменів, які спеціалізуються у легкоатлетичних стрибках. Таким чином, група спортсменів видів спорту з переважним розвитком витривалості за розподілом генотипів за Pro/Ala поліморфізмом гена PPARC вірогідно відрізняється від спортсменів швидкісно-силових видів спорту та спортсменів з поєднанням сили та витривалості.

Таблиця 3.11

**Розподіл алельних варіантів Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* серед спортсменів видів спорту з переважним розвитком витривалості (n=93)**

Генотип	Академічне веслування (n=65)		Лижні гонки (n=28)	
	n	%	n	%
Pro/Pro	49	75,4	22	78,6
Pro/Ala	13	20	6	21,4
Ala/Ala	3	4,6	0	0
Частота Pro-алеля	0,854		0,893	
Частота Ala-алеля	0,146		0,107	
P <sub>1gen</sub>	0,07		0,3	
P <sub>1al</sub>	0,3		0,13	
P <sub>2 gen</sub>	0,22			
P <sub>2al</sub>	0,14			

*Примітки: P<sub>1gen</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою; P<sub>1al</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелей порівняно з контрольною групою; P<sub>2gen</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з іншими спортсменами; P<sub>2al</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелей порівняно з іншими спортсменами; \* – вірогідні відмінності у за  $\chi^2$  – критерієм.*

Отже, Pro/Ala поліморфізм гена *PPARG* асоційований зі схильністю до прояву високої фізичної працездатності як в швидко-силових видах, так і у видах з переважним розвитком витривалості. Його можна зарахувати молекулярно-генетичним маркером відбору у різні види спорту, оскільки алель Pro є сприятливим для розвитку витривалості, а Ala – швидкості та сили, що, очевидно, зумовлюється його впливом на рівень метаболізму вуглеводів та ліпідів. Оскільки даний поліморфізм призводить до зниження здатності транскрипційного фактору PPAR $\gamma$  зв'язуватися з промоторами генів, білкові

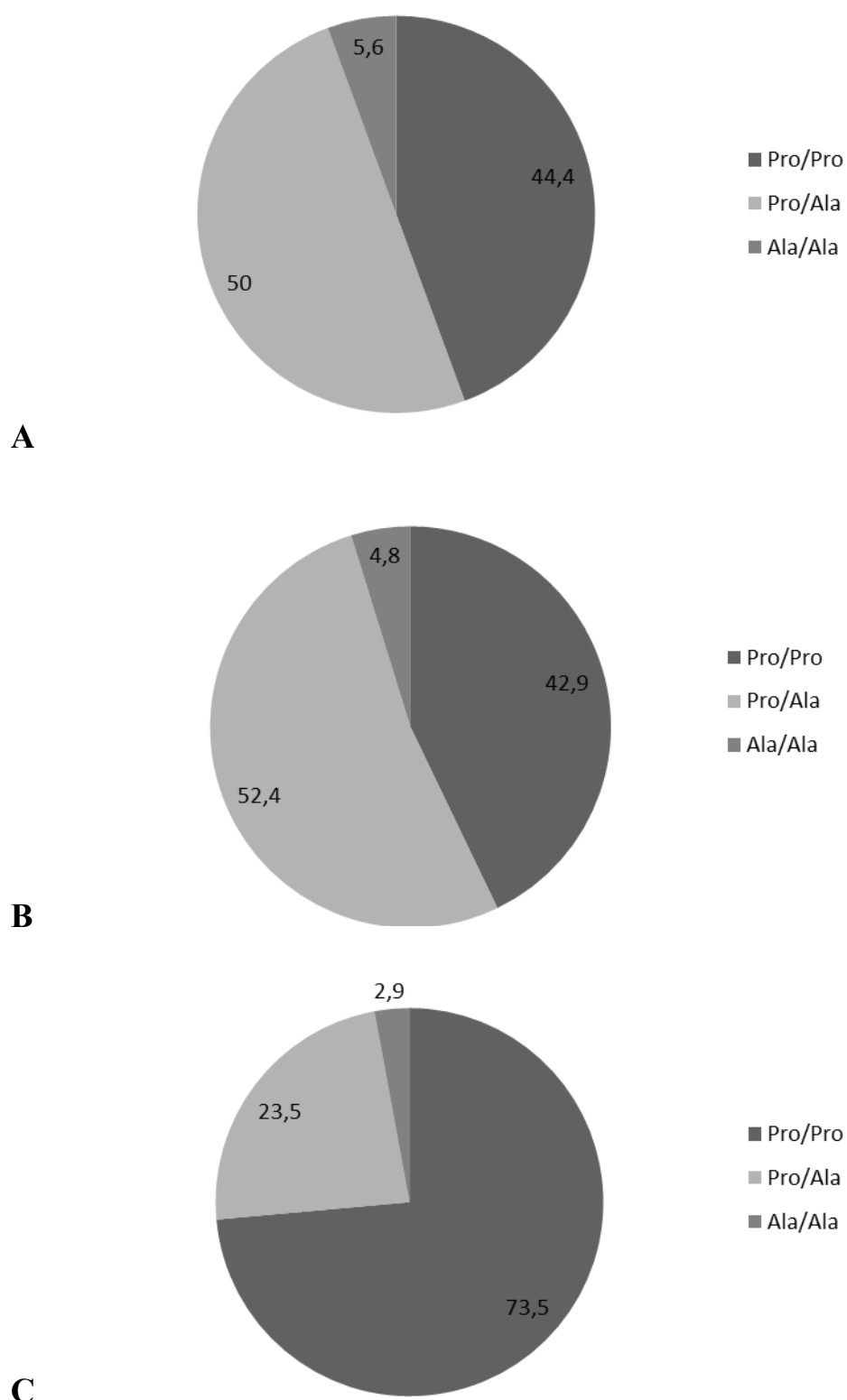


Рис. 3.4. Розподіл алельних варіантів Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* серед спортсменів швидкісно-силових видів спорту (n=73): *A* – метання, *B* – біг на короткі дистанції, *C* – стрибки

продукти яких приймають участь у ліпідному та вуглеводному обмінах, і зниження рівня їх активації [327, 505], це може бути причиною сповільнення ліполізу у жировій тканині, гліколізу у печінці та підвищення чутливості до інсуліну, збільшення утилізації глюкози [476, 477], що є сприятливим для прояву фізичної працездатності у швидкісно-силових видах спорту.

#### **3.4. Частота алельних варіантів $G^{2528} \rightarrow C$ поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA* у контрольній групі та серед спортсменів різних видів спорту**

Серед дослідників панує думка про те, що  $G^{2528} \rightarrow C$  поліморфізм 7-го інтрону гена *PPARA* може виступати маркером і витривалості, і швидкості, та сили [12 ]. Більшість погоджується з думкою, що G-алель асоційований із розвитком витривалості Але його прогностичне значення для спортсменів різних видів спорту остаточно не встановлено (табл. 3.12).

Тому ми провели дослідження поширеності алельних варіантів цього поліморфізму серед українських спортсменів різних видів спорту. За допомогою нашого аналізу виявлено, що тільки автори одного дослідження стверджують, що обидва алелі даного поліморфізму є прогностичними маркерами схильності до виконання м'язової роботи, решта – схильні до думки, що тільки G-алель може бути вірогідним маркером. Оскільки частота зустрічі різних генотипів за цим поліморфізмом в українській популяції раніше не вивчалася, ми встановили розподіл генотипів у групі осіб, які не займаються спортом (табл. 3.13).

Таблиця 3.12

**Основні тенденції впливу  $G^{2528} \rightarrow C$  поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA* на фізичну працездатність [13, 235, 499, 312, 357]**

Автор	Суб'єкти	Кількість	Вид тестування	Асоціація
Cieszczyk P, 2011	Елітні спортсмени, які спеціалізуються в єдиноборствах	60	Випадок – контроль	Частота G-алеля вірогідно вища у елітних спортсменів, які спеціалізуються у єдиноборствах, ніж у контрольній групі
Ахметов І., 2006	Елітні спортсмени різних видів спорту	1034	Випадок – контроль	G-алель асоційований зі схильністю і до прояву витривалості, C-алель – до розвитку швидко-силових якостей
Ахметов І., 2006	Здорові чоловіки, які не займаються спортом	40	Генотип – фенотип	У осіб з G/G вищий відсоток повільних м'язових волокон, ніж у осіб з C/C-генотипом
Еунон N., 2010	Елітні спортсмени	155	Випадок – контроль	GG-генотип асоційований зі схильністю до розвитку витривалості
Maciejewska A., 2011	Елітні гребці	55	Випадок – контроль	G-алель асоційований із розвитком витривалості

Тому ми провели дослідження поширеності алельних варіантів цього поліморфізму серед українських спортсменів різних видів спорту. За допомогою нашого аналізу виявлено, що тільки автори одного дослідження стверджують, що обидва алелі даного поліморфізму є прогностичними маркерами схильності до виконання м'язової роботи, решта – схильні до думки, що тільки G-алель може бути вірогідним маркером. Оскільки частота зустрічі різних генотипів за цим поліморфізмом в українській популяції раніше не вивчалася, ми встановили розподіл генотипів у групі осіб, які не займаються спортом (табл. 3.13).



Таблиця 3.13

**Порівняльний аналіз поширення  $G^{2528} \rightarrow C$  поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA* в різних популяціях [13, 312]**

Країна	Генотип, %			Частота <b>G</b> - алеля	N	Автор
	G/ G	G/C	C /C			
Польща	54,7	30,94	14,36	0,70	181	Cieszczyk P. 2011
Росія	69,2	28,0	2,8	0,83	1275	Ахметов І., 2006
Україна	67,1	30,6	2,4	0,82	85	Наші результати

Як бачимо, наші результати збігаються з результатами, отриманими у інших слов'янських популяціях, зокрема серед росіян [13]. Розподіл генотипів у нашій вибірці відповідає рівновазі Харді-Вайнберга ( $p_{\chi^2}=0,089$ ).

Порівняльний аналіз розподілу алельних варіантів генів у загальній групі спортсменів та у контрольній групі дозволив встановити вірогідні відмінності між цими вибірками ( $p_{\chi^2}=0,049$ ). У групі спортсменів частота зустрічі генотипу G/G на 18,6 % перевищувала частоту в контрольній групі, а частота зустрічі генотипу G/C і C/C була на 35,6 % і 66,5 % нижчою, ніж у контрольній групі (рис. 3.5).

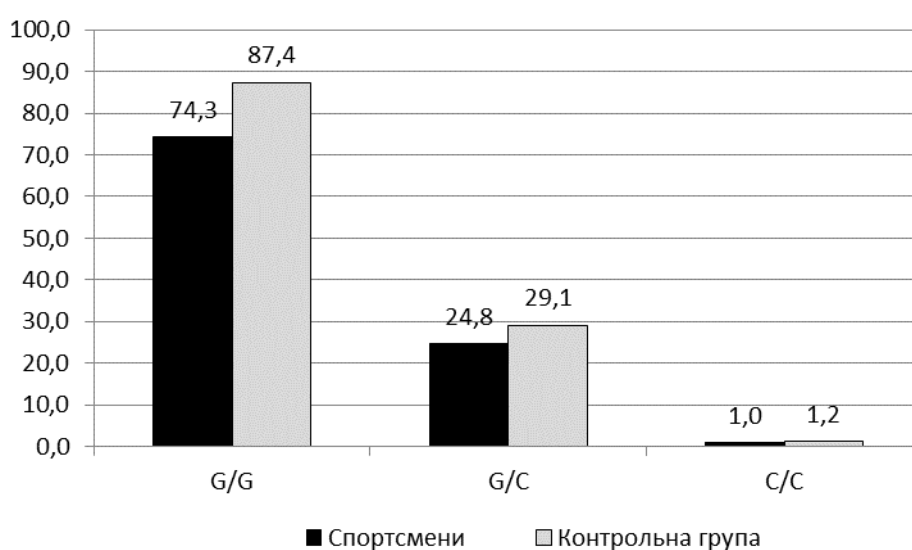


Рис. 3.5. Частота генотипів за  $G^{2528} \rightarrow C$  поліморфізмом гена *PPARA* в контрольній групі та загальній групі спортсменів

Отже G-алель G/C поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA* може сприяти високій спортивній працездатності.

Аналіз результатів генотипування спортсменів різних видів спорту (табл. 3.14) свідчить, що в усіх видах спорту, які ми вивчали, спостерігається переважання частоти G-алеля та G/G-генотипу порівняно з контролем.

Таблиця 3.14

**Частота алельних варіантів  $G^{2528} \rightarrow C$  поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA* серед спортсменів різних видів спорту (n=279)**

Генотип	Спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість		Спортсмени, швидкісно-силових видів спорту		Змішана група		Всі спортсмени		Контрольна група	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
G/G	59	73,8	52	73,2	39	76,5	150	74,3	57	67,1
G/C	21	26,3	17	23,9	12	23,5	50	24,8	26	30,6
C/C	0	0	2	2,8	0	0	2	1,0	2	2,7
G-алель	0,86		0,85		0,88		0,86		0,82	
C-алель	0,13		0,14		0,11		0,134		0,176	
N	80		71		51		202		85	
$P_1$	0,29		0,64		0,34		0,37		1	
$P_2$	0,26		0,5		0,19		0,19		1	
$P_3$	0,31									

Примітки:  $P_1$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою;  $P_2$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелей порівняно з контрольною групою;  $P_3$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості; \* – вірогідні відмінності у за  $\chi^2$  – критерієм.

Найвища частота G-алеля у спортсменів, які займаються тими видами спорту, де необхідне поєднання сили та витривалості, а найменша у спортсменів швидкісно-силових видів спорту. Вірогідної різниці між спортсменами, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості та спортсменами швидкісно-силових видів спорту встановлено не було. Але спостерігається тенденція до зростання частоти G-алеля зі зростанням спортивної майстерності у видах спорту з переважним проявом витривалості: КМС (0,58)→МС (0,59)→МСМК (0,68). Аналогічні результати спостерігалися в дослідженнях ізраїльських спортсменів [357].

Результати нашої комбінованої групи, до якої нажать спортсмени різних видів єдиноборств, співпадають з результатами отриманими на польських спортсменах, які спеціалізуються у єдиноборствах [312], де було також встановлено високу частоту G-алеля (0,83).

Відомо, що у носіїв G-алеля окислення жирних кислот у клітинах печінки, міокарду, скелетних м'язах та інших органах відбувається інтенсивніше, ніж у носіїв С-алеля, очевидно, тому алель G відноситься до алелей, що сприяють високій спортивній працездатності.

### **3.5 Поширення алельних варіантів Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізму гена *PPARGC1B* серед спортсменів різних видів спорту**

Частота алелей та генотипів поліморфізму гена *PPARGC1B* досліджувалася у небагаточисленних вибірках (табл. 3.15).

Порівняльний аналіз поширення Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізму гена *PPARGC1B* в різних популяціях свідчить, що частота рідкісного Pro-алеля, встановлена в українській популяції, була значно меншою за частоту, встановлену у західно-європейських популяціях.

Так, частота Pro-алеля у німецьких дослідників [712] складала 13,3 %, тоді як у наших – 5 %, що співпадало з частотою у росіян – 4,9 % [11].

Таблиця 3.15

**Порівняльний аналіз поширення Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізму гена *PPARGC1B* в різних популяціях [11, 712].**

Країна	Генотип, %			Частота <b>Pro-</b> алеля	N	Автор
	Ala/Ala	Ala/Pro	Pro/Pro			
Німеччина	86,7	12,7	0,6	13,3	1006	Wirtenberger S. 2006
Росія	90,6	9,1	0,3	4,9	1113	Ахметов И.И., 2009
Україна	88,9	11,1	0	5	81	Наші результати

Дослідження поширеності алельних варіантів Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізму гена *PPARGC1B* серед українських спортсменів дозволило встановити, що у загальній групі спортсменів частота рідкісного алеля Pro була вищою, ніж у контрольній групі (табл. 3.16).

Спостерігалася незначна перевага у частоті Pro-алеля у групі спортсменів, які спеціалізувалися у дисциплінах з проявом витривалості, але вірогідних відмінностей встановлено не було. У схожих дослідженнях російських вчених було встановлено, що Pro-алель можна розглядати, як маркер витривалості [11].

Отже Pro-алель сприяє фізичній працездатності, особливо у видах спорту з переважним проявом витривалості, але дослідження вимагають додаткового

збільшення кількості обстежуваних. Таким чином, вірогідних відмінностей у розподілі генотипів та алелей при аналізі поліморфізму Ala<sub>203</sub>→Pro гена *PPARGC1B* не встановлено.

Таблиця 3.16

**Частота зустрічі алельних варіантів Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізму гена *PPARGC1B* серед спортсменів різних видів спорту та в контрольній групі (n=236)**

Генотип	Спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість		Спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно- силових видах спорту		Всі спортсмени		Змішана група		Контрольна група	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ala/Ala	62	84.4	51	86.4	134	86,5	21	91,3	72	88.9
Pro/Ala	10	13.7	7	11.9	19	12,3	2	8,7	9	11.1
Pro/Pro	1	1.4	1	1.7	2	1,3	0	0	0	0
Pro-алель	0.082		0.07		0,07		0,04		0,05	
N	73		59		155		23		81	
P <sub>1</sub>	0,5		0,49		0,57		0,95		1	
P <sub>2</sub>	0,35		0,49		0,44		0,75		1	
P <sub>3</sub>	0,94				—		0,69		—	

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелей порівняно з контрольною групою; P<sub>3</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості; \* – вірогідні відмінності у за  $\chi^2$  – критерієм.

Проте було показано, що Pro-алель частіше зустрічається у спортсменів, які спеціалізуються у дисциплінах з переважним проявом витривалості. Дане твердження підкріплюється тим фактом, що Pro-алель сприяє підвищенню сприяє неокислювальному метаболізму глюкози [479], веде до збільшення кількості мітохондрій та споживання кисню [653; 508], що є сприятливим для розвитку високої фізичної працездатності у видіх спорту з переважним розвитком витривалості.

### **3.6. Дослідження структурно-функціональних особливостей генів, що обумовлюють стійкість до гіпоксії навантаження**

**3.6.1. Частота алельних варіантів Pro<sub>582</sub>→Ser (C<sup>1744</sup>→T) поліморфізму гена *HIF1A* в українських спортсменів.** Хоча роль такого важливого фактору як гіпоксія – індукційний фактор на адаптаційні процеси до фізичних навантажень, які супроводжуються гіпоксичними станами, – вивчається вже давно, але чіткої та однозначної думки про вплив поліморфізму гена даного білка на адаптацію організму до гіпоксії навантаження у дослідників немає (табл. 3.17). Частина вчених сходиться на думці, що лише T-алель може бути маркером схильності до розвитку швидкості та сили [236, 313]. Інші вважають, що даний поліморфізм впливає на розвиток витривалості [336, 569].

Для встановлення частоти поширення даного поліморфізму в українській популяції ми провели ДНК генотипування (табл. 3.18, 3.19).

Порівняльний аналіз з результатами попередніх досліджень, проведених у інших країнах, свідчить, що поширеність алельних варіантів цього поліморфізму не відрізняється від аналогічної величини в інших популяціях.

Таблиця 3.17

**Основні тенденції впливу Pro<sub>582</sub>→Ser поліморфізму гена *HIF1A* на спортивну працездатність [236, 313, 336, 569]**

Автор	Суб'єкти	N	Вид тестування	Асоціація
Prior S.J., 2003	Особи, які не займаються спортом	233	Генотип — фенотип	C/T і T/T генотипи призводять до значного зменшення змін VO <sub>2</sub> max після тренувань у людей старшого віку
Ахметов И.И., 2008	Спортсмени швидкісно-силових видів спорту	74	Контроль — випадок	HIFA 582Ser-алель є маркером схильності до занять видами спорту, спрямованими на розвиток сили та швидкості
Döring F., 2010	Елітні спортсмени, які займаються видами спорту на витривалість	316	Контроль — випадок	Pro/Pro-генотип асоційований зі статусом елітних спортсменів, які займаються видами спорту на витривалість
Cieszczyk P., 2011	Спортсмени швидкісно-силових видів спорту	158	Контроль — випадок	Висока частота T-алеля у спортсменів швидкісно-силових видів спорту

Розподіл алельних варіантів Pro<sub>582</sub>→Ser (C/T) поліморфізму гена *HIF1A* задовольняє умови рівноваги Харді-Вайнберга ( $p_{\chi^2}=0,89$ ). Найбільш поширеним в українській популяції виявився гомозиготний генотип Pro/Pro (82,3 %), а частота гомозиготного генотипу Ser/Ser складала лише 1,2%.

Частота алеля Pro в наших дослідженнях (0,91) є близькою до значень частоти, встановленої в Росії (0,9) [17] та Польщі [313], але вищою, ніж у європейській популяції [336].

Таблиця 3.18

**Поширеність Pro<sub>582</sub>Ser поліморфізму гена *HIF1A* в різних популяціях [236, 259, 313, 336, 530, 569]**

Країна		Генотип, %			Частота <b>Pro-</b> алеля	Кількість обстежених	Автор
		Pro/Pro	Pro/Ser	Ser/Ser			
європейська популяція		—	—	—	0,75	304	Döring F., 2010
Північна	Афро-американці	—	—	—	0,97	91	Prior S.J. 2003
	Білошкірі американці	—	—	—	0,88	142	
Мексика		90,5	9,5	0	0,95	105	Nava–Salazar S., 2011
Австрія		83,2	15,3	1,5	0,9	969	Bahadori B., 2010
Польща		81,8	18,11	—	0,9	254	Cieszczyk P., 2011
Росія		83,5	16,0	0,5	0,92	920	Ахметов И.И.. 2008
Україна		82,3	16,5	1,2	0,91	260	Наші результати

З метою встановлення особливостей впливу даного поліморфізму на схильність до занять спортом було проведено пошук асоціацій цього



поліморфізму зі статусом спортсменів. Розподіл генотипів у загальній групі спортсменів складав: С/С – 80,1 %; С/Т – 19,4 %, Т/Т – 0,5 % і від контрольної групи статистично не відрізнявся ( $p_{\chi^2}=0,58$  0,34). Серед усієї групи спортсменів не встановлено осіб, які б мали гомозиготний Т/Т-генотип.

Хоча розподіл алельних варіантів даного поліморфізму в загальній групі спортсменів від контрольної групи статистично не відрізнявся, але поділ спортсменів на групи дозволив побачити яскраві відмінності у розподілі алельних варіантів. Результати генотипування спортсменів різних видів спорту за С/Т поліморфізмом гена *HIF1A* представлені у табл. 3.19.

Таблиця 3.19

**Частота зустрічі алельних варіантів Pro<sub>582</sub>→Ser (С/Т) поліморфізму гена *HIF1A* серед спортсменів різних видів спорту та в контрольній групі (n=451)**

Генотип	Спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість		Спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту		Змішана група		Контрольна група	
	n	%	n	%	n	%	n	%
С/С	70	86,4	41	69,5	42	82,4	214	82,3
С/Т	11	13,6	17	28,2	9	17,6	43	16,5
Т/Т	0	0	1	1,7	0	0	3	1,2
С-алель	0,93		0,84		0,91		0,91	
Т-алель	0,07		0,16		0,09		0,09	
Загальна кількість	81		59		51		260	
P <sub>1</sub>	0,49		0,08		0,73		1	
P <sub>2</sub>	0,3		0,03*		0,85			
P <sub>3</sub>	0,03*							

Примітки:  $P_1$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ;  $P_2$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелей порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ;  $P_3$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів у порівнянні зі спортсменами, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість; \* – вірогідні відмінності у за  $\chi^2$  – критерієм

У спортсменів, які займаються видами спорту з переважним проявом витривалості, частота С/С-генотипу перевищує аналогічну величину у контрольній групі та у групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту на 4,1 % та 16,9 % ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Цей показник у групі спортсменів, які займаються видами спорту з поєднаним розвитком сили та витривалості, не відрізняється від контрольної групи (рис. 3.6). У групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту особи з С/С-генотипом зустрічаються найрідше (на 3,5 % частота зустрічі цього генотипу в даній групі менша за частоту в контрольній групі). Таким чином, можна стверджувати, що С/С-генотип сприяє схильності до розвитку витривалості.

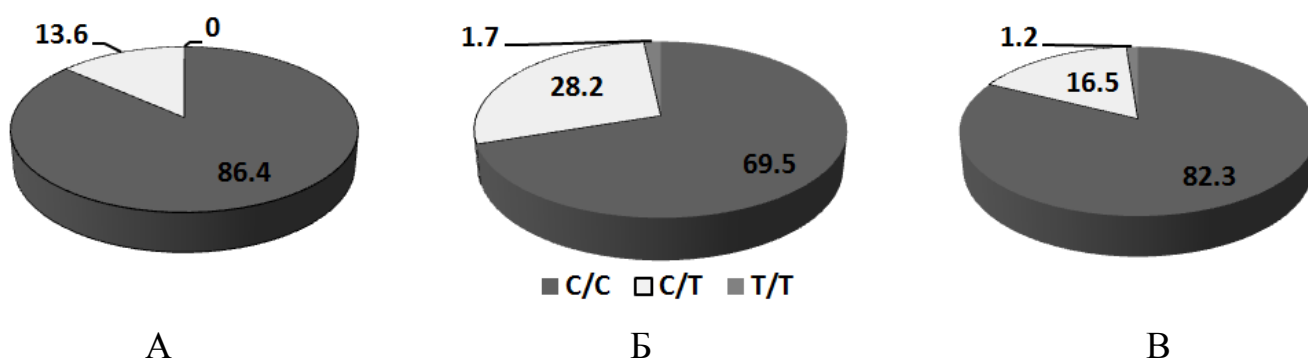


Рис. 3.6. Розподіл частот генотипів за Pro<sub>582</sub>→Ser поліморфізмом гена HIF1A: А – спортсмени, які спеціалізуються у видах з переважним розвитком витривалості; Б – спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту; В – контрольна група

Частота Т-алеля (16% проти 7 %,  $p=0,03$ ) значно вища у спортсменів швидко-силових видів спорту порівняно із спортсменами, які займаються видами спорту з проявом витривалості. Як свідчать результати, представлені на рис.3. 7, рідкісний Т-алель найчастіше зустрічається у групі спортсменів швидко-силових видів спорту, що дозволяє припустити, що він може бути маркером схильності до розвитку сили та швидкості. Найменша частота зустрічі цього алеля у групі спортсменів, які займаються видами спорту з розвитком витривалості (рис. 3.7).

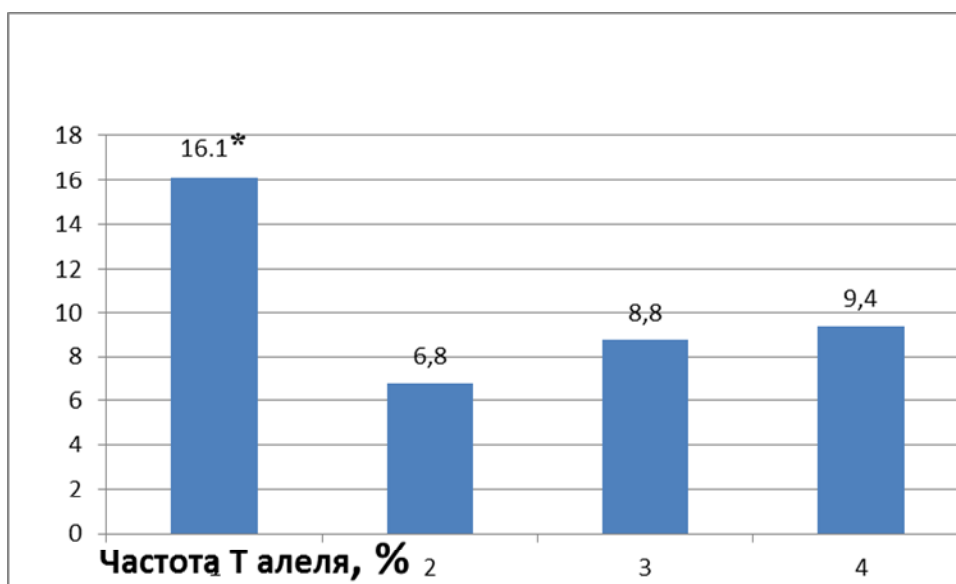


Рис. 3.7. Частота зустрічі Т-алеля серед спортсменів різних видів спорту та в контрольній групі: 1 – спортсмени швидко-силових видів спорту; 2 – спортсмени видів спорту з розвитком витривалості; 3– спортсмени видів спорту з поєднанням витривалості та сили; 4 – контрольна група; \*– вірогідні відмінності у за  $\chi^2$ – критерієм

Для перевірки гіпотези, про вплив даного поліморфізму на схильність до розвитку витривалості, на статус спортсмена, на рівень його кваліфікації спортсменів було поділено на підгрупи за їх кваліфікацією. Це дозволило нам спостерігати тенденцію збільшення частоти С/С-генотипу та С-алеля зі

зростанням кваліфікації (C/C: 82,4 % (МСМК) → 84,8 % (МС) → 90 % (КМС); С алель: 0,91 (КМС) → 0,92 (МС) → 0,95 (МСМК). Встановлена тенденція дозволяє нам віднести даний поліморфізм до маркерів розвитку витривалості.

Таким чином, встановлено, що C/C-генотип сприяє високій спортивній працездатності у видах спорту з переважним проявом витривалості. Алель Т гена *HIF1A* є маркером схильності до швидкісно-силових видів спорту.

Оскільки Т-алель призводить до підвищення рівня білка HIF-1 $\alpha$ , а той, в свою чергу, забезпечує відповідь організму на гіпоксичний стрес, вмикаючи гени, що регулюють ангіогенез, вазомоторний контроль, еритропоез та енергетичний метаболізм (гліколіз), очевидно, що Т-алель сприяє адаптації до гіпоксичного стану, що виникає у процесі інтенсивної м'язової діяльності у швидкісно-силових видах спорту.

Відомо, розвиток фізичних якостей, що лежать в основі схильності до занять різними видами спорту, залежить від комплексу поліморфізмів [20], тому для оцінки схильності прийнято розраховувати TGS (total genotype score) [706]. Ця характеристика базується на підрахунку частоти алелів витривалості або сили. Але на нашу думку, необхідно окремо розглядати внесок певного поліморфізму у спадкову схильність до прояву високої спортивної працездатності в цьому виді спорту. Тому ми провели аналіз розподілу генотипів у групі спортсменів різних видів спорту (рис. 3.8.).

Згідно з результатами, представленими на рис. 3.8., найменшою частотою генотипу C/T характеризувалися спортсмени, які займаються спортивними єдиноборствами (8,7 %), легкоатлетичними метаннями (12,5 %), академічним веслуванням (13,4 %) та лижними гонками (15,4 %). Найчастіше в наших дослідженнях гетерозиготний генотип C/T зустрічається серед спортсменів, які спеціалізуються у легкоатлетичних стрибках (27,3 %), вітрильному виді спорту (25,9 %), бігу на короткі дистанції (24 %).

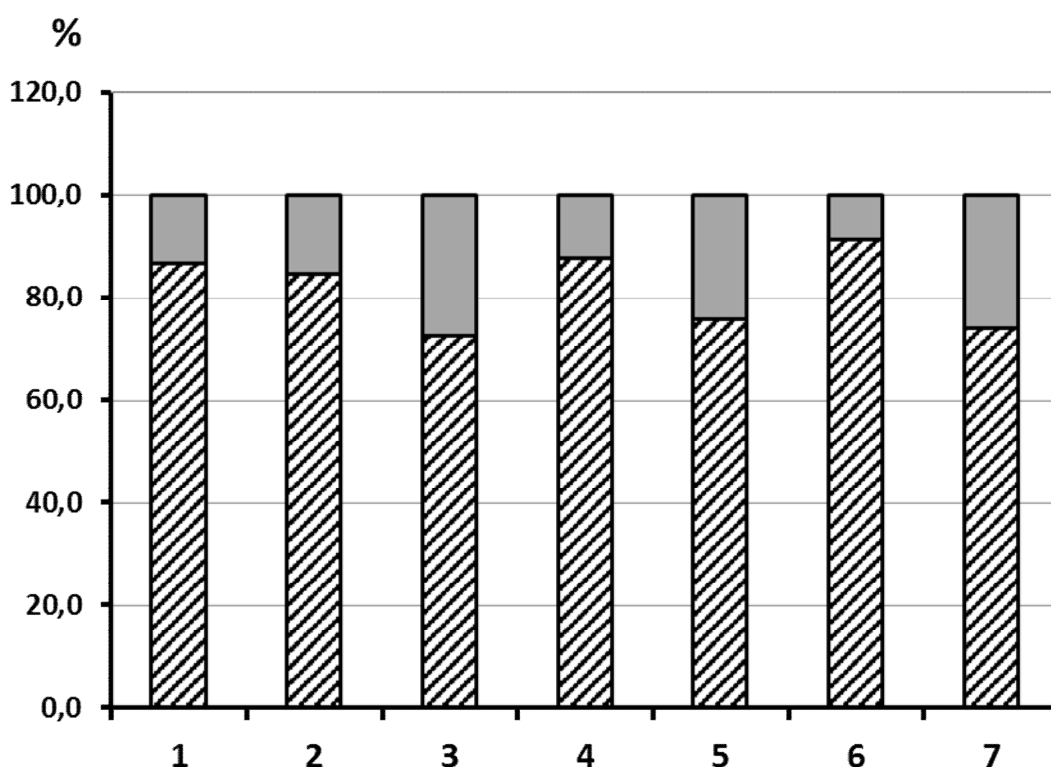


Рис. 3.8. Розподіл алельних варіантів Pro<sub>582</sub>→Ser поліморфізму *HIF1A* серед спортсменів різних видів спорту: 1 – веслування академічне, 2 – лижні гонки, 3 – легкоатлетичні стрибки, 4 – легкоатлетичні метання, 5 – біг на короткі дистанції, 6 – єдиноборства, 7 – вільний спорт.

■ С/Т    ▨ С/С

Очевидно, що характер фізичних вправ, які виконуються під час тренувальної та змагальної діяльності, обумовлює специфічні вимоги до функціональних особливостей організму в кожному виді спорту, тому під час аналізу генетичної схильності необхідно розглядати схильність до певного виду спорту. Вважаємо, що відбір за даним поліморфізмом необхідний на ранніх етапах спортивного відбору.

**3.6.2. Встановлення функціонального значення гена *HIF3A* для розвитку фізичної працездатності із застосуванням РНК-інтерференції.** Фізична працездатність залежить від адекватної адаптації організму до гіпоксії навантаження. Одним з вирішальних факторів цього процесу є фактор, що індукується гіпоксією (HIF). Цей білок є регулятором транскрипції багатьох генів-

мішеней, що кодують білки, залучені до процесу адаптації до гіпоксії [502, 490]. Активуючись в умовах відсутності кисню, HIF $\alpha$  забезпечує адекватні адаптаційні реакції на гіпоксію, регулюючи еритропоез, ангіогенез, енергетичний метаболізм та інші важливі процеси [632]. Існують декілька ізоформ HIF $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$ , HIF3 $\alpha$ ). Нещодавно було отримано нові дані про антагоністичний ефект різних ізоформ HIF, зокрема встановлено, що деякі сплайс-варіанти HIF3 $\alpha$  можуть перешкоджати транскрипції генів-мішеней білків HIF1 $\alpha$  і HIF2 $\alpha$  [661].

Метою цієї частини дослідження було дослідити вплив гена *HIF-3 $\alpha$*  на розвиток фізичної витривалості шляхом нокауту цього гена за допомогою siRNA.

Вплив введення siRNA на фізичний стан щурів оцінювали в трьох групах: 1 група – контрольна (КГ); 2 група – щури, які виконували фізичні навантаження (плавання протягом 5 тижнів, тривалістю 30 хв. на день) (ЕГ1), 3 група – щури, які виконували фізичні навантаження на фоні введення siRNA (ін'єкція у хвостову вену на четвертому та п'ятому тижні тренування) (ЕГ2).

Під впливом фізичних тренувань аеробного характеру відбувалися зміни у фізичній працездатності щурів, які реєстрували за часом плавання під час тесту з максимальним навантаженням.

Час плавання, за яким оцінювали загальну витривалість у тварин контрольної групи до початку тренувань становив  $2,82 \pm 0,3$  хв. Експериментальне тренування, яке продовжувалося 3 тижні виявило, що тренування збільшило витривалість в ЕГ1 і ЕГ2 у 2,7 та 4,1 рази відповідно порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ).

У тварин ЕГ1 було значне підвищення витривалості, яке сягало  $7,67 \pm 0,97$  хв ( $p < 0,05$ ), але більш значно зросла витривалість у групі ЕГ2 до  $11,59 \pm 0,99$  ( $p < 0,05$ ) хв.

Після п'яти тижнів результати тестування виявили, що введення siRNA на фоні тренування значно сильніше підвищує витривалість ніж тільки тренування. Так результати часу плавання в ЕГ2 становили  $13,43 \pm 0,53$  хв, що на 49 % більше,

ніж у контрольному плаванні ( $p < 0,05$ ), тоді як в ЕГ1 він становив лише  $8,98 \pm 0,25$  хв, що лише на 38 % ( $p < 0,05$ ) вище, ніж у контролі.

Тривалість тестових навантажень під впливом 4-х та 5-х тижневих навантажень зображені на рис. 3.9.

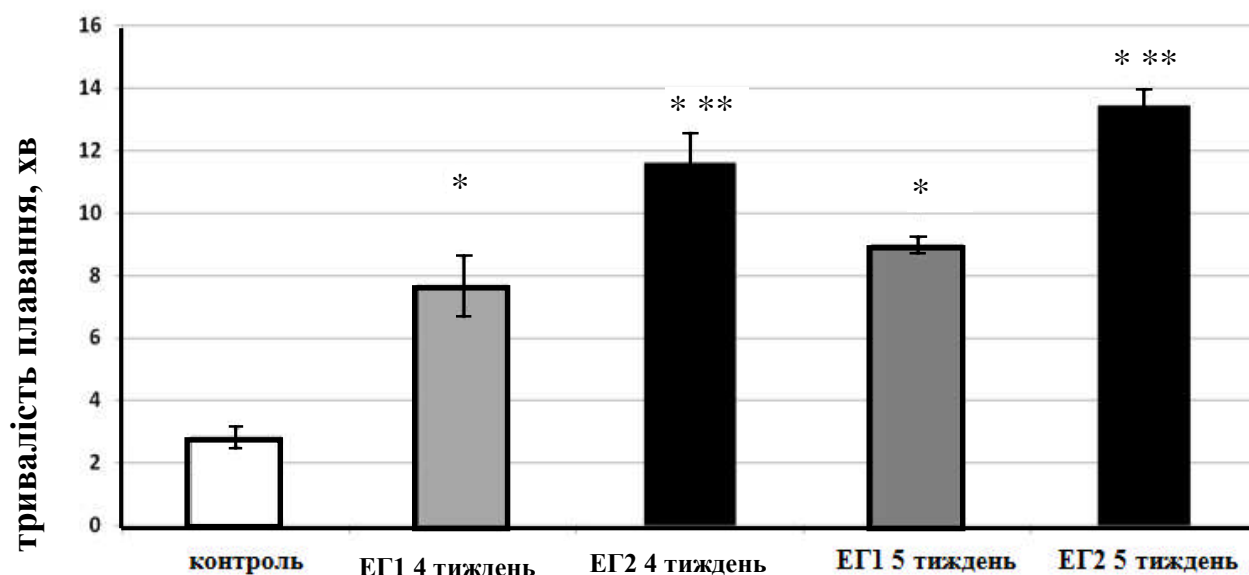


Рис. 3.9. Зміни витривалості у щурів під впливом фізичних навантажень та сайлесінгу гена *HIF3A*: \* – вірогідна відмінність між КГ і EG1,  $P < 0,05$ ; \*\* – вірогідна відмінність між EG1 і EG2,  $P < 0,05$

Таким чином, фізична працездатність щурів групи EG2 після п'ятого тижня тренувань на 32 % ( $p < 0,05$ ) вища, ніж у групі EG1. Ці результати свідчать про значне збільшення фізичної працездатності під поєднаною дією RNA-інтерференції та тренування на витривалість.

Рівень експресії *Hif3a* після 5 тижнів тренувань виявився у 2,6 рази (на 61 %,  $P < 0,05$ ) нижчий у швидкоскоротливих м'язових волокнах (*m. gastrocnemius*), ніж до початку тренувань, тоді як у повільноскоротливих м'язах (*m. soleus*) рівень знизився тільки у 1,65 раза (на 41,4 %,  $P < 0,05$ ) (рис.3.10).

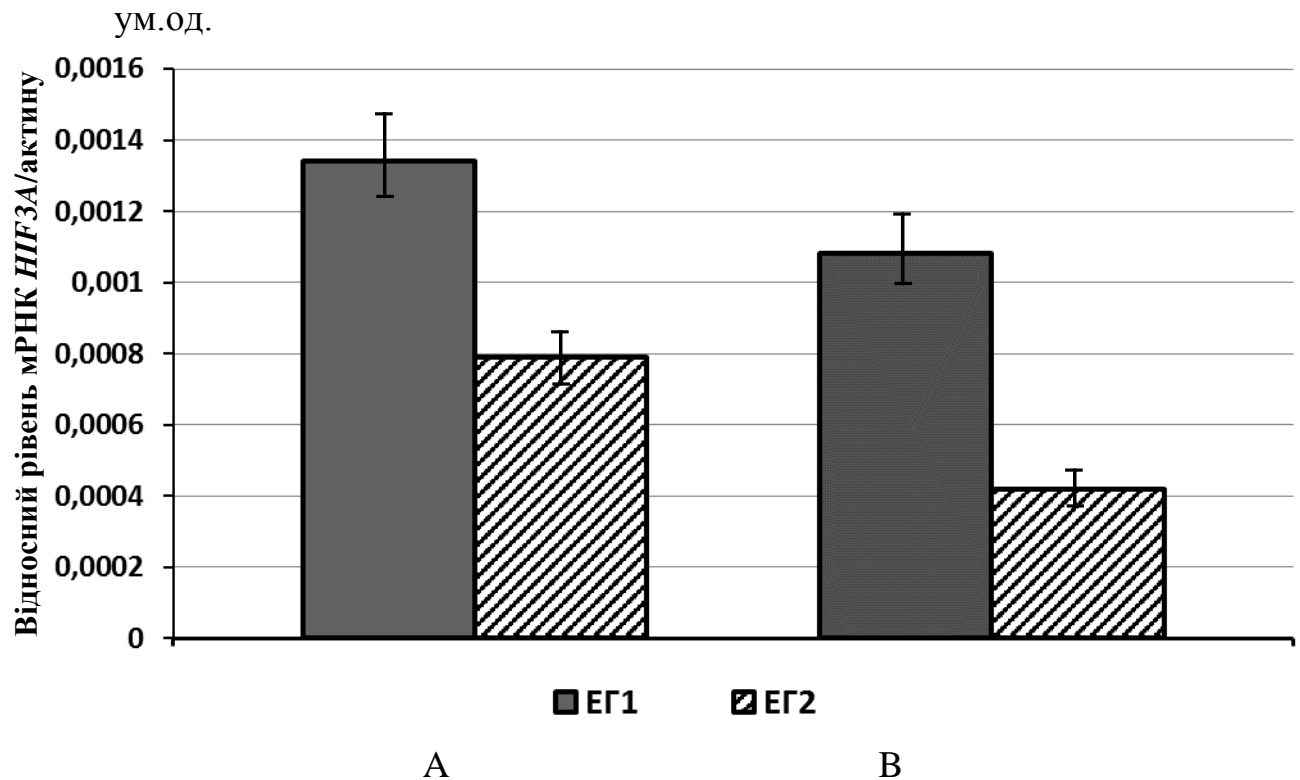


Рис. 3.10. Рівень співвідношення mRNA *Hif3α* /актин у різних м'язах щурів, де: A – *m.soleus*; B – *m.gastrocnemius*; \*– статистично вірогідні відмінності,  $p < 0,05$

Даний факт свідчить про те, що у швидкоскоротливих волокнах введення siRNA призвело до більш повного пригнічення експресії даного гена. Враховуючи, що робота, яку виконували щурі, відбувалась за рахунок переважно аеробних шляхів ресинтезу АТФ, в яку рекрутуються в основному повільні волокна, слід було очікувати протилежний ефект. Але, саме у швидкоскоротливих волокнах HIF1 має більш важливе фізіологічне значення, адже саме у цих волокнах робота виконується за рахунок анаеробних шляхів ресинтезу АТФ, саме тут необхідна активація генів гліколізу та багатьох генів-мішеней, що кодують білки, залучені до процесу адаптації до гіпоксії. Крім того, HIF-1 $\alpha$  активніше синтезується у швидких гліколітичних м'язових волокнах порівняно з повільними волокнами [569]. Очевидно, що ін'єкція може призвести до значного впливу на механізми адаптації до м'язової роботи, в які залучений продукт даного гена.



Експресія *Hif-1α* і *Hif-2α* в повільних м'язових волокнах практично не змінилась, тоді як у швидких м'язових волокнах рівень експресії *Hif-1α* знизився на 46,5%, а *Hif-2α* – на 37 % (рис. 3.11, 3.12).

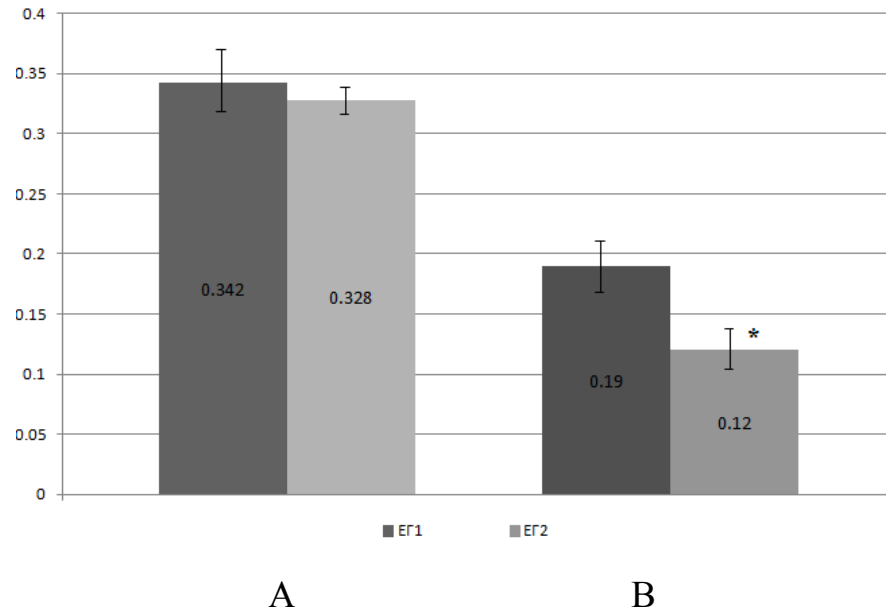


Рис. 3.11. Рівень співвідношення mRNA *HIF2A*/актин у різних м'язах щурів, де: A – *m. soleus*; B – *m. gastrocnemius*; \*– статистично вірогідні відмінності,  $p < 0,05$

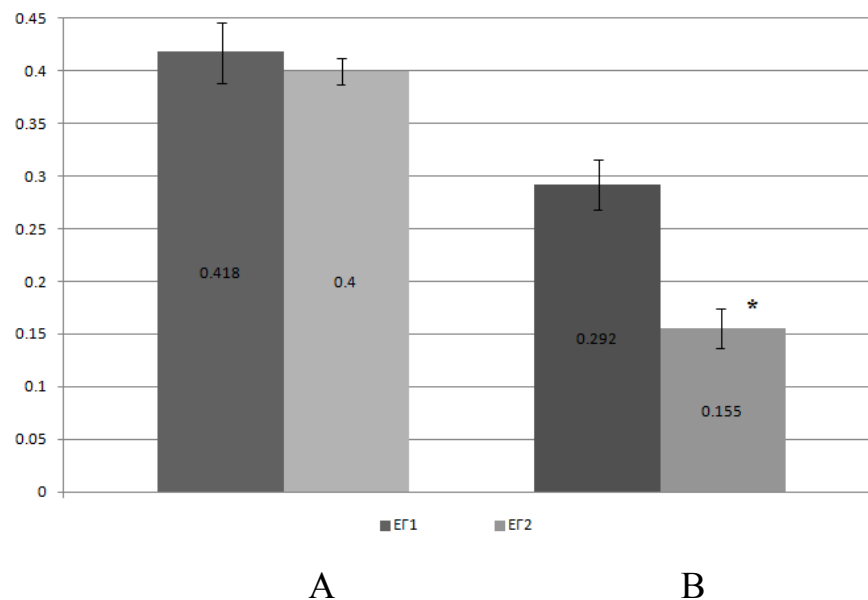


Рис. 3.12. Рівень співвідношення mRNA *HIF1A*/актин у різних м'язах щурів, де: A – *m. soleus*; B – *m. Gastrocnemius*; \*– статистично вірогідні відмінності,  $p < 0,05$

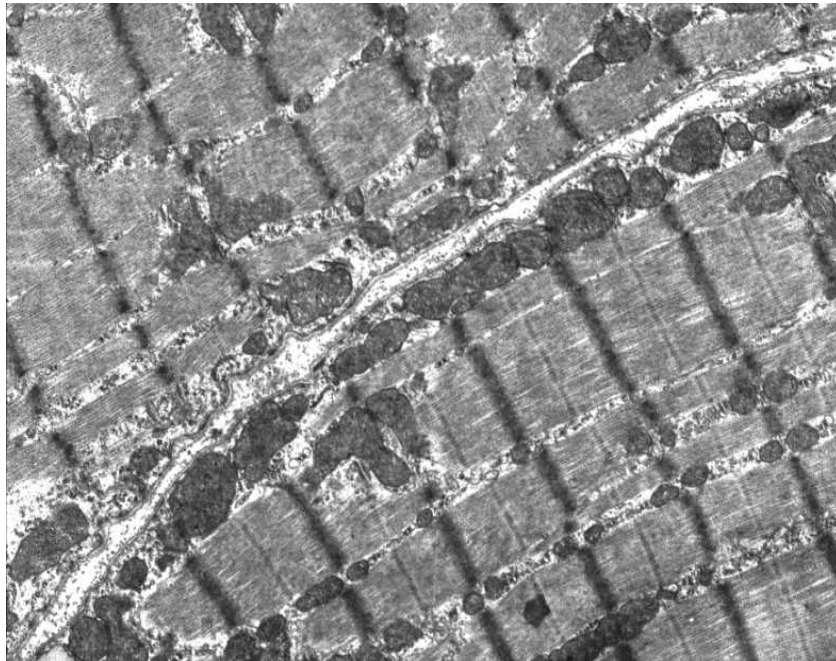
Таким чином, поєднання довготривалого тренування з розвитком витривалості та siRNA – викликаний сайленсинг гена *Hif-3α* призвело до значних змін рівня експресії *Hif-3α*, *Hif-1α* і *Hif-2α* у швидких м'язових волокнах. Вплив фізичних навантажень та поєднана дія фізичних навантажень та інтерференції призвели до різноспрямованих змін у м'язах. Фізичне навантаження викликало зменшення маси та об'єму навантажуваних м'язів. Маса литкового м'язу виявилась на 60 г, а товщина на 0,3 мм меншою контрольних, тоді як розміри камбалоподібного м'язу майже не змінилися (табл. 3.20.). Використання інтерференції призвело до зростання товщини литкового м'язу на 19,2 % порівняно з контролем і на 26,5 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з поодиноким впливом фізичного навантаження. Маса литкового зменшилась порівняно з контролем на 40 %, але переважає масу м'язів щурів, що зазнали поодинокого впливу фізичного навантаження на 6 %. Зміни камбалоподібного м'язу були не такими вираженими. Товщина м'язу зросла на 11 % порівняно з контролем і на 4 % порівняно з II групою.

Таблиця 3.20.

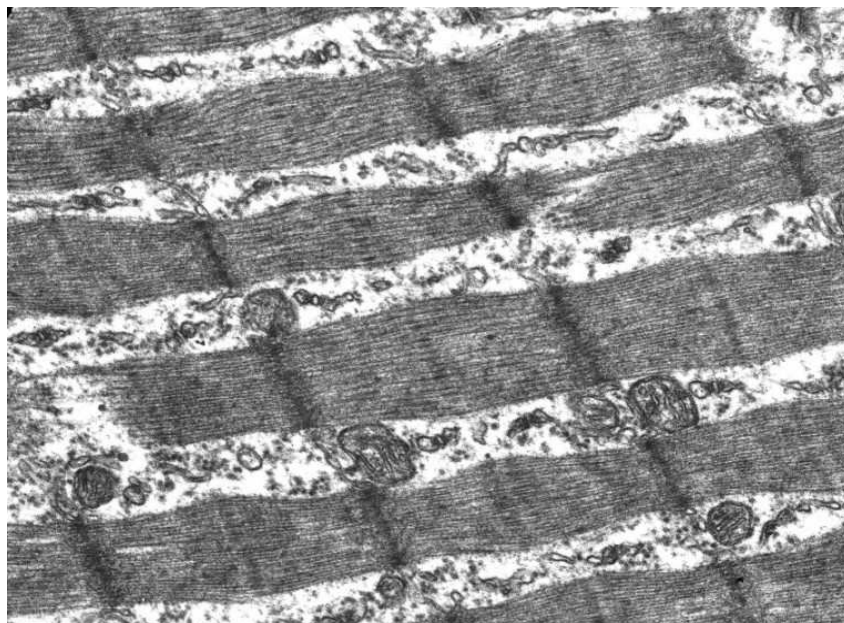
**Зміни розмірів кістякових м'язів щурів під впливом фізичних навантажень та поєднаної дії фізичних навантажень та придушення гена *HIF3A* (n=18), ( $M \pm m$ )**

	Контрольна група	Фізичне навантаження	Фізичне навантаження + інтерференція
Товщина литкового м'язу	5,2±0,821	4,9±0,283	6,2 ±0,245
Товщина камбалоподібного м'язу	1,525±0,087	1,6±0,005	1,67±0,027

При довготривалому фізичному навантаженні відбулися зміни ультраструктурної організації м'язів тварин (рис. 3.13).



А



Б

Рис 3.13. М'язові волокна у литковому м'язі щурів після довготривалого фізичного навантаження: *міофібрили (1), мітохондрії (2), ядро (3).* Електронномікроскопічне фото. Зб.: А – 12.000; В – 20.000

Так, у литковому м'язі тварин відбулися пристосувальні процеси, що виявилися у тому, що каріолема ядер маю чітку структуризацію та глибокі інвагінації, що значно збільшує площу їх поверхні.

Ядра розміщуються на близькій відстані один від одного, що свідчить про інтенсифікацію транскрипції білків. Змінилися запаси глікогену на одиницю площі. Міофібрили не містять ознак перенапруження. Незначні деструкційні зміни мають гетерогенний характер.

Тривале фізичне навантаження викликало кількісні та якісні зміни мітохондрій. Збільшилася кількість як субсарколемально, так і інтерміофібрилярно розміщених мітохондрій. Переважає субпопуляція міжміофібрилярних МХ, що відповідають за біоенергетичну підтримку м'язового скорочення.

У щурів ЕГ1 загальна кількість мітохондрій у міосимпласті *m. soleus* переважала аналогічну величину *gastrocnemius* і становила  $93,19 \pm 16,03 \cdot 10^{-2}$  в  $1 \text{ мкм}^3$  (табл. 3.21). Спостерігаються ділянки повністю заповнені мітохондріями, та з'явилися і мітохондрії з великою площею перерізу, що переважає  $80 \times 10^{-2} \text{ мкм}^2$  (рис. 3.14).

Форма більшості органел округла, показник фактора форми наближений до 1. Звертає на себе увагу велика кількість паралельно розташованих крист, що може свідчити про напружений характер функціонування цих органел. Застосування siRNA на фоні фізичного тренування викликало деструктивні зміни міофібрил – це і локальні розходження, і лізис.

Спостерігалось чергування скорочених та розтягнутих саркомерів.

Деструкція міофібрил у різних ділянках м'язового волокна відрізнялась. В одних саркомерах лізис поширюється лише на окремі міофібрили, в інших деструкції підлягають І- та Н-диски і навіть цілі саркомери, внаслідок чого пучок міофібрил втрачав свою цілісність (рис. 3.15).

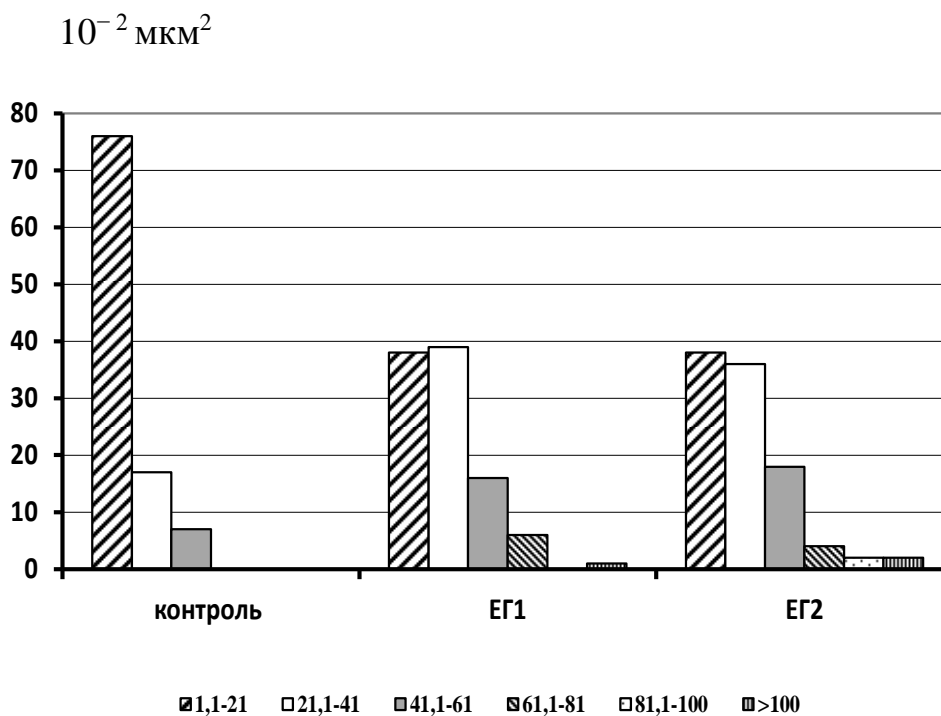


Рис. 3.14. Розподіл мітохондрій за площею у міосимпласті литкового м'язу інтактних щурів та EG1 та щурів EG2: за віссю абсцис – площа мітохондрій ( $10^{-2}$  мкм<sup>2</sup>); за віссю ординат – кількість мітохондрій (%)

Морфометричний аналіз показав, що насиченість мітохондріями різних ділянок симпластів при застосуванні siRNA на фоні фізичного тренування статистично однакова і загалом дорівнює  $(26,01 \pm 7,33) \times 10^{-2}/\text{мкм}^3$ , що значуще не відрізняється від контролю (див. табл. 3.21). У той же час це суттєво відрізнялося від групи тварин, де фізичне навантаження викликало значну гіперплазію. Збереженість кількісної щільності мітохондрій на контрольному рівні після застосування siRNA супроводжувалась їх гіпертрофією, що суттєво відрізняло їх від інтактних тварин.

Більшою мірою збільшувалися розміри мітохондрій, які розташовувалися периферійно, де площа їх зрізу дорівнювала  $(36,51 \pm 1,99) \times 10^{-2}$  мкм<sup>2</sup>. У центральних ділянках середня площа мітохондрій складала  $(26,03 \pm 1,92) \times 10^{-2}$  мкм<sup>2</sup>.

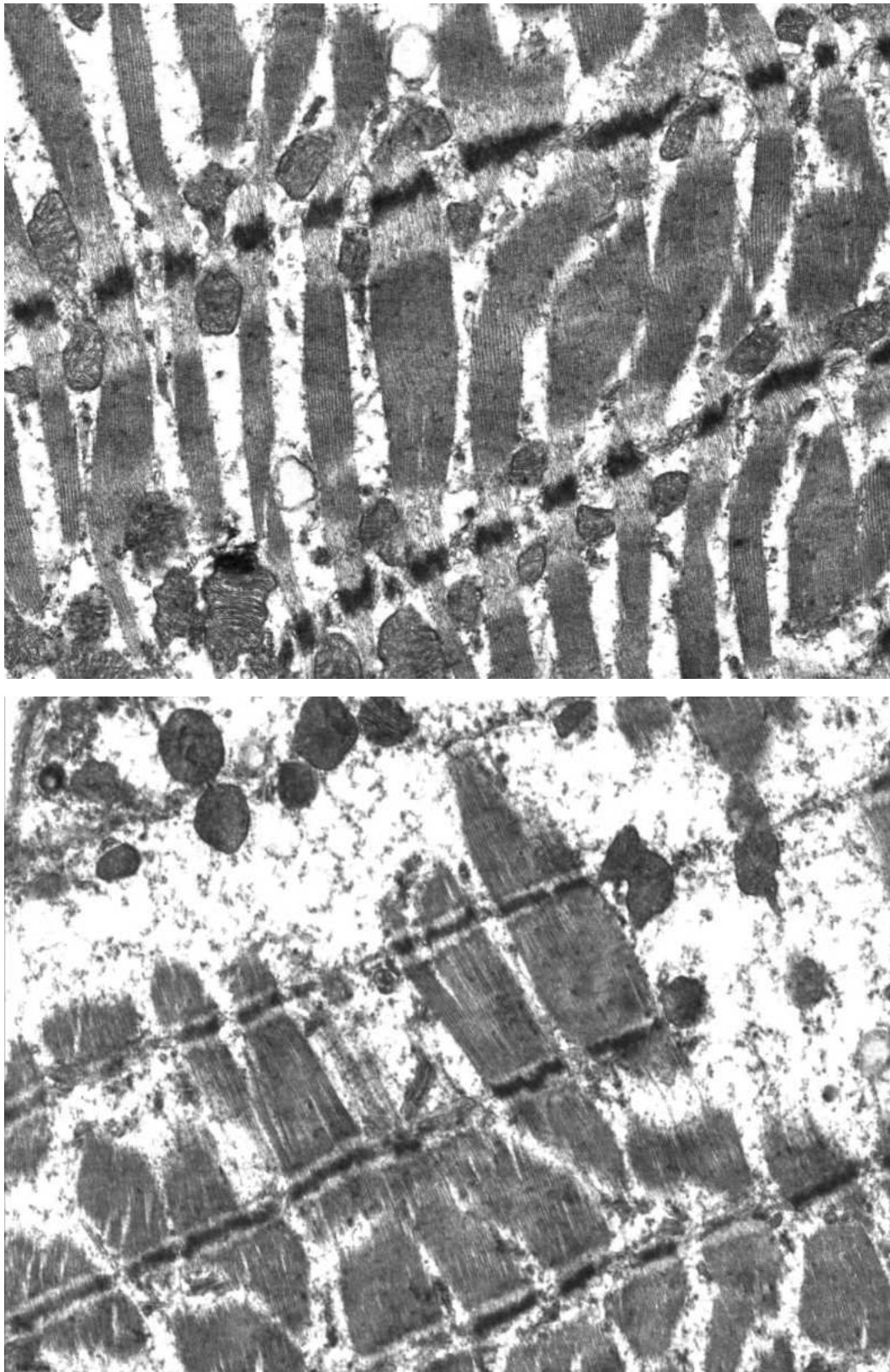


Рис. 3.15. М'язові волокна у литковому м'язі щурів після поєднання довготривалого фізичного навантаження та siRNA-сайленсингу: міофібрили (1), мітохондрії (2), ядро (3). Електронномікроскопічне фото. Зб.: А – 19.000; Б – 16.000

Таблиця 3.21

**Морфометричні показники мітохондрій кістякових м'язів у різних групах щурів**

М'яз	Група тварин	Об'ємна щільність МТ, %	Кількісна щільність МТ, $10^{-2}/\text{мкм}^3$	Площа зрізу МТ, $10^{-2} \text{ мкм}^2$	Фактор форми
m. gastrocnemius	КГ	3,37±0,57	22,2±5,18	15,93±0,67	0,83±0,01
	ЕГ1	27,37±7,17	93,19±16,03*	43,68±1,88	0,82±0,01
	ЕГ2	8,66±1,52	29,63±2,36	31,27±1,06	0,81±0,01
m. soleus	КГ	3,72±0,79	27,29±0,59	16,03±1,06	0.80±0,1
	ЕГ1	17,49±7,07	29,44±9,27	42,49±2,54	0,78±0,01
	ЕГ2	2,60±0,75	16,37±2,59	22,15±1,63	0.68±0,1

Примітки: \* – вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною групою,  $p < 0,05$

Крім того, зростала величина субсарколемальної популяції мітохондрій, що допомагає підтримувати мембранний потенціал та цитоплазматичний гомеостаз. Загалом цей показник дорівнює  $(31,27 \pm 1,06) \times 10^{-2} \text{ мкм}^2$ , а об'ємна щільність –  $8,66 \pm 1,52 \%$ .

Якщо у інтактних тварин відмінності у кількості субсарколемальних та міжміофібрилярних мітохондрій m. Gastrocnemius немає значних відмінностей, і вони рівномірно розміщені у різних ділянках м'яса, то після фізичного навантаження відбувається нерівномірний розподіл мітохондрій.

Якщо у інтактних тварин відмінності у кількості субсарколемальних та міжміофібрилярних мітохондрій *m. Gastrocnemius* немає значних відмінностей, і вони рівномірно розміщені у різних ділянках міосимпласту, то після фізичного навантаження відбувається нерівномірний розподіл мітохондрій. З'являються ділянки з невеликою кількістю органел (до  $20 \times 10^{-2}$  в  $\mu\text{км}^3$ ) та значною кількістю ( $60 - 80 \times 10^{-2}/\mu\text{км}^3$ ), тоді як у інтактних тварин переважають ділянки з середнім числом ( $20 - 40 \times 10^{-2}/\mu\text{км}^3$ ) мітохондрій. Загальна кількість мітохондрій у м'язових волокнах камбалоподібного м'язу не збільшилась, але за рахунок їх значної гіпертрофії вірогідно в 4 рази збільшилась їх об'ємна щільність. Як і у контролі більший об'єм мітохондрії займають у підсарколемальній зоні симпластів.

У камбалоподібному м'язі введення siRNA на фоні фізичного навантаження також посилювало структурну мозаїчність симпластів, яка мала свої особливості. З одного боку, в камбалоподібному м'язі більша кількість симпластів, ніж у литковому, містила міофібрили без виразних деструктивних змін. Останні проявлялися, головним чином, незначними розходженнями міофібрил. У той же час з'являлися волокна із значними деструктивними змінами саркомерів, які поширювалися інколи на весь симпласт на відміну від литкового м'язу, де морфологічні ознаки порушень скорочувальних властивостей та деструкції міофібрил обмежувалися окремими ділянками.

Мітохондрії мають матрикс підвищеної електронної щільності, в якому розташовується незначна кількість крист. Органели невеликі за розмірами, здебільшого дещо витягнутої неправильної форми внаслідок інвагінацій зовнішньої мембрани. Це підтверджується морфометричним аналізом: фактор форми дорівнює  $0,68 \pm 0,1$ , що значуще менше показника у контролі ( $0,80 \pm 0,1$ ) та після фізичного навантаження ( $0,73 \pm 0,1$ ). Придушення гена *HIF3A* сприяє тому, що при довготривалому фізичному навантаженні вони набувають витягнутої неправильної форми. Останнє може забезпечувати збільшення площі поверхні мітохондрій в умовах напруженого функціонування. При цьому розміри самих



мітохондрій, тобто площа їх зрізу, значуще, але незначно збільшуються порівняно з контролем, більшою мірою в центральних ділянках. У результаті одночасного збільшення розмірів та зменшення кількості мітохондрій об'єм, який вони займають у цитоплазмі, не відрізняється від контрольних показників. У той же час кількісні характеристики мітохондрій при фізичному навантаженні при застосування siRNA та без нього суттєво відрізняються. Заглушення гена *HIF3A* запобігало розвитку гіпертрофії, якої зазнавали мітохондрії при фізичному навантаженні і на периферії, і міжфібрилярно, і загалом по усьому міосимпласту. Середні показники площі зрізу та розподіл мітохондрій за цим показником значуще відрізняються у групах, що порівнюються.

Таким чином, застосування siRNA-індукованого приглушення гена *HIF3α* – призводить до зростання фізичної працездатності у щурів, що свідчить про негативний ефект активації цього гена для розвитку адаптації до гіпоксії навантаження. Поєднання аеробного тренування та siRNA-індукованого приглушення гена *HIF3α* викликає більш низький приріст кількості мітохондрій порівняно з ефектом поодинокого аеробного тренування та порушення структурної цілісності м'язових волокон. На підставі результатів даного дослідження можна висунути гіпотезу про захисний, протективний, гальмівний ефект роботи даного гена для механізмів адаптації до м'язової роботи. Дані питання вимагають подальших досліджень.

### **3.7. Частота алельних варіантів поліморфізму промотору гена *eNOS* у контрольній групі і серед українських спортсменів**

Поширення алельних варіантів  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізму промотору гена *eNOS* в різних популяціях представлено у таблиці 3.22.

Таблиця 3.22

**Поширеність  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізму промотору гена *eNOS* в різних популяціях [324, 387, 435, 609, 65].**

Країна	Генотип, %			Частота C алеля	Кількість обстежених	Автор
	T/T	T/C	C/C			
Іспанія	23,6	52,7	23,6	—	110	Cruz–Gonzalez, 2009
Іспанія	34	45	21		100	Ruiz, 2009
Італія	41	46	13	0,37	133	Ghilardi, 2002
Великобританія	37,6	47,8	14,5	0,37	3052	Jeerooburkhan, 2001
Україна	40,5	53,8	5,8	—	104	Досенко, 2006
Україна	43,3	45,8	10,9	0,34		Наші результати

Розподіл алельних варіантів даного гена відповідає рівновазі Харді-Вайнберга ( $p_{\chi^2}=0,9$ ). Загальна вибірка спортсменів вірогідно відрізняється за розподілом від вибірки контрольної групи: частота T/T-генотипу на 11,6% вища, а T/C-генотипу на 10,4% нижча, ніж у контрольній групі ( $p_{\chi^2}=0,035$ ). Частота T-алеля на 6,4% вища у вибірці спортсменів.

Розподіл алельних варіантів  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізму промотору гена *eNOS* у групі спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості, не має вірогідних відмінностей від контрольної групи (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

**Частота зустрічі алельних варіантів T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотору гена *eNOS* серед спортсменів різних видів спорту та у контрольній групі (n=516)**

Генотип	Спортсмени, які спеціалізують ся у видах спорту на витривалість (n=82)		Спортсмени, швидко- силових видів спорту (n=90)		Спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту, що вимагають поєднання витривалості та сили (n=23)		Всі спортсмени (n=195)		Контрольна група (n=321)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
T/T	37	45,1	57	63,3	13	56,5	107	54,9	139	43,3
T/C	38	46,3	27	30,0	4	17,4	69	35,4	147	45,8
C/C	7	8,5	6	6,7	6	26,1	19	9,7	35	10,9
T-алель	0,68		0,78		0,65		0,73		0,66	
C-алель	0,32		0,22		0,35		0,27		0,34	
P <sub>1</sub>	0,82		0,003*		0,011*		0,035*		1	
P <sub>2</sub>	0,61		0,002*		0,89		0,03*		—	
P <sub>3</sub>	0,05				—		—		—	

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою, p<0,05; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелей порівняно з контрольною групою, p<0,05; P<sub>3</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості, p<0,05; \* – вірогідні відмінності за  $\chi^2$  – критерієм

Розподіл генотипів у групі спортсменів швидко-силових видів спорту та видів спорту, що потребують поєднаного розвитку сили та витривалості, вірогідно відрізняються від контрольної групи (p <sub>$\chi^2$</sub> =0,006 та p <sub>$\chi^2$</sub> =0,011 відповідно). У групі

спортсменів швидкісно-силових видів спорту частота Т-алеля на 12%, а в групі змішаних видів спорту на 3% вища, ніж у контрольній групі. Частота генотипу Т/Т у групі спортсменів швидкісно-силових видів перевищує на 20%, а у групі спортсменів змішаних видів на 13,2%, тоді як частота С/С-генотипу у групах спортсменів різних видів спорту значно менша, ніж у контрольній групі, що дозволяє зробити припущення про лімітуючу роль цього генотипу для розвитку високої фізичної працездатності (рис 3.16).

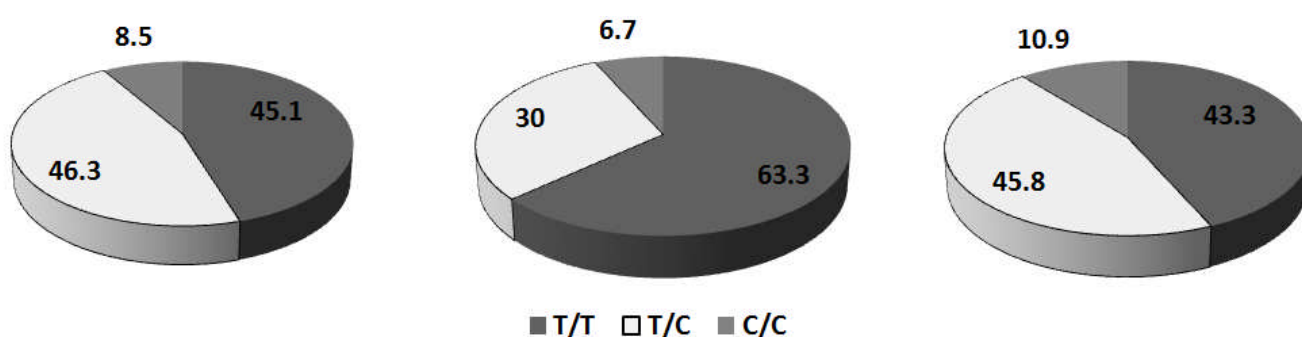


Рис. 3.16. Розподіл частот генотипів за  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізмом промотору гена *eNOS*: А – спортсмени, які спеціалізуються у видах з переважним розвитком витривалості; Б – спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту; В – контрольна група

Основні тенденції впливу  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізму промотору гена *eNOS* на спортивну працездатність [389] виражені у статті Gómez-Gallego F, 2009 та співав., де доводиться, що Т-алель цього поліморфізму кількісно переважає у спортсменів швидкісно-силових видів спорту і асоційований з успішністю у цих видах. Аналіз наших результатів дозволяє підтримувати цю ідею. Крім того, в наших дослідженнях так само, як і у вище згаданих, немає вірогідної різниці між вибірками спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість та у контрольній групі. Тому результати свідчать, що Т-алель даного гена може вважатися маркером схильності до розвитку швидкості та сили.

Аналіз розподілу частоти генотипів та алелів за обраними видами спорту (табл. 3.24) дозволяє стверджувати, що вірогідно відрізняються від контрольної групи за розподілом генотипів спортсмени, які займаються плаванням ( $p=0,002$ ) та спортсмени, які спеціалізуються у єдиноборствах ( $p=0,01$ ).

Якщо в контрольній групі кількісно переважають особи з генотипом T/C, то у вище згаданих групах переважають спортсмени з генотипом T/T (74,2% у плаванні та 56,5% в єдиноборствах проти 43,3% у контрольній групі). Частота T-алеля вірогідно вища у групі спортсменів, які займаються легкоатлетичними стрибками ( $p_{\chi^2}=0,04$ ) та плаванням ( $p_{\chi^2}=0,009$ ). Ці обидва види спорту належать до швидко-силових, таким чином, дані розподілу генотипів за видами спорту не суперечать раніше отриманим результатам, що T-алель сприяє фізичній працездатності в тих видах спорту, де робота виконується з максимальною потужністю короткий проміжок часу і енергозабезпечення здійснюється переважно за рахунок анаеробних механізмів ресинтезу АТФ.

Оскільки частота генотипу T/T та частота T-алеля T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотору гена *eNOS* у спортсменів швидко-силових видів спорту ( $p_{\chi^2}=0,006$ ) та спортсменів, які потребують поєднаного розвитку сили та витривалості, ( $p_{\chi^2}=0,011$ ) вірогідно переважають частоти у контрольній групі, тому можна вважати, що T-алель T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотору гена *eNOS* асоційований зі схильністю до занять швидко-силовими видами спорту та видами спорту, що потребують поєднаного розвитку сили та витривалості.

Використання вивченого поліморфізму в якості молекулярно-генетичного маркеру у процесі підготовки спортсменів на етапах первинного та попереднього відбору дозволить оптимально обрати вид спорту, дисципліну, що відповідають індивідуальним фізіологічним особливостям, дозволять запобігти розвитку патологічних та передпатологічних станів серцево-судинної системи у процесі занять спортом.

Таблиця 3.24

**Розподіл алельних варіантів T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотору гена *eNOS* за видами спорту і у контрольній групі (n=516)**

Генотип	Контроль-на група (n=321)		Л/а спринт (n=18)		Л/а метання (n=18)		Л/а стрибки (n=28)		Плавання (n=31)		Веслування академ (n=64)		Лижні гонки (n=13)		Єдиноборства (n=23)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
T/T	139	43,3	9	50	10	55,6	18	64,3	23	74,2	27	42,2	7	53,8	13	56,5
T/C	147	45,8	8	44,4	7	36,9	9	32,1	5	16,1	32	50	4	30,8	4	17,4
C/C	35	10,9	1	5,6	1	5,6	1	3,6	3	9,7	5	7,8	2	15,4	6	26,1
T	425	0,66	26	0,75	29	0,75	43	0,8	51	0,8	86	0,7	18	0,7	30	0,65
C	217	0,34	10	0,25	9	0,25	11	0,2	11	0,2	42	0,3	8	0,3	16	0,35
P <sub>1</sub>	1		0,72		0,42		0,12		0,002*		0,7		0,55		0,01*	
X <sup>2</sup> <sub>1</sub>	—		0,64		1,72		4,25		11,66		0,71		1,16		8,95	
P <sub>2</sub>	1		0,45		0,19		0,04*		0,009*		0,82		0,74		0,89	
X <sup>2</sup> <sub>2</sub>	—		0,55		1,65		4,079		6,66		0,047		0,103		0,018	

Примітки: P<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей у розподілі генотипів порівняно з контрольною групою; P<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей у розподілі алелів порівняно з контрольною групою; \* – вірогідні відмінності у за  $\chi^2$  – критерієм, при  $p < 0,05$

Аналіз частоти генотипів та алелей G<sup>894</sup>→T поліморфізму гена *eNOS* виявив, що вірогідного розподілу алельних варіантів даного поліморфізму у групах спортсменів та контрольній групі не спостерігається (табл. 3.25).

Частота мінорного Т-алеля дещо знижена (на 10,2 % менша, ніж у контрольній групі) у групі спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з переважним проявом витривалості.

Таблиця 3.25

**Розподіл генотипів і алелів G<sup>894</sup>→Т поліморфізму гена eNOS у групах спортсменів різних видів спорту та контрольній групі (n=122)**

Генотип	Контрольна група (n=89)		Витривалість (n=19)		Швидкість/сила (n=14)	
	n	%	n	%	n	%
G/G	28	31,5	9	47,4	4	28,6
G/T	57	64,0	10	52,6	9	64,3
T/T	4	4,5	0	0	1	7,1
G-алель	0,635		0,737		0,607	
T-алель	0,365		0,263		0,393	
P <sub>1</sub>	-		0,3		0,9	
P <sub>2</sub>	-		0,3			

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з видами спорту на витривалість,  $p < 0,05$ ; \* – вірогідні відмінності у за  $\chi^2$  – критерієм, при  $p < 0,05$

Частота генотипу G/G у групі спортсменів, які спеціалізуються в видах на витривалість, на 15,9 % перевищує частоту в контрольній групі і на 18,8 % – частоту у групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту.

### 3.8. Зміни експресії гена *eNOS* під впливом інтенсивної м'язової роботи

Для встановлення фізіологічної ролі гена *eNOS* у процесах адаптації до м'язової роботи та механізму впливу поліморфізму цього гена ми зробили спробу дослідити рівень експресії гена *eNOS* у спортсменів, адаптованих до різних видів фізичної роботи, та його зміни під впливом фізичного навантаження.

Хоча рівень експресії *eNOS* під впливом фізичних вправ широко вивчався, зміни рівня експресії *eNOS* у кваліфікованих спортсменів у відповідь на інтенсивне навантаження не досліджувалися. Для встановлення рівня експресії *eNOS* було проведено дослідження трьох груп: I група – спортсмени, які спеціалізуються у підводному плаванні в ластах та адаптовані до виконання короткочасних фізичних вправ анаеробного характеру енергозабезпечення в умовах поєднаної дії різних видів гіпоксій (гіпоксична гіпоксія, апное та гіпоксія навантаження) ( $n=20$ ) (Пл); II група – спортсмени, які спеціалізуються у академічному веслуванні, та адаптовані до виконання тривалих (фізичних вправ аеробного характеру ( $n=13$ ) (Гр), III група – особи, не адаптовані до систематичних фізичних навантажень ( $n=65$ ) (Кр). Для дослідження використовували тромбоцити та моноцити венозної крові. Оскільки за нормальних умов у тромбоцитах міститься тільки ендотеліальна NOS [433], це дозволило нам досить впевнено стверджувати, що досліджувалася активність саме цієї ізоформи ферменту. У моноцитах периферичної крові людини з усіх ізоформ NOS найвищим є рівень експресії *eNOS* [615]. Він переважає рівень *eNOS* у лімфоцитах та інших клітинах крові [320].

Порівняльний аналіз експресії у крові спортсменів та контрольної групи у стані відносного м'язового спокою виявив, що в тромбоцитах крові спортсменів встановлено більш високий рівень експресії mRNA ( $0,396 \pm 0,05$  у.о.), що у 20,8 % разів вище ( $p < 0,01$ ), ніж у тромбоцитах крові осіб, не адаптованих до фізичних



навантажень ( $0,019 \pm 0,01$ ). Сама поява mRNA *eNOS* викликає запитання, оскільки тромбоцити не містять ядра. Але незначна тривалість життя тромбоцитів (8–12 днів), їх утворення шляхом відщеплення цитоплазми мегакаріоцитів та щоденне оновлення до 20 % маси кров'яних пластинок пояснює присутність mRNA. Рівень експресії *eNOS* у спортсменів різних видів спорту також вірогідно відрізнявся. Так, у тромбоцитах спортсменів, які спеціалізуються у академічному веслуванні, рівень експресії перевищує рівень у контрольній групі більше, ніж у 30 разів ( $p < 0,01$ ), а у спортсменів, які спеціалізуються у підводному плаванні в ластах, – у 17 разів ( $p < 0,01$ ) (рис. 3.17).

Експресія у групі спортсменів, які спеціалізуються в академічному веслуванні, у 1,8 рази вища ( $p < 0,05$ ), ніж у групі, спортсменів, які спеціалізуються у плаванні на короткі дистанції, що дозволяє стверджувати, що фізичні вправи з різними механізмами енергетичного забезпечення викликають різні за абсолютною величиною зміни у рівні експресії *eNOS*.

Аналіз mRNA *eNOS* у різних клітинах крові дозволив встановити, що рівень експресії *eNOS* у моноцитах був вищим, ніж у тромбоцитах. Дані факти підтверджуються результатами, отриманими іншими науковцями, що досліджували рівень mRNA *eNOS* у різних формених елементах крові [615, 320].

Серед спортсменів більш низьким був рівень mRNA *eNOS* у клітинах крові спортсменів, які спеціалізуються у підводному плаванні (рис. 3.18.), що може свідчити, про те, що аеробний характер навантажень не вимагає потреби у високому базовому рівні синтезу NO.

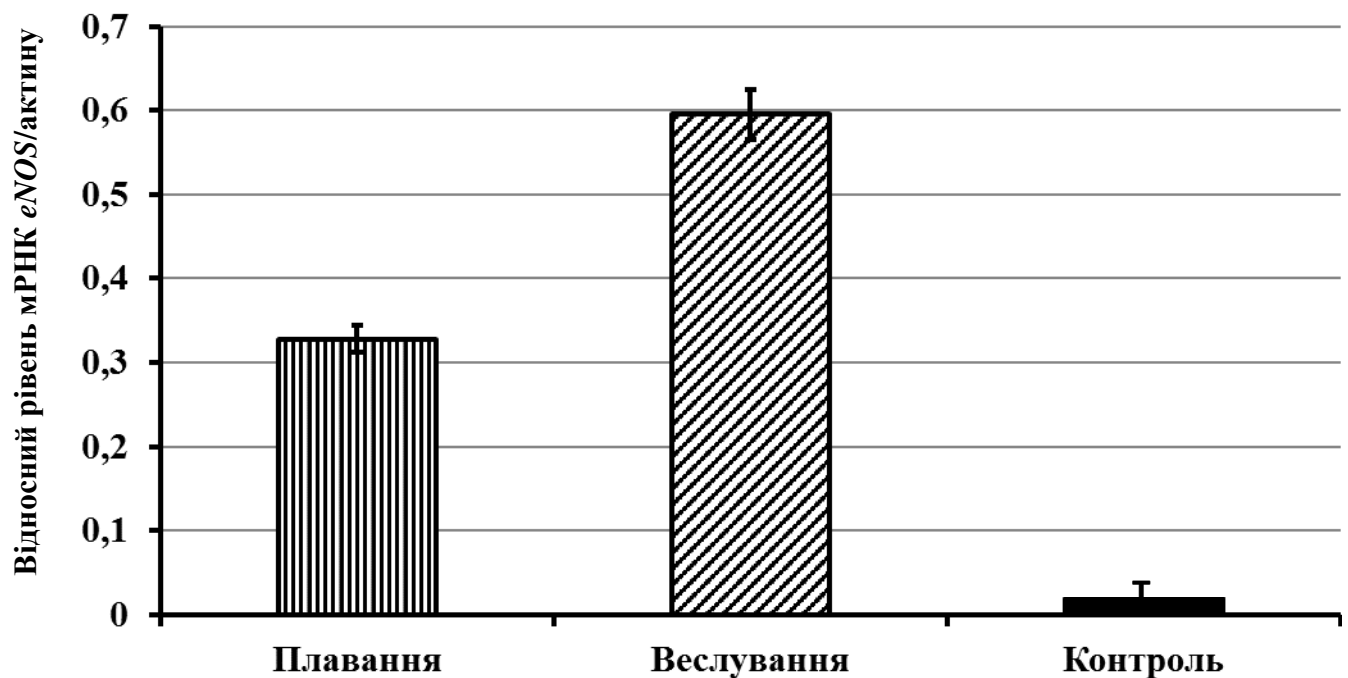


Рис. 3.17. Порівняльний аналіз рівня mRNA *eNOS* у тромбоцитах спортсменів різних видів спорту та контрольній групі у стані спокою:

*плавання* – рівень mRNA *eNOS* у тромбоцитах венозної крові спортсменів, які спеціалізуються у підводному плаванні в ластах; *веслування* – рівень mRNA *eNOS* у тромбоцитах венозної крові спортсменів, які спеціалізуються у веслуванні академічному; \* – статистично вірогідні відмінності від контрольної групи,  $p < 0,05$

Для підтвердження впливу фізичних навантажень на процеси, що впливають на синтез NO, ми дослідили зміни активності NO-синтази у спортсменів та групі осіб, які не займаються спортом.

ум.од.

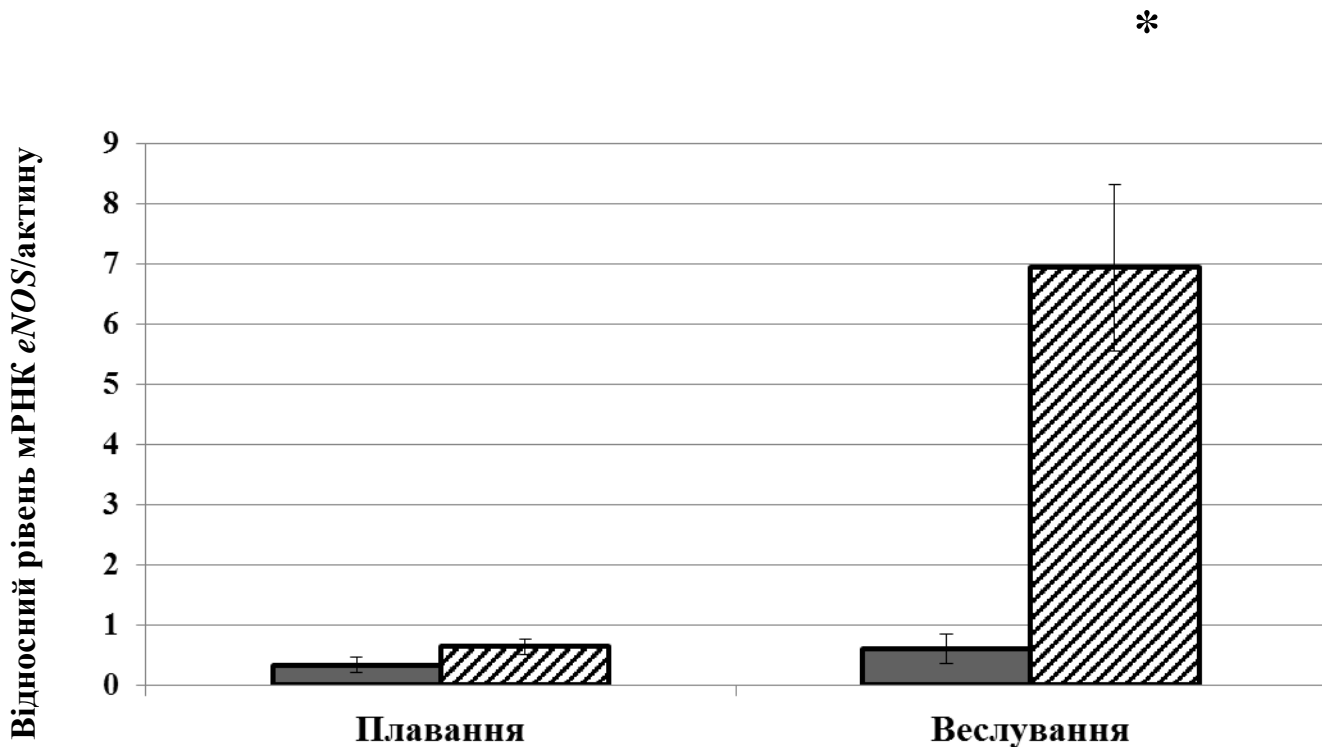


Рис. 3.18. Порівняльний аналіз рівня мРНК *eNOS* у клітинах крові спортсменів різних видів спорту у стані спокою: *A* – рівень *mRNA eNOS* у клітинах венозної крові спортсменів, які спеціалізуються у підводному плаванні в ластах; *Б* – рівень мРНК *eNOS* у клітинах венозної крові спортсменів, які спеціалізуються у веслуванні академічному; \* – статистично вірогідні відмінності від тромбоцитів,  $p < 0,05$ ; ■ тромбоцити ▨ моноцити

Результати представлені у табл. 3.26. Рівень активності NO-синтази у тромбоцитах крові осіб контрольної групи в 32,5 ( $p < 0,01$ ) рази нижчий, ніж в моноцитах у крові осіб контрольної групи та у 21,6 рази ( $p < 0,01$ ) у крові спортсменів. Вищий рівень NO-синтазної активності у тромбоцитах крові спортсменів порівняно з активністю тромбоцитів крові осіб, які не займаються спортом (на 29,5 %) підтверджує продемонстровані нами вище відмінності у рівні експресії гена *eNOS*. Фізичне навантаження призвело до збільшення NO-синтазної

активності у тромбоцитах на 21,8 %, але до її зменшення в моноцитах. Відомо, що одноразове фізичне навантаження субмаксимальної потужності супроводжується збільшенням кількості та функціональної активності тромбоцитів, а адаптація до хронічних фізичних навантажень субмаксимальної потужності призводить до зменшення адгезивної здатності тромбоцитів при збереженні їх кількості [135]. Широко відомо, що при тривалому інтенсивному навантаженні тромбоцитоз може бути наслідком посиленого гемопоеза, при короткочасних — перерозподілу крові. Отже, фізичне навантаження, виконане спортсменами, викликало міогенний тромбоцитоз і у кровоносному руслі з'явилися тромбоцити з підвищеним рівнем mRNA *eNOS*.

Таблиця 3.26.

**Рівень активності NO-синтази у клітинах крові спортсменів та осіб, які не адаптовані до фізичних навантажень ( $M \pm m$ )**

Група	Моноцити	Тромбоцити
Контрольна група (n=10)	15,504±2,079	0,477±0,06
Спортсмени у стані спокою (n=6)	13,37±1,77	0,618±0,205
Спортсмени після фізичного навантаження (n=6)	12,18±4,07	0,753±0,191

Аналогічні зміни відбулися з рівнем експресії *eNOS*. У тромбоцитах крові спортсменів відбулось зростання рівня mRNA *eNOS* з  $0,599 \pm 0,11$  до  $9,38 \pm 2,22$  у 16 разів ( $p < 0,01$ ); тоді як в моноцитах відбулось невелике зменшення: від  $6,94 \pm 0,87$  до  $5,91 \pm 1,12$  (рис. 3. 19).

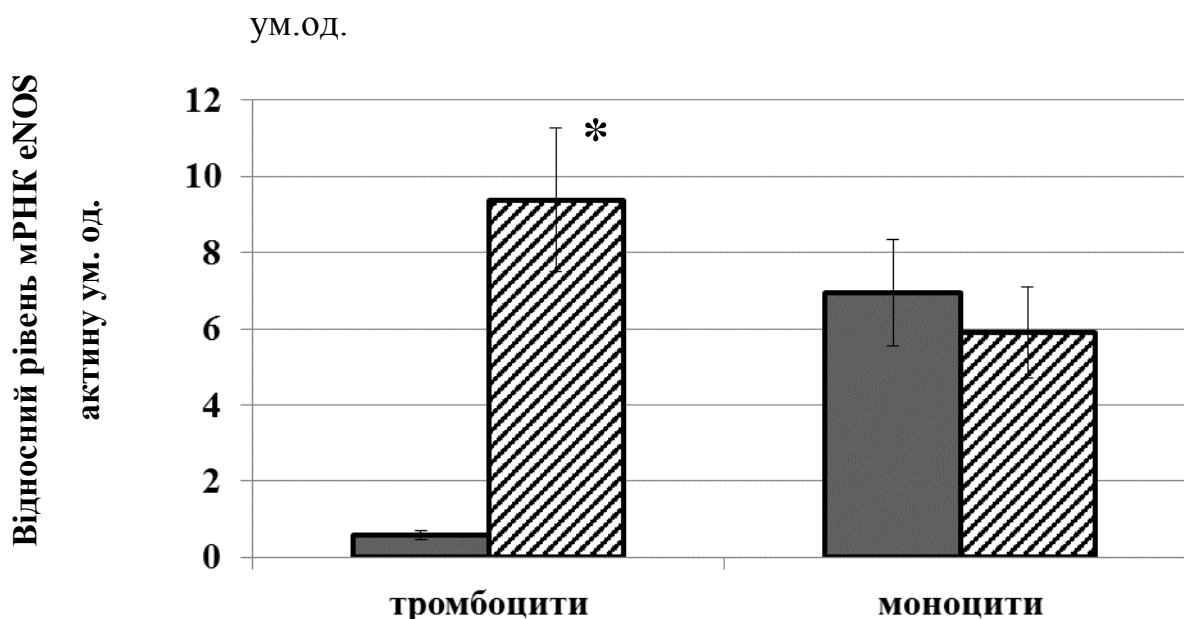


Рис. 3.19. Зміни рівня mRNA *eNOS* після фізичних навантажень у клітинах крові спортсменів та осіб, які не адаптовані до фізичних навантажень: \*— статистично вірогідні відмінності від показників у стані спокою,  $p < 0,05$

■ спокій    ▨ після навантаження

Спостерігалась тенденція до зменшення рівня mRNA *eNOS* у спокої у тромбоцитах зі зменшенням кількості алеля С. У попередніх дослідженнях [65, 337] було встановлено, що С-алель сприяє зниженню активності гена *eNOS*, а недостатність кількості ендотеліальної NO-синтази, що при цьому виникає, є причиною зменшення синтезу і вивільнення оксиду азоту і дисфункції ендотелію судин.

У спортсменів у тромбоцитах спостерігається вищий рівень експресії гена *eNOS* та NO-синтазної активності, ніж у осіб, які не займаються спортом, що свідчить, з однієї сторони, про активацію транскрипції даного гена при адаптації до систематичних напружених фізичних навантажень, а з іншого боку, про підвищену потребу організму в NO при фізичних навантаженнях.

Фізичні вправи з різними механізмами енергетичного забезпечення викликають різні за абсолютною величиною зміни у рівні експресії *eNOS*. Вищий рівень mRNA *eNOS* у стані спокою спостерігається у спортсменів, адаптованих до напружених фізичних навантажень аеробного характеру.

Рівень експресії гена *eNOS* та NO-синтазна активність у тромбоцитах нижчі, ніж у моноцитах крові як контрольної групи, так і осіб, адаптованих до фізичних навантажень.

Фізичні навантаження призводять до збільшення рівня експресії гена *eNOS* та NO-синтазної активності у тромбоцитах та їх зменшення у моноцитах крові кваліфікованих спортсменів.

### **3.9. Частота алельних варіантів Gly<sub>422</sub>→Ser (A/G) поліморфізму гена *ELN* у контрольній групі та у спортсменів різних видів спорту**

Аналіз літературних джерел з даної проблематики дозволив визначити гени-кандидати, що можуть впливати на стан сполучної тканини і асоціюватися з фізичним станом і працездатністю спортсменів у різних видах спорту. До генів, що можуть впливати на стан серцево-судинної системи та обумовлювати працездатність у видах спорту з переважним розвитком витривалості, належить ген еластину. Результати генотипування спортсменів і осіб контрольної груп за геном *ELN* представлені у табл. 3.27

Розподіл частоти зустрічі алельних варіантів у контрольній групі не відрізняється вірогідно від розподілу згідно із законом Хайді-Вайнберга ( $p_{\chi^2}=0,7$ ). Аналіз частоти розподілу генотипів A/G поліморфізму гена *ELN* у осіб, які не займаються спортом, дозволив встановити, що частота мінорного алеля в

українській популяції складає 41 %, що відповідає частоті цього алеля у європейців (0,35– 0,45), але перевищує майже у 2 рази частоту цього алеля у афро-американців, японців та китайців (за даними бази NCBI).

Таблиця 3.27

**Частота зустрічі алельних варіантів Gly<sub>422</sub>→Ser (A/G) поліморфізму гена *ELN***

Ген	Генотип	Контрольна група (n=92)		Спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості (n=37)	
ELN		N	%	N	%
	AA	17	18,5	5	13,5
	AG	42	45,7	17	45,5
	GG	33	35,9	15	40,0
	Частота А-алеля	41,3		36,5	
	Частота G-алеля	58,7		63,5	
P <sub>1</sub>		0,76			
P <sub>2</sub>		0,47			

*Примітки: P<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей у розподілі генотипів порівняно з контрольною групою; P<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей у розподілі алелів порівняно з контрольною групою*

Розподіл генотипів у групі спортсменів також не відрізняється від розподілу Харді-Вайнберга ( $p_{\chi^2}=1$ ). У групі висококваліфікованих спортсменів, які займаються видами спорту з переважно аеробним енергозабезпеченням (спрямовані на розвиток витривалості), частота G/G-генотипу перевищує на 5 %, а частота A/A-генотипу менша на 5%, ніж показники контрольної групи.

Частота рідкісного алеля А на 7 % зустрічається рідше, а G-алеля на 7 % частіше у групі спортсменів, що може свідчити про те, що G-алель сприяє виконанню тривалої фізичної роботи аеробного характеру.

### **3.10. Частота алельних варіантів $C^{-1306} \rightarrow T$ поліморфізму гена *MMP2* у контрольній групі та у спортсменів різних видів спорту**

У наших дослідженнях було вивчено частоту зустрічі алельних варіантів  $C^{-1306} \rightarrow T$  поліморфізму гена *MMP2*. Фермент, синтез якого кодується цим геном, розщеплює один з найважливіших білків міжклітинного матриксу – колаген IV типу (табл. 3.28).

У вибірці спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту, частота поширення генотипів за  $C^{-1306} \rightarrow T$  поліморфізмом гена *MMP2* складала: C/C – 34 (54,8 %); C/T – 18 (29,1 %); T/T – 10 (16,1 %). Даний розподіл відповідає закону Харді-Вайнберга.

Частота зустрічі рідкісного алеля Т у групі спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту, перевищувала на 4%, а у групі спортсменів, які спеціалізуються на витривалість, – практично не відрізнялась від частоти у нормальній популяції, що встановлена у дослідженнях австрійських вчених (C/C – 55,6 %; C/T – 35,5 %; T/T – 8,9 %; частота C- алеля – 73,4 %; частота T-алеля – 26,6 %) [25].

Не дивлячись на те, що вірогідної різниці у розподілі генотипів та алелів серед спортсменів різних видів спорту не було встановлено, частота зустрічі рідкісного Т-алеля значно відрізнялась у спортсменів різних спеціалізацій.



Таблиця 3.28

**Частота зустрічі алельних варіантів C<sup>-1306</sup>T поліморфізму гена MMP2**

Ген	Гено-тип	Спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту (n=62)		Спортсмени с які спеціалізуються у видах спорту на витривалість (n=47)		Контрольн а група (n=205)		Всі спортсмени (n=109)	
MMP 2		N	%	N	%	N	%	N	%
	C/C	34	54,8	25	53,2	102	49,8	59	54,1
	C/T	18	29,1	20	42,6	94	45,9	38	34,9
	T/T	10	16,1	2	4,3	9	4,4	12	11,0
	С-алель	69,4		74,5		72,7		0,716	
	Т-алель	30,6		25,5		27,3		0,284	
P <sub>1</sub>		0,002*		0,91		—		0,76	
P <sub>2</sub>		0,47		0,73		—		0,03*	
P <sub>3</sub>		0,09				—		-	

Примітки: P<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей у розподілі генотипів порівняно з контрольною групою; P<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей у розподілі алелів порівняно з контрольною групою; P<sub>3</sub> – вірогідність відмінностей у розподілі генотипів між групами спортсменів; \* – вірогідні відмінності у за  $\chi^2$  – критерієм

Частота Т-алеля у спортсменів, які спеціалізуються у легкоатлетичних стрибках, складала 24,9 %, в метаннях – 41,7 %, у бізі на короткі дистанції – 36,4 %, в академічному веслуванні – 20,3 % (рис. 3.22.). Звертає на себе увагу той факт, що у загальній вибірці спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-

силових видах спорту, кількість осіб з Т/Т-генотипом у 4 рази перевищувала аналогічну величину у групі спортсменів, які спеціалізуються на витривалість.

Виходячи з того, що даний поліморфізм впливає на зміни експресії гена *MMP2*, в результаті чого зменшується кількість фермента, що деградує сполучно-тканинні компоненти, можна припустити, що знижене розщеплення міжклітинного матриксу м'язових волокон, що зберігає структурну цілісність та склад клітини, визначає більш високі спортивні результати у групі спортсменів, які займаються швидкісно-силовими видами спорту. Тобто, при інтенсивних фізичних навантаженнях швидкісно-силового характеру, зниження інтенсивності деструкційних процесів, обумовлених Т/Т-генотипом гена *MMP2*, сприяє фізичній працездатності.

Оскільки у повільноскоротливих м'язових волокнах міститься більше колагена, ніж у швидкоскоротливих, тому для видів спорту, де задіяні, в основному, повільні волокна, швидкість руйнування колагена не має принципового значення. Тому у групі спортсменів, які спеціалізуються на витривалість, розподіл алельних варіантів цього поліморфізму не відрізняється від розподілу у осіб, які не займаються спортом.

Аналіз літературних джерел дозволяє стверджувати, що поліморфізми генів, які обумовлюють стан і розвиток сполучної тканини, впливають на фізичну працездатність спортсменів, їх спортивну результативність, тому доцільно включати визначення поліморфізмів цих генів у комплекс молекулярно-генетичних маркерів відбору у різні види спорту.

А/Г поліморфізм гена *ELN*, асоційованого з жорсткістю судин, впливає на працездатність спортсменів. Частота зустрічі рідкісного А-алеля, який призводить до погіршення жорсткості судин, у групі спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості, на 5 % нижча, ніж у контрольній групі.

Визначення С-1306Т поліморфізму гена *MMP2*, асоційованого з міжклітинним матриксом, свідчить про рівень деструкційних процесів в опорно-

руховому апараті і має важливе значення при відборі у швидкісно-силові види спорту. Відсоток осіб з рідкісним T/T-генотипом у цій групі спортсменів на 12 % перевищує аналогічну величину у групі спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з переважним проявом витривалості. Найбільш висока частота зустрічі рідкісного алеля T встановлена у групі спортсменів, які спеціалізуються в легкоатлетичних метаннях і складає 41,7 %.

### **3.11. Частота алельних варіантів $A_2/A_1$ поліморфізму гена *DRD2* у контрольній групі та серед спортсменів різних видів спорту**

Важливою складовою високої працездатності та здатності досягати високі спортивні результати є стресостійкість спортсмена, яка залежить від нейродинамічних властивостей його нервової діяльності. Численними дослідженнями показано, що ці властивості на 30–60 % залежать від спадкових факторів. Які інші психологічні властивості, особливості темперамента залежать від сумарного впливу декількох генів? До генів, які обумовлюють нейрофізіологічні властивості ВНД, належить ген *DRD2*, який є перспективним кандидатом для вивчення асоціації з психофізіологічними характеристиками, що впливають на професійний успіх у спорті. Tag1 А поліморфізм гена *DRD2* призводить до зниження кількості дофамінових рецепторів II типу у ЦНС, що може опосередковано впливати на її властивості [597]. Ген *DRD2* кодує білок рецептора 2 дофаміна, який знижує рівень виділення дофаміна і норадреналіна з симпатичних закінчень, а отже, і рівень цАМФ у клітинах.

Вивчення поліморфізмів генів дофамінової системи спортсменів може мати значення і тому, що дофамінергічна система мозку бере участь у регуляції

рухів. Нігростріатна дофамінергічна система мозку регулює довільні рухи шляхом зниження тонуусу і підвищення скоротливості скелетних м'язів. Дофамінергічна регуляція тонуусу і скоротливості м'язів здійснюється на рівні нігростріальних синапсів шляхом впливу дофаміну на постсинаптичні дофамінові D1, D2 рецептори. D1 рецептори чутливі до низьких концентрацій дофаміну, а D2 – до високих [195]. У наших дослідженнях встановлено, що вірогідно частота зустрічі генотипів та алелів у загальній групі спортсменів та контрольній групі не відрізнялися. Розподіл генотипів у контрольній групі складав  $A_2/A_2$  – 57,1 %;  $A_2/A_1$  – 38,1 %;  $A_1/A_1$  – 4,8 %, тоді як у загальній групі спортсменів ці величини становили 65,7 %; 30 %; 4,3 % (табл.3.29).

Частота рідкісного алеля  $A_1$  знаходилась в межах від 19,1 до 23,8 % (вище, ніж результати, встановлені російськими дослідниками, але нижче, ніж у європейській та азіатських популяціях [51, 202, 322]). У групі спортсменів є вищою частота генотипу  $A_2/A_2$  (на 8,6 %). Результати свідчать, що частота алеля  $A_1$  у групі спортсменів є нижчою на 4,5 %. Аналогічний розподіл у групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту. У цій групі частота алеля  $A_1$  є дещо нижчою, ніж у контрольній групі, частота генотипу  $A_1/A_1$  відрізняється від контрольної групи на 2,7 %. У групі спортсменів, які займаються єдиноборствами, не дивлячись на невисоку частоту алеля  $A_1$ , спостерігається висока частота генотипу  $A_1/A_1$  (на 3,9 % вище, ніж у контрольній групі). Даний факт свідчить про те, що вказаний генотип може сприяти високій фізичній працездатності у єдиноборствах, оскільки за нашими даними, отриманими раніше, він призводить до підвищення швидкості обробки інформації [102], покращення таких якостей, як «пошук новизни», підвищеного рівня загальної креативності, що дозволяють спортсменам у цих видах спорту досягнути високих спортивних результатів. Важливість даного маркера для працездатності спортсменів видів спорту з високими вимогами до швидкості та сили може бути пояснена тим, що активація D2-рецепторів пов'язана з активністю білих м'язових волокон і асоціюється зі скороченням м'язів [119].

Таблиця 3.29

**Розподіл алельних варіантів  $A_2/A_1$  поліморфізму гена  $DRD2$  у контрольній групі та групі спортсменів ( $n=91$ )**

Генотип	Спортсмени швидкісно-силових видів спорту ( $n=47$ )		Спортсмени, які займаються єдиноборствами ( $n=23$ )		Всі спортсмени ( $n=70$ )		Контрольна група ( $n=21$ )	
	n	%	n	%	n	%	n	%
$A_2/A_2$	30	63,8	16	69,6	46	65,7	12	57,1
$A_2/A_1$	16	34	5	21,7	21	30	8	38,1
$A_1/A_1$	1	2,1	2	8,7	3	4,3	1	4,8
Частота $A_2$ -алеля	0,809		0,804		0,807		0,762	
Частота $A_1$ -алеля	0,191		0,196		0,193		0,238	
$P_1$	0,77		0,63		0,77		—	
$P_2$	0,53		0,47		0,52		—	

*Примітки:  $P_1$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою,  $p<0,05$ ;  $P_2$  – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з контрольною групою,  $p<0,05$ .*

### **Висновки до розділу 3.**

Аналіз розподілу частоти зустрічі генотипів та алелів генів у вибірках спортсменів різних видів спорту та контрольній групі дозволив виявити певні

закономірності, що дозволяють використовувати вивчені поліморфізми у якості генетичних маркерів спадкової схильності до занять спортом:

1. Спостерігається тенденція до збільшення частоти носіїв D-алеля гена *ACE* серед спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах, та зростання частоти I/I-генотипу у групах спортсменів з високою спортивною майстерністю у видах спорту з переважним розвитком витривалості, що свідчить про сприятливість алелів цього гена для досягнення високої фізичної працездатності (I-алеля у видах спорту з переважним розвитком витривалості, а D-алеля у швидкісно-силових видах спорту).

2. Встановлено, що R-алель гена *ACTN3* є спритливим для занять спортом, а генотип R/R сприяє досягненню високих спортивних результатів у швидкісно-силових видах спорту; частота XX-генотипу у спортсменів значно нижча, ніж у контрольній групі, а у видах спорту зі внеском аеробного механізму ресинтезу АТФ більше 75%, спортсмени з XX-генотипом відсутні.

3. Pro-алель сприяє розвитку високої фізичної працездатності у видах спорту з переважним проявом витривалості, а Ala-алель – у швидкісно-силових видах спорту.

4. G-алель  $G^{2528} \rightarrow C$  поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA* сприяє розвитку фізичної працездатності у спорті. Частота G/G-генотипу у спортсменів перевищує частоту в контрольній групі на 7,2%. Спостерігається тенденція до збільшення частоти G-алеля зі збільшенням спортивної кваліфікації у видах спорту з переважним розвитком витривалості.

5. Pro-алель  $Ala_{203} \rightarrow Pro$  поліморфізму гена *PPARGC1B* сприяє фізичній працездатності, особливо у видах спорту з переважним проявом витривалості.

6. C/C-генотип  $C^{1744} \rightarrow T$  поліморфізму гена *HIF1A* вірогідно ( $p_{\chi^2} = 0,03$ ) переважає у групі спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з переважним проявом витривалості. Спостерігається тенденція до підвищення частоти C-алеля у групах спортсменів з вищою кваліфікацією у видах спорту з переважним проявом витривалості. Частота T-алеля переважає у групі спортсменів швидкісно-

силових видів спорту. Все вище наведене дозволяє стверджувати, що С-алель С/Т поліморфізму гена *HIF1A* сприяє розвитку витривалості;

7. Частота Т-алеля та Т/Т генотипу Т<sup>-786</sup>→С поліморфізму гена *eNOS* у групі спортсменів вірогідно переважають показники контрольної групи ( $P_{\text{генотипу}}=0,035$ ,  $P_{\text{алеля}}=0,03$ ). Частота Т/Т-генотипу у спортсменів швидкісно-силових видів спорту на 20% ( $P_{\chi^2}=0,003$ ) перевищує частоту в контрольній групі і на 18,2% ( $P_{\chi^2}=0,05$ ) у групі видів спорту з переважним проявом витривалості, що свідчить про те, що Т-алель є сприятливим для розвитку високої фізичної працездатності у спорті в цілому і, особливо, у швидкісно-силових видах спорту;

8. G<sup>1355</sup>→А поліморфізм гена *ELN*, асоційований з жорсткістю судин, впливає на працездатність спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з розвитком витривалості. Частота рідкісного А-алеля, що призводить до підвищення жорсткості судин, в групі спортсменів, які займаються видами спорту з переважним розвитком витривалості, знижена. Визначення С<sup>-1306</sup>→Т поліморфізму гена *MMP2*, асоційованого зі станом міжклітинного матриксу, може свідчити про рівень деструкційних процесів опорно-рухового апарату і має важливе значення при відборі до швидкісно-силових видів спорту. Т/Т-генотип асоційований зі схильністю до розвитку високої фізичної працездатності у швидкісно-силових видах спорту. Найбільш висока частота Т-алеля у групі спортсменів, які спеціалізуються в легкоатлетичних метаннях (41,7%).

9. Спостерігалась висока частота рідкісного А<sub>1</sub>/А<sub>1</sub>-генотипу за А<sub>2</sub>/А<sub>1</sub> поліморфізмом гена *DRD2* у групі спортсменів, які займаються єдиноборствами, що може свідчити про сприятливість даного генотипу в тих видах спорту, де швидко змінюється ситуація і необхідно мати високий рівень креативності.

10. Поєднана дія тренування на витривалість із застосуванням siRNA-індукованого сайленсингу гена *HIF3α* призводить до підвищення загальної витривалості, що виражалось у збільшенні часу плавання експериментальних тварин. Це свідчить про участь гена *HIF3α* у роботі механізмів, що беруть участь у адаптації м'язової системи до фізичних навантажень. Але поєднання тренування

з використанням методу пригнічення цього гена, на відміну від поодинокій дії тренування на витривалість, супроводжується деструктивними змінами в ультраструктурі м'язів. Поєднання тренування на витривалість з siRNA-індукованим сайленсингом гена *HIF3α* викликає більш низький приріст кількості мітохондрій та їх окисного потенціалу. Тобто, підвищення витривалості у щурів в даному експерименті пов'язане з невивченими механізмами. На підставі результатів даного дослідження можна піднімати питання про захисний, протективний, гальмівний ефект роботи даного гена для механізмів адаптації до м'язової роботи. Дані питання вимагають подальших досліджень.

11. У спортсменів у тромбоцитах спостерігається вищий рівень експресії гена *eNOS* та NO-синтазної активності, ніж у осіб, які не займаються спортом, що свідчить про участь у адаптації до тривалих фізичних навантажень. Фізичні вправи з різними механізмами енергетичного забезпечення викликають різні за абсолютною величиною зміни у рівні експресії *eNOS*.

12. Рівень експресії гена *eNOS* та NO-синтазна активність у тромбоцитах нижчі, ніж у моноцитах крові як контрольної групи, так і осіб, адаптованих до фізичних навантажень. Фізичні навантаження призводять до збільшення рівня експресії гена *eNOS* та NO-синтазної активності у тромбоцитах та їх зменшення у моноцитах крові кваліфікованих спортсменів.

Результати досліджень, представлені у даному розділі, висвітлено у наступних публікаціях [81, 0, 85, 87, 90, 91].



## РОЗДІЛ 4

### КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ВИСОКОЇ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ

#### 4.1. Моделі міжгенних взаємодій генів-кандидатів при визначенні спадкової схильності до розвитку високої фізичної працездатності

Для моделювання та аналізу міжгенних взаємодій нами був використаний метод багатофакторного зменшення розмірності, який дозволив продемонструвати складний характер взаємовідносин аналізованих поліморфізмів. Застосування даного методу до аналізу генотипів спортсменів різних видів спорту та різної кваліфікації дозволило отримати моделі, найкраща з яких володіла класифікаційною здібністю 64 %. Вказана модель дозволяє порівнювати розподіл алельних варіантів у групах спортсменів різної кваліфікації і в контрольній групі та включає один єдиний поліморфізм –  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізм промотору гена ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*). Як свідчить аналіз даних, графічно зображений на рис. 4.1., особи з гомозиготним генотипом за (як за нормальним, так і за мінорним алелем) більш асоційовані зі схильністю до занять спортом, що вимагає поєднання сили та витривалості, в той же час, гетерозиготний генотип більш асоційований з приналежністю до контрольної групи.

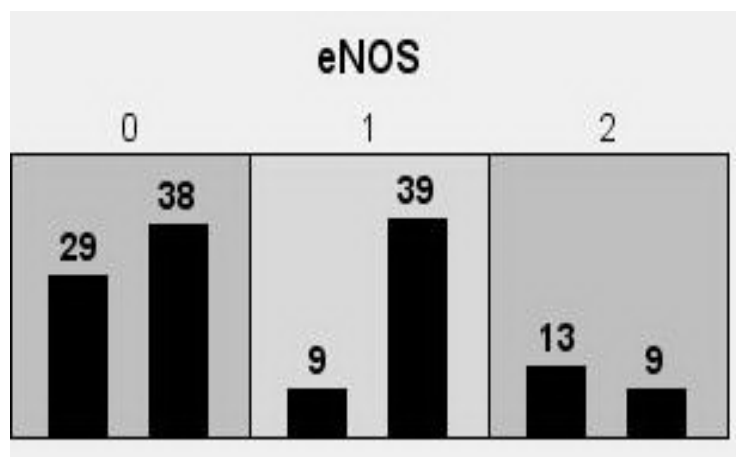


Рис. 4.1. Графічне зображення розподілу генотипів гена *eNOS* за допомогою методу багатофакторного зменшення просторовості:

*Темно – сірим кольором – генотип, що асоційований з високою схильністю до занять видами спорту з поєднаними вимогами до розвитку витривалості та сили, світлим – генотип, що асоційований з низькою схильністю до занять видами спорту з поєднаними вимогами до розвитку витривалості та сили; 0 – AA, 1 – Aa, 2 – aa.*

Для того, щоб дослідити характер взаємодії між поліморфізмами нами була створена дендрограма, побудована за допомогою кластерного аналізу (рис. 2). На вершинах цього багатокутника представлена інформаційна цінність кожного маркера, зокрема, на ребрах – інформаційна цінність взаємодії пари маркерів. Дані, представлені на рис. 4.2., дозволяють стверджувати, що найбільш важливим предиктором схильності до занять спортом, що вимагає поєднання сили та витривалості, є поліморфізм гена *eNOS*. Його інформаційна цінність більш ніж у 6 разів перевищує цінність решти генів.

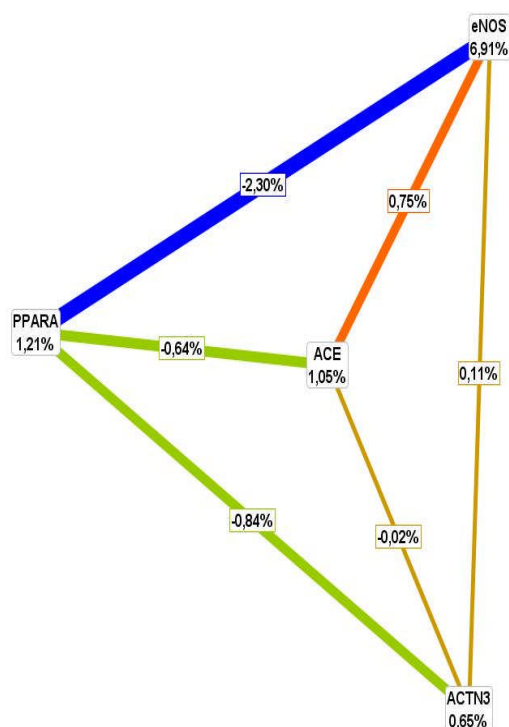


Рис. 4.2. Графічне відображення міжгенних взаємодій у видах спорту з поєднаними вимогами до розвитку витривалості та сили

*Примітка: на вершинах багатокутника представлена інформаційна цінність кожного маркера, зокрема, на ребрах – інформаційна цінність взаємодії пари маркерів; червоний колір – інтенсивно виразна синергічна взаємодія; помаранчевий – помірно виразна синергічна взаємодія; синій – інтенсивно виразна антагоністична взаємодія*

Даний поліморфізм знаходиться у синергічних взаємовідносинах з поліморфізмом гена *ACE* і антагоністичних з поліморфізмом гена *PPARG*. Виявлений факт дозволяє запропонувати метод оцінювання схильності до даних видів спорту на підставі поєданого визначення двох поліморфізмів генів: I/D поліморфізму гена *ACE* і T<sup>-786</sup>→C поліморфізму гена *eNOS*.

Оскільки застосування методу MDR до всієї вибірки спортсменів, які займаються швидко-силовими видами спорту, не дозволило встановити статично вірогідні відмінності даної вибірки від контрольної групи за розподілом

алельних варіантів вивчених поліморфізмів, тому ми виключили з кількості осіб, генотипи яких аналізували, спортсменів, які не досягли рівня «висококваліфіковані спортсмени». На рис. 4.3. графічно зображені результати аналізу поліморфізмів генів спортсменів високої кваліфікації (майстри спорту України міжнародного класу), які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту. Розподіл генотипів у спортсменів цієї групи вірогідно відрізняється від розподілу генотипів у контрольній групі за рахунок 4-х поліморфізмів, а саме: *ACE*, *eNOS*, *ACTN*, *PPARA*.

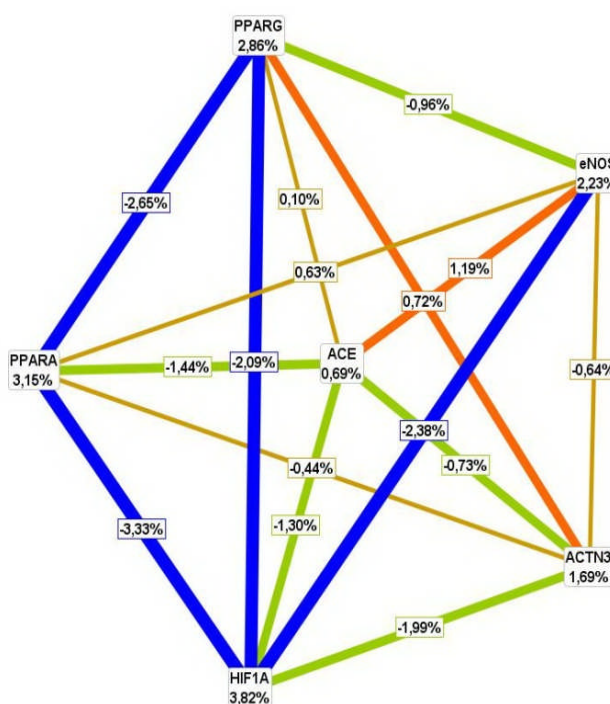


Рис. 4.3. Графічне відображення міжгенних взаємодій у спортсменів швидкісно-силових видів спорту: червоний колір – інтенсивно виразна синергічна взаємодія; помаранчевий – помірно виразна синергічна взаємодія; синій – інтенсивно виразна антагоністична взаємодія

Класифікаційна здатність цієї моделі – 65 %, Cross-validation consistency (значення перехресної перевірки) – 10/10. Найбільшою інформативною значущістю володіють поліморфізми генів *PPARA* (3.15 ) та *HIF1α* (3.82).

Поліморфізм гена *HIF1α* знаходиться у антагоністичних з відносинах з поліморфізмами генів *PPARA*, *PPARG* та *eNOS*, Поліморфізм гена *PPARA* знаходиться у антагоністичних відносинах з поліморфізмом гена *PPARG*. Як і у попередній моделі, поліморфізм гена *eNOS* знаходиться у синергічних взаємовідносинах з поліморфізмом гена *ACE*.

Спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості, за розподілом генотипів за кількома поліморфізмами від результатів контрольної групи статистично не відрізнялись, що не дозволило нам створити модель міжгенної взаємодії для даної групи спортсменів.

Отримані результати добре узгоджуються з раніше встановленими фактами. Так відомо, що такі необхідні для прояву високих спортивних результатів фенотипи, як вибухова сила, високий вміст швидко-скоротливих м'язових волокон, мають високий ступінь успадкування [189, 668] і детерміновані обмеженою кількістю генів [21], тоді як аеробна витривалість легко змінюється під впливом зовнішніх стимулів, має найменший ступінь успадкування і обумовлена взаємодією великої кількості генів та їх варіацій [12, 318, 706]. Тому встановлення впливу поліморфізмів генів на схильність до занять видами спорту на витривалість вимагає збільшення вибірки спортсменів. Таким чином, висококваліфіковані спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту, вірогідно відрізняються від контрольної групи за розподілом генотипів за 4 поліморфізмами: I/D поліморфізм гена *ACE*, T<sup>-786</sup>→C поліморфізм гена *eNOS*, R577X поліморфізму гена *ACTN3*, G/C поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA*, – що дозволяє вважати їх інформативними маркерами для визначення спадкової схильності до прояву високої фізичної працездатності у цих видах спорту.

Кваліфіковані спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту, що вимагають поєднання сили та витривалості, вірогідно відрізняються від контрольної групи за розподілом генотипів за T<sup>-786</sup>→C поліморфізмом гена *eNOS*.

При оцінюванні спадкової схильності до видів спорту, що ставлять вимоги до прояву сили та витривалості, необхідно враховувати взаємодію алельних

варіантів чотирьох поліморфізмів генів: I/D поліморфізму гена *ACE* і T<sup>-786</sup>→C поліморфізму гена *eNOS*, R577X поліморфізму гена *ACTN3*, G/C поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA*.

При оцінюванні спадкової схильності до швидкісно-силових видів спорту необхідно враховувати взаємодію алельних варіантів шести поліморфізмів: I/D поліморфізму гена *ACE*, T<sup>-786</sup>→C поліморфізму гена *eNOS*, R577X поліморфізму гена *ACTN3*, G/C поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA*, C/T поліморфізму гена *HIF-1α*, Pro/Ala поліморфізму гена *PPARG*.

Отримані дані потребують подальшої валідації і порівняння з результатами інших дослідницьких груп, що в подальшому дозволить розробити метод визначення спадкової схильності до прояву високої результативності у різних видах спорту.

Методом TGS за 6-ма поліморфізмами було підраховано, що TGS спортсменів, які займаються швидкісно-силовими видами спорту ( $39,1 \pm 2,3$ ), вірогідно відрізнявся від осіб контрольної групи ( $32,6 \pm 1,5$ ) ( $p=0,0142$ ). Відомо, що значення TGS лежить у межах від 0 до 100, де 100 – ідеальна комбінація генотипів, а 0 – несприятлива комбінація. Використання даного методу ще раз підтверджує, що група спортсменів швидкісно-силових видів спорту вірогідно відрізняється від контрольної за розподілом генотипів.

#### **4.2. Поліморфізми генів, що сприяють високій спортивній працездатності у швидкісно-силових видах легкої атлетики**

Ефективність спортивної підготовки і результативність виступів спортсменів залежить від процесу відбору. Однією з найважливіших умов

ефективного відбору є знання та усвідомлення вимог конкретного виду спорту. Прогнозування спортивних здібностей можна здійснювати тільки стосовно до окремого виду спорту або у групі видів спорту, виходячи з положень, характерних для системи відбору. При прогнозуванні спортивних здібностей, перш за все, слід звертати увагу на ті ознаки, які є стабільними або мало змінними і обумовлюють успішність у майбутній спортивній діяльності.

У практиці легкої атлетики виробилися певні уявлення про морфотип спортсмена, показники спеціальної підготовленості та темпи їх зростання, хоча найбільш ефективним є відбір за комплексом критеріїв педагогічного, медико-біологічного, психологічного і соціального характеру протягом тривалого часу [98].

Критеріями, на підставі яких, за звичай, формують судження про спортивну обдарованість дитини в легкій атлетиці, є дані про зріст, масу тіла, тілобудову, рухові здібності. У системі спортивного відбору у швидкісно-силових видах спорту існують певні труднощі, пов'язані з тим, що основними якостями, що сприяють спортивному результату, є швидкість та сила, що мають щільну генетичну кореляцію. У цих видах поширені предективні моделі для відбору, що базуються на морфологічних показниках та рухових якостях [513].

Аналіз виступів спортсменів у швидкісно-силових видах легкої атлетики дозволив виокремити певні тенденції розвитку цих видів. Так, у легкоатлетичних стрибках за останнє десятиліття спостерігається зниження результатів, особливо у жіночих видах [29].

За твердженням дослідників у системі підготовки спортсменів швидкісно-силових видів спорту, рішення проблеми початкового відбору дітей у секції ускладнене тим, що досі немає жодного морфо-функціонального дослідження, проведеного у динаміці на представниках цих видів спорту [29, 39].

Наукові розробки з відбору, що базується на спадкових, молекулярно-генетичних ознаках, в Україні відсутні. Вважається, що покращенню первинного відбору у секції легкої атлетики, визначенню наявності резервних можливостей

організму спортсмена високого класу, здійсненню селекції спортсменів у збірні команди допоможе використання методів спортивної генетики.

Оскільки доведеним фактом є те, що фізичні здібності успадковуються полігенетично [14, 170, 706], то для досягнення високих спортивних результатів у тому чи іншому виді спорту необхідне поєднання сприятливих поліморфізмів цілого ряду генів. Використання методу мета-аналізу наукових публікацій дозволило нам визначити гени-кандидати, що найбільш ймовірно можуть впливати на результативність виступів у швидкісно-силових видах легкої атлетики.

Аналіз специфіки рухів та структури тренувальної та змагальної діяльності у швидкісно-силових видах спорту легкої атлетики [163] дозволив нам припустити, що найбільший вплив на здібності спортсменів у цих видах спорту будуть мати поліморфізми наступних: *ACE*, *eNOS* (впливаю на адаптацію кістякової м'язової тканини до фізичних навантажень), *ACTN3* (обумовлює структуру саркомера кістякового м'язового волокна), *HIF1A* (впливає на процеси адаптації до гіпоксичних станів), *PPARG* та *PPARA* (впливають на адаптацію метаболічних процесів до фізичних навантажень), *DRD2* (обумовлює властивості центральної та периферичної нервової системи), *MMP2* (впливає на властивості сполучної тканини кістякових м'язів та серцево-судинної системи).

При обстеженні та генотипуванні 73 спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах легкої атлетики, та 283 осіб контрольної групи було встановлені поліморфні варіанти вказаних генів.

Розподіл генотипів та алелів за геном *ACE*, *ACTN3*, *HIF1A*, *PPARA*, *PPARG*, *PPARGC1B*, *DRD2* у групі спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах легкої атлетики, від контрольної групи статистично вірогідно не відрізнявся і відповідав розподілу Харді-Вайнберга ( $p_{\chi^2} ACE = 0,51$ ;  $p_{\chi^2} HIF1A = 0,65$ ;  $p_{\chi^2} PPARA = 1$ ;  $p_{\chi^2} PPARG = 0,63$ ;  $p_{\chi^2} PPARGC1B = 0,3$ ;  $p_{\chi^2} DRD2 = 0,26$ ).

За даними літератури D-алель гена *ACE* асоціюється з розвитком швидкості, сили, м'язової маси [1, 571], у нашій роботі вірогідна відмінність за



цим алелем у групі спортсменів швидкісно-силових видів не встановлена, хоча спостерігається незначне (5,5 %) переважання у групі спортсменів з генотипом D/D. Найбільша частота зустрічі D-алеля спостерігалась у підгрупі спринтерів (на 13,5 % вище, ніж у контрольній групі). Результати представлені у табл. 4.1.

Таблиця.4.1.

**Розподіл частот генотипів у групі спортсменів, які спеціалізуються в швидкісно-силових видах легкої атлетики, та в контрольній групі (n=356), %**

Ген	Генотип	Спортсмени		Контрольна група		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
ACE	n	73		283		0,46	0,73
	I/I	20	27,4	71	25,1		
	I/D	33	45,2	150	53,0		
	D/D	20	27,4	62	21,9		
eNOS	n	56		321		0,05	0,02*
	T/T	33	58,9	139	43,3		
	T/C	21	37,5	147	45,8		
	C/C	2	3,6	35	10,9		

Розподіл генотипів за  $T^{(-786)} \rightarrow C$  поліморфізмом гена *eNOS* у групі спортсменів відповідає рівновазі Харді-Вайнберга ( $p_{\chi^2}=0,57$ ), але значно відрізняється від розподілу в контрольній групі ( $p=0,05$ ). У групі спортсменів частота T/T-генотипу перевищує на 15,6%, а генотипів T/C та C/C нижча на 8,3 та 7,3% відповідно. Розподіл частот алелів за даним поліморфізмом у групі спортсменів вірогідно відрізняється від контрольної групи ( $p=0,02$ ), що полягає у збільшенні частоти T-алеля та зменшенні частоти C-алеля (на 11,5%) (рис. 4.4.).

Оскільки  $T^{(-786)} \rightarrow C$  поліморфізм гена *eNOS* призводить до зменшення продукції NO у крові людини [65], то це відіграє важливу роль у забезпеченні

довгострокової адаптації організму до фізичних навантажень значного обсягу і інтенсивності [260].

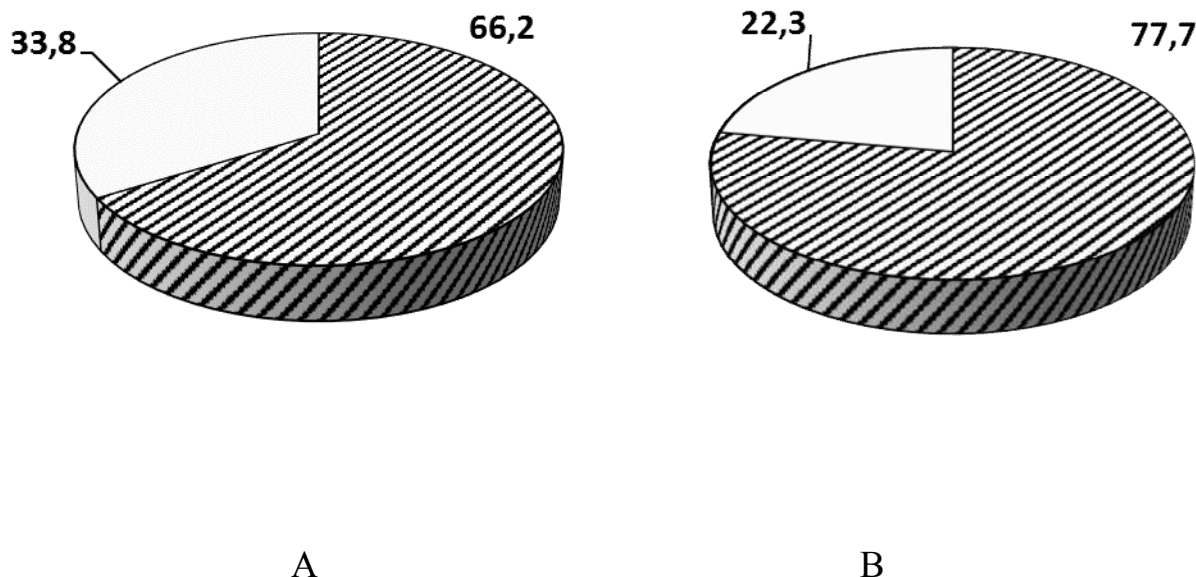


Рис. 4.4. Розподіл частоти алелів гена *eNOS* у групі спортсменів, які займаються швидкісно-силовими видами легкої атлетики, та контрольній групі (%): А – спортсмени; В – контрольна група

■ Частота Т-алеля    □ Частота С-алеля

582 Ser-алель (Т) гена *HIF1A* у науковій літературі вважається маркером схильності до видів, спрямованих на розвиток швидкості та сили [12]. У наших дослідженнях не встановлена важливість цього маркера для схильності до занять швидкісно-силовими видами легкої атлетики. При розподілі спортсменів за видами спорту спостерігається незначне (на 4,2% порівняно з контрольною групою) переважання кількості осіб-носіїв Т-алеля у групі спортсменів-стрибунів (табл. 4.2. ).

Розподіл генотипів за геном *MMP2* у групі спортсменів відрізнявся від контрольної вірогідно ( $p=0,003$ ) і характеризувався підвищеною частотою зустрічі генотипу Т/Т (на 11,8%) (рис. 4.5.).

Враховуючи, що даний поліморфізм впливає на зміни експресії гена *MMP2*, в результаті чого зменшується кількість фермента [566], що деградує сполучнотканинні компоненти м'язів, можна припустити, що знижене розщеплення міжклітинного матриксу м'язових волокон, що зберігають

Таблиця 4.2.

**Розподіл частот генотипів та алелів у групі спортсменів, які спеціалізуються в швидкісно-силових видах легкої атлетики, та у контрольній групі, %**

Ген	Генотип	Спортсмени		Контрольна група		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
<i>HIF1α</i>	n	42		260		0,78	0,75
	C/C	35	83,3	214	82,3		
	C/T	7	16,7	43	16,5		
	T/T	0	0	3	1,2		
	C– алель	0,917		0,906			
	T– алель	0,083		0,094			
<i>MMP2</i>	n	46		203		0,003*	0,46
	C/C	25	54,3	102	50,2		
	C/T	14	30,4	94	46,3		
	T/T	7	15,2	7	3,4		
	C– алель	0,696		0,734			
	T– алель	0,304		0,266			
<i>DRD2</i>	n	30		20		0,38	0,31
	A2A2	20	66,7	11	55		
	A2A1	10	33,3	8	40		
	A1A1	0	0	1	5		
	A2- алель	0,833		0,750			
	A1– алель	0,167		0,250			

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; \* – вірогідні відмінності за  $\chi^2$ – критерієм

структурну цілісність і склад клітини, визначає більш високі результати у групі спортсменів, які займаються швидкісно-силовими видами спорту. Тобто, при інтенсивних фізичних навантаженнях швидкісно-силового характеру зниження інтенсивності деструкційних процесів, обумовлених Т/Т-генотипом гена *MMP2*, сприяє фізичній працездатності в цих видах спорту.

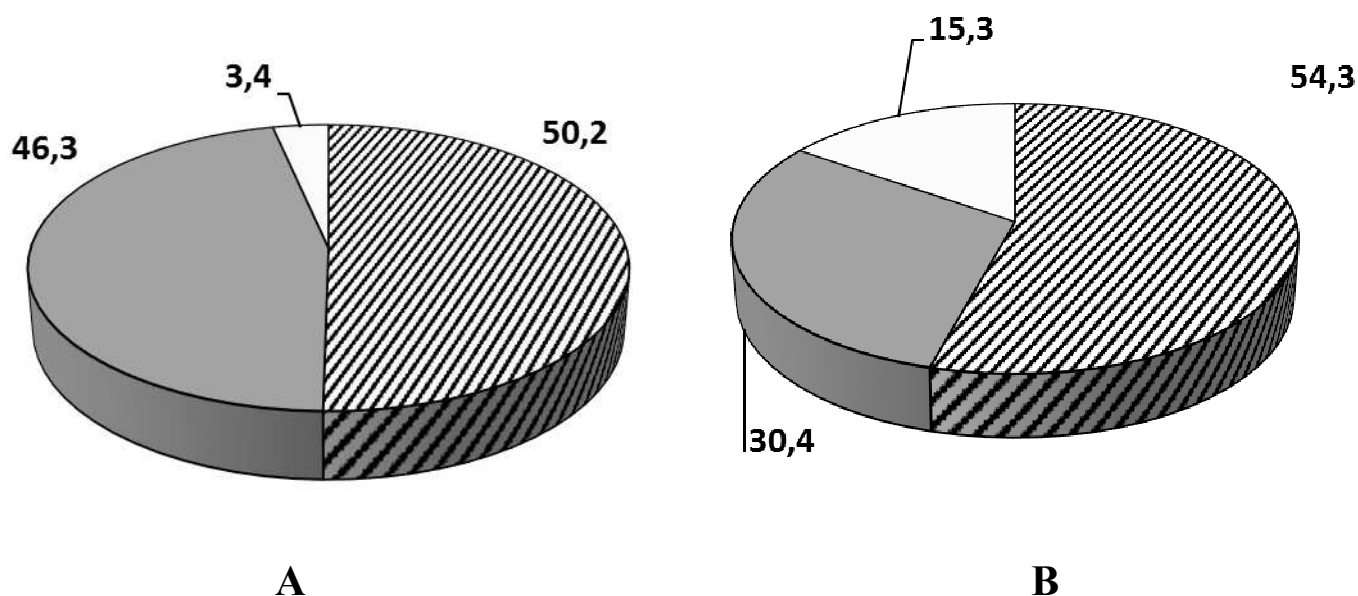


Рис. 4.5. Розподіл частоти генотипів за С/Т поліморфізмом *MMP2* у спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах легкої атлетики, та контрольній групі: А – спортсмени; В – контрольна група

▨ Частота С/С-генотипу    ■ Частота С/Т-генотипу    □ Частота Т/Т-генотипу

З літературних даних відомо, що поліморфізм гена *ACTN3* вважають одним з найвпливовіших і найважливіших для результативності спортивної діяльності у швидкісно-силових видах. За нашими результатами (табл. 4.3), хоча вірогідна різниця у розподілі генотипів та алелів у контрольній групі та групі спортсменів за геном *ACTN3* була відсутня, але у групі спортсменів генотип XX зустрічається на 9,4% рідше, ніж у контрольній групі.

Таблиця 4.3.

Розподіл частот генотипів та алелів за генами *PPARG*, *PPARA*, *PPARGC1B*, *ACTN3* у групі спортсменів, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах легкої атлетики, та у контрольній групі, %

Ген	Генотип	Спортсмени		Контрольна група		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
PPARG	N	73		320		0,29	0,15
	Pro/Pro	42	57,5	210	65,6		
	Pro/Ala	28	38,4	104	32,5		
	Ala/Ala	3	4,1	6	1,9		
	Частота Pro-алеля	0,767		0,819			
	Частота Ala-алеля	0,233		0,181			
PPARA	N	57		85		0,43	0,22
	G/G	44	77,2	57	67,1		
	G/C	12	21,1	26	30,6		
	C/C	1	1,8	2	2,4		
	Частота G-алеля	0,877		0,824			
	Частота C-алеля	0,123		0,176			
PPARG C1B	N	50		9		0,91	0,72
	C/C	43	86,0	8	88.9		
	C/G	6	12,0	1	11.1		
	G/G	1	2,0	0	0		
	Частота C-алеля	0,920		0,944			
	Частота G-алеля	0,080		0,056			
ACTN3	N	64		84		0,17	0,14
	R/R	28	44,3	31	36,9		
	R/X	32	50,8	41	48,8		
	X/X	4	4,9	12	14,3		
	Частота R-алеля	0,697		0,613			
	Частота X-алеля	0,303		0,387			

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; \* – вірогідні відмінності за  $\chi^2$  – критерієм

Частота зустрічі генотипу G/G за G/C поліморфізмом гена *PPARA* у групі спортсменів швидкісно-силових видів легкої атлетики переважає аналогічну величину у контрольній групі на 10,1%, хоча частота зустрічі алелів у цих групах не відрізняється.

Розподіл за поліморфізмом гена *PPARG* у групі спортсменів характеризується дещо вищими частотами зустрічі генотипу Ala/Ala та Ala-алеля.

Таким чином, група спортсменів швидкісно-силових видів легкої атлетики вірогідно відрізняється від контрольної групи за розподілом алелів T<sup>(-786)</sup>→C поліморфізмом гена *eNOS* (частота T-алеля переважає у групі спортсменів на 11,5% (p=0,02)) та розподілом генотипів за C/T поліморфізмом гена *MMP2*.

Всіх обстежених спортсменів було поділено на підгрупи в залежності від кінематики рухів та особливостей змагальної і тренувальної діяльності: 1 група – спортсмени, які спеціалізуються у легкоатлетичних метаннях (до них ми умовно віднесли метання списа, метання молота, штовхання ядра); 2 група – спортсмени, які спеціалізуються у бізі на короткі дистанції та у бар'єрному бізі на короткі дистанції; 3 група – спортсмени, які спеціалізуються у стрибкових видах легкої атлетики (вертикальні та горизонтальні стрибки) (табл. 4.4.).

За геном *ACE* вибірки спортсменів різних видів спорту вірогідно не відрізнялися. Найбільш специфічним був розподіл генотипів у групі спринтерів. Ця група характеризувалася низькою частотою осіб з генотипом I/I, та високою частотою осіб з D/D-генотипом. Наші результати стосовно розподілу алелів у підгрупі спортсменів, які займаються стрибками, є схожими до результатів корейських дослідників (0,441 vs 0,406), але відрізняються стосовно інших видів спорту [448]. У групі стрибунів переважав I/D-генотип, але нижча за інші групи частота D/D-генотипу.

За геном *eNOS* відрізнялася вибірка спортсменів-стрибунів. Частота алелів T та C вірогідно відрізнялись від контрольної групи на 14,2 % (p=0,03) (рис.4.6).

Таблиця 4.4.

**Розподіл частот генотипів та алелів у групі спортсменів, які спеціалізуються в різних видах легкої атлетики, %**

Ген	Генотип	Метання		Спринт		Стрибки		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
ACE	N	18		21		34		0,51	0,2	0,65
	I/I	6	33,3	3	14,3	11	32,4			
	I/D	7	38,9	10	47,6	16	47,1			
	D/D	5	27,8	8	38,1	7	20,6			
eNOS	N	18		18		28		0,54	0,41	0,08
	T/T	10	55,6	9	50,0	18	64,3*			
	T/C	7	38,9	8	44,4,0	9	32,1			
	C/C	1	5,6	1	5,6	1	3,6			
HIF1 $\alpha$	N	14		16		11		0,9	0,83	0,62
	C/C	12	85,7	14	87,5	8	72,7			
	C/T	2	14,3	2	12,5	3	27,3			
	T/T	0	0	0	0	0	0			
PPARG	N	18		21		34		0,15	0,1	0,54
	Pro/Pro	8	44,4	9	42,9	25	73,5**			
	Pro/Ala	9	50,0	11	52,4	8	23,5			
	Ala/Ala	1	5,6	1	4,8	1	2,9			
PPARA	N	16		18		23		0,1	0,37	0,79
	G/G	15	93,8	15	83,3	14	60,9#			
	G/C	1	6,3	3	16,7	8	34,8			
	C/C	0	0	0	0	1	4,3			
ACTN3	N	18		18		28		0,29	0,05	0,1
	R/R	10	55,6	4	22,2	16	57,1***			
	R/X	7	38,9	14	77,8	11	39,3			
	X/X	1	5,6	0	0	1	3,6			

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів між контрольною групою та спортсменами-метальниками,  $p < 0,05$ ; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів між контрольною групою та спортсменами-спринтерами,  $p < 0,05$ ; P<sub>3</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів між контрольною групою та спортсменами-стрибунами,  $p < 0,05$ ; \* – вірогідні відмінності у частоті алелів порівняно з контрольною групою за  $\chi^2$  – критерієм; \*\* – вірогідні відмінності у

частоті алелів порівняно зі спринтерами за  $\chi^2$  – критерієм; # – вірогідні відмінності порівняно з метальниками за  $\chi^2$ -критерієм

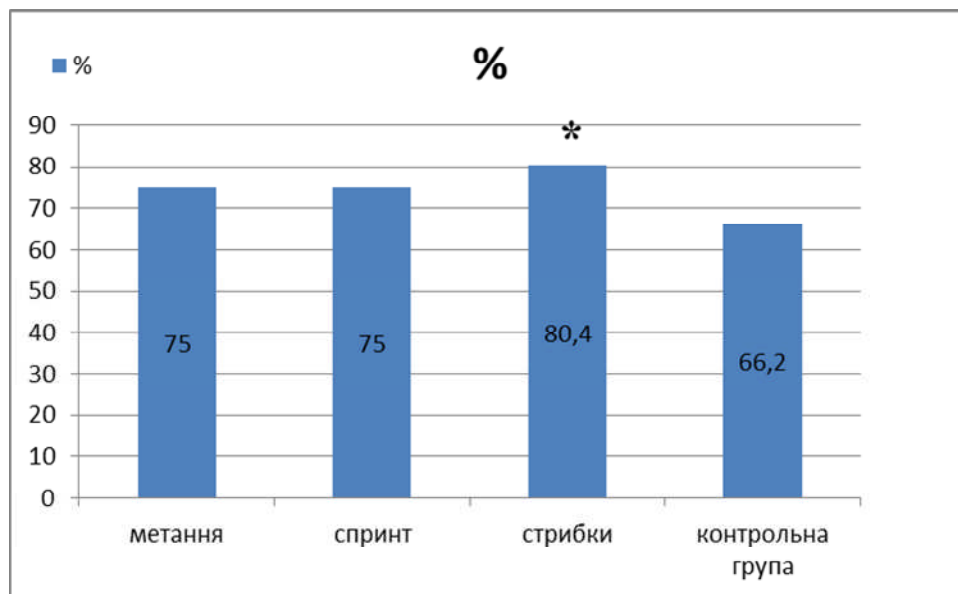


Рис. 4.6. Частота Т-алеля  $T^{(-786)} \rightarrow C$  поліморфізму гена *eNOS* у групах спортсменів різних швидкісно-силових видів легкої атлетики: \* – вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою за  $\chi^2$ – критерієм

За геном *HIF1A* з усіх підгруп найбільшою частотою Т-алеля, що є сприятливим для швидкісно-силових видів, відрізнялися спортсмени-стрибуни (0,135), а найменшою – спринтери (0,063).

За геном *PPARG* вибірка спринтерів відрізнялась вірогідно високою порівняно з контролем частотою Ala-алеля ( $p=0,04$ ). У стрибунів частота Ala-алеля найнижча серед всіх груп. Групи спринтерів та стрибунів вірогідно відрізнялись за частотою Ala-алеля на 16,3 % ( $p=0,04$ ) (рис. 4.7).

За геном *PPARA* група метальників відрізнялась від контрольної групи ( $p=0,04$ ) та від стрибунів ( $p=0,02$ ) вірогідно високою частотою G-алеля (рис. 4.8).



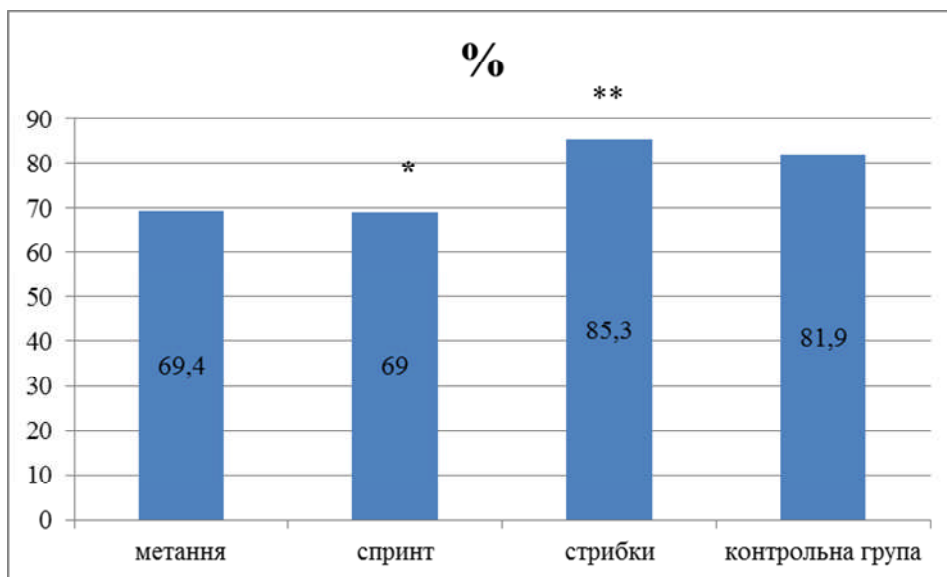


Рис. 4.7. Частота Pro-алеля Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* у групах спортсменів різних швидкісно-силових видів легкої атлетики: \* – вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою за  $\chi^2$ – критерієм ; \*\* – вірогідні відмінності порівняно зі спринтерами за  $\chi^2$ – критерієм

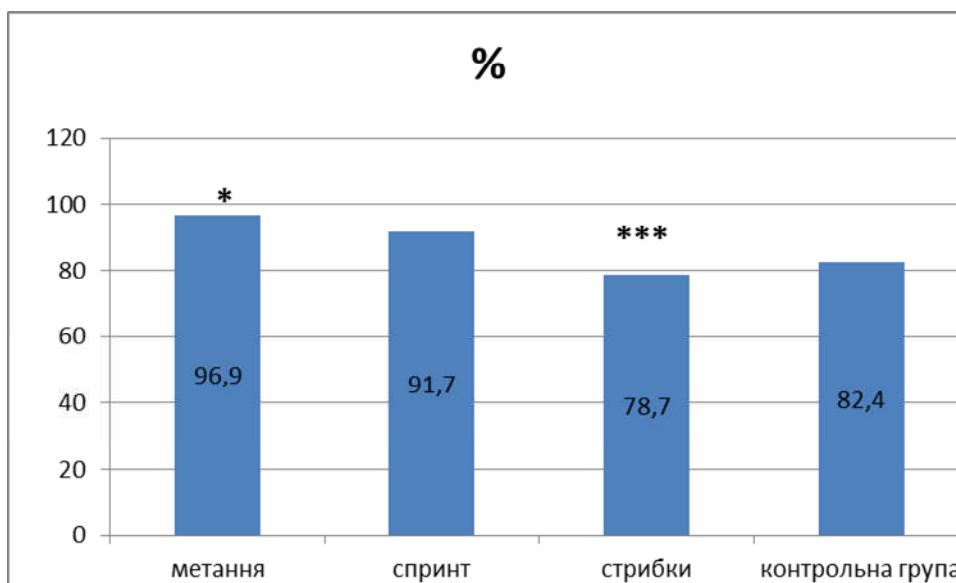


Рис. 4.8. Частота G-алеля G/C поліморфізму гена *PPARA* у групах спортсменів різних швидкісно-силових видів легкої атлетики: \* – вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою за  $\chi^2$  – критерієм; \*\*\*– вірогідні відмінності порівняно з метальниками за  $\chi^2$ – критерієм

За геном *ACTN3* найбільшою частотою сприятливого R-алеля характеризувалися спортсмени, які спеціалізуються у стрибках (рис. 4.9).

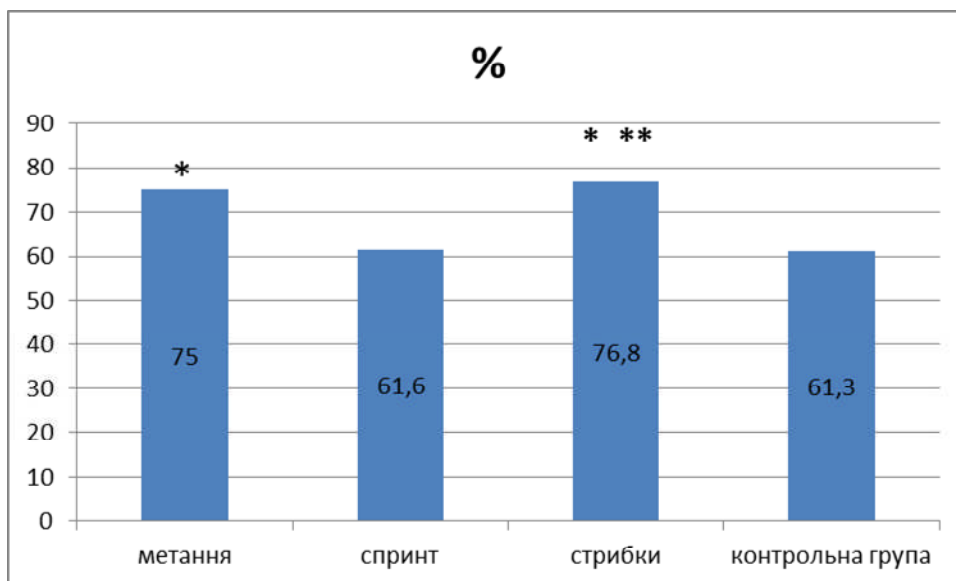


Рис. 4.9. Частота R-алеля R/X поліморфізму гена *ACTN3* у групах спортсменів різних швидкісно-силових видів легкої атлетики: \* – вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою за  $\chi^2$ – критерієм; \*\* – вірогідні відмінності порівняно зі спринтерами за  $\chi^2$ – критерієм

У цій підгрупі частота зустрічі даного алеля вірогідно перевищувала частоту у контрольній групі на 15,5% ( $p=0,04$ ). Високою частотою відрізнялась від контрольної групи також група спортсменів, які спеціалізуються у метаннях (на 13,7%). Найменшою частотою характеризувалася група спортсменів, які спеціалізуються у бізі на короткі дистанції. Різниця частоти рідкісного алеля між спринтерами і стрибунами складала 15,2%, при вірогідній відмінності у частоті генотипів ( $p=0,04$ ).

За даними літератури комбінація генотипів D/D- R/R за *ACE- ACTN3* найбільш сприятлива в метанні молота, диска і штовханні ядра[53]. У наших дослідженнях встановлено, з вивчених швидкісно-силових видів легкої атлетики найбільша кількість осіб, щякі мають сприятливий генотип D/D– R/R за *ACE– ACTN3*, спостерігалась у групі спортсменів-стрибунів.

Аналіз розподілу алельних варіантів вивчених генів у різних підгрупах швидкісно-силових видів спорту дозволяє стверджувати, що спортсмени, які спеціалізуються у різних видах спорту, характеризуються генетичною

різнорідністю. Група спортсменів, які спеціалізуються у легкоатлетичних метаннях, відрізняється вірогідно високою частотою G-алеля за геном *PPARA* порівняно з контрольною групою ( $p=0,04$ ) та порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у стрибках ( $p=0,02$ ).

Група спортсменів, які спеціалізуються у бізі на короткі дистанції, вірогідно відрізняється від контрольної групи високою частотою Ala-алеля та нижчою частотою Pro-алеля за геном *PPARG* ( $p=0,04$ ) та від групи спортсменів, які спеціалізуються у стрибках нижчою частотою R-алеля гена *ACTN3*.

Група спринтерів вірогідно відрізнялась від контрольної групи за  $T^{(-786)} \rightarrow C$  поліморфізмом гена *eNOS* високою частотою T-алеля ( $p=0,03$ ); від спортсменів, які спеціалізуються у бізі на короткі дистанції – вищою частотою алеля Pro за геном *PPARG* ( $p=0,04$ ), високою частотою G- алеля за геном *PPARA* порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у метаннях; високою частотою R-алеля за геном *ACTN3* порівняно з контрольною групою та спортсменами, які спеціалізуються у спринті.

#### **4.3. Поліморфізми генів, що сприяють високій спортивній працездатності у лижних гонках**

Побудова спортивного тренування повинна ґрунтуватися не тільки на закономірностях функціонування різних систем організму при виконанні того чи іншого навантаження, але й на індивідуальних особливостях організму кожного спортсмена.

У лижних гонках результати на 27,5% залежать від аеробної потужності, на 39% від аеробної ємності, 12% від аеробної ефективності, 4,6 % гліколітичної

анаеробної ємності [47]. Аеробна ємність оцінюється за часом утримання  $\text{VO}_2 \text{ max}$ , а аеробна ефективність оцінюється за показниками на рівні ПАНО. За класифікацією В.С.Фарфеля, лижні гонки належать до циклічних вправ великої та помірної потужності. Лижні гонки на 5 та 10 км належать до роботи великої потужності. Робота характеризується як аеробно-анаеробна. Особливе значення, поряд з гліколітичним енергоутворенням, мають реакції окислення вуглеводів. Провідне значення у зоні великої потужності мають функції кардіореспіраторної системи [190]. Лижні гонки на 15, 30, 50 км належать до роботи помірної потужності. Енергозабезпечення здійснюється виключно аеробним шляхом, причому, за ступенем витрат глюкози відбувається перехід на окислення жирів. Споживання кисню складає 70–80 %  $\text{VO}_2 \text{ max}$ . Провідне значення у зоні помірної потужності мають запаси вуглеводів і функціональна стійкість ЦНС до моногонії, що протидіє гальмуванню.

Моделювання спеціальної підготовленості спортсменів високої кваліфікації у лижному спорті дозволило стверджувати, що у видах лижного спорту циклічного характеру (лижні гонки, біатлон) сумарний внесок фактору спеціальної фізичної підготовленості складає 80–85 %, де найголовніше місце належить розвитку спеціальної швидкісної витривалості [45].

Якщо закономірності функціональних змін організму спортсменів у видах спорту на витривалість взагалі, та лижників-гонщиків зокрема, досліджені ретельно, то індивідуальні особливості, які базуються на спадкових властивостях, враховуються не завжди, через недостатність вивчення цього питання [208].

Літературні дані свідчать, що у дослідженнях, проведених на спортсменах, які займаються лижними гонками, при аналізі 12 поліморфізмів було встановлено, що найбільш значущими генетичними маркерами у спортсменів, які спеціалізуються на дистанціях 5–10 км виявилися поліморфізми генів *PPARA*, *PPARD*, *TFAM*. При цьому до алелів витривалості були віднесені G (*PPARA*), C(*PPARD*), 12Thr (*TFAM*). ВУ той же час у спортсменів, які спеціалізуються в лижних гонках на 15–20 км, виявилось 9 значущих маркерів. До алелів

витривалості в цих видах були віднесені Gly160 (*NFATC4*), G (*PPARA*), C(*PPARD*), 203Pro (*PPARGC1B*), 55Val (*UCP2*), T (*UCP3*), 12Thr (*TFAM*), C (*VEGFA*) [14]. Наприклад, для занять лижними гонками (15– 50 км) оптимальним є наступне поєднання генотипів: *NFATC4* Ala/Gly (Gly/Gly), *PPARA* GG, *PPARD* TC (CC), *PPARGC1B* Ala/Pro (Pro/Pro), *PPP3R1* 5I/5I, *TFAM* Ser/Thr (Thr/Thr), *UCP2* Ala/Val (Val/Val), *UCP3* CT (TT), *VEGFA* GC (CC) [ 14].

У дослідженні білоруських лижників-гонщиків не встановлені вірогідні відмінності у розподілі частоти генотипів і алелів за геном *ACE*, хоча група спортсменів, робота яких здійснюється в основному за рахунок аеробного окислення, відрізняється за даним показником від контрольної групи вірогідно [53].

При обстеженні алелів 577R і 577X за геном *ACTN3* у вибірці російських елітних лижників (n=16) були отримані величини частоти алелів 0,72 і 0,28 відповідно, які вірогідно відрізнялись від контролю ( $p < 0,05$ ). При цьому половина всіх обстежуваних елітних лижників мала генотип R/R і тільки у одного з них виявився генотип X/X. У цілому, порівняння результатів лижників з контрольною групою дозволило авторам стверджувати існування позитивної асоціації алеля 577R з високими досягненнями у лижному спорті. У дослідженні з більш численним контингентом лижників частота 577X-алеля становила 0,29, при величині аналогічного показника у контрольній групі – 0,39. Носії цього алеля зустрічаються у вибірці лижників-гонщиків вірогідно рідше [93].

При дослідженні гена *AMPD1* (аденозинмонофосфатдезаминази) було встановлено, що серед лижників-гонщиків вірогідно переважає алель C34 *AMPD1*[204]. Носійство T-алеля призводить до утворення неактивного білка АМФД-М і значно впливає на ефективність енергозабезпечення м'язової діяльності під час інтенсивних фізичних навантажень. Частота рідкісного алеля G гена *CKMM* (креатинфосфокінази) у лижників-гонщиків вірогідно нижча, ніж у контрольній групі. А-алель цього гена сприяє розвитку витривалості [205].

Результати визначення частоти зустрічі алельних варіантів генів у групах спортсменів, які займаються лижними гонками, та контрольній групі представлені у табл. 3.33. та 3.34. Розподіл алельних варіантів генів у контрольній групі задовольняє умови рівноваги Харді-Вайнберга: для С/Т поліморфізму *HIF1A*  $p_{\chi^2}=0,89$ ; для І/Д поліморфізму *ACE*  $p_{\chi^2}=0,9$ , Т/С поліморфізму *eNOS*  $p_{\chi^2}=0,9$ ; для Pro/Ala поліморфізму гена *PPARG*  $p_{\chi^2}=0,4$ ; для R/X поліморфізму *ACTN3*  $p_{\chi^2}=0,9$ ; для G/C поліморфізму *PPARA*  $p_{\chi^2}=0,89$ ; для Ala203Pro поліморфізму *PPARGC1B*  $p_{\chi^2}=0,9$ ; для Gly422Ser поліморфізму *ELN*  $p_{\chi^2}=0,8$ .

Вся обстежена група спортсменів за вивченими поліморфізмами вірогідно від контрольної групи не відрізнялася, хоча серед лижників були відсутні особи з генотипами X/X (*ACTN3*), Т/Т (*HIF-1 $\alpha$* ), С/С (*PPARA*), Ala /Ala (*PPARG*). Але значні відмінності спостерігалися у частоті зустрічі рідкісних алелів. Так, частоти зустрічі Х-алеля *ACTN3* (на 13,7 %), G-алеля *ELN* (на 3,5 %) вищі у контрольній групі, ніж у групі лижників, тоді як частота Pro-алеля *PPARGC1B* та Ala-алеля *PPARG* у контрольній групі значно нижча (на 11% та 7% відповідно).

Прямий підрахунок кількості алелів, які за даними літератури вважаються сприятливими для розвитку аеробної працездатності (І (*ACE*), Т (*eNOS*), Pro (*PPARG*), R (*ACTN3*) G (*PPARA*), Pro 582 (*HIF-1 $\alpha$* ), Ala 203 (*PPARGC1B*)) виявив, що у групі лижників середня кількість даних алелів становить 10,4. Кореляція її з показниками розвитку фізичних якостей лижників, не дозволила встановити залежності аеробної витривалості від кількості сприятливих алелів. Очевидно, слід враховувати не загальну кількість, а алельні варіанти найбільш важливих для працездатності в даному виді спорту генів.

Для встановлення найсприятливіших поліморфізмів генів для прояву високої спортивної працездатності в лижних гонках нами було проаналізовано ДНК лижників різної кваліфікації. Так, майстри спорту України міжнародного класу відрізнялись від спортсменів нижчої кваліфікації вірогідно вищою частотою генотипу І/І (*ACE*) (на 16,7 %,  $p<0,05$ ), R/R (*ACTN3*) та Т/Т (*eNOS*) (на 33,3%,

( $p < 0,05$ ), Pro/ Pro (*PPARG*) (на 12, 5%,  $p < 0,05$ ), та нижчою частотою генотипу G/G (*PPARA*) (на 16,7 %,  $p < 0,05$ ), Ala /Ala (*PPARGC1B*) (на 11 %,  $p < 0,05$ ).

Не спостерігалася відмінність у розподілі частоти генотипів в групах спортсменів різної кваліфікації за генами *HIF-1α* та *ELN*. Різниця у частоті зустрічі рідкісних алельних варіантів у спортсменів різної кваліфікації представлена на рис. 4.10. У групі висококваліфікованих лижників (МСМК) частота рідкісного D-алеля (*ACE*) менша на 20 %; X-алеля (*ACTN3*) – на 30 %; Ala-алеля (*PPARG*) – на 12,5% С-алеля *eNOS* менша на 16,6 %, тоді як частота Pro-алеля (*PPARGC1B*) на 14 % та С-алеля (*PPARA*) на 20 % вищі, ніж у групі кваліфікованих лижників. Якщо перші чотири факти підтверджуються літературними даними, то два останніх суперечать їм, але можуть бути пояснені з точки зору особливостей поширення алельних варіантів у популяції. Висока частота мінорного алеля Т (*HIF1A*) серед висококваліфікованих лижників свідчить, що даний поліморфізм не лімітує працездатність у видах спорту з переважним проявом витривалості.

Таблиця 4.5.

**Порівняльний аналіз частоти зустрічі генотипів у групі лижників-гонщиків (n 35) та контрольній групі (n=326)**

Ген	<i>PPARG</i>		<i>PPARGC1B</i>		<i>eNOS</i>		<i>ELN</i>	
Генотип, %	ЛГ	КГ	ЛГ	КГ	ЛГ	КГ	ЛГ	КГ
AA	78,6	64,5	73,3	88,9	50	43,3	37,5	18,5
Aa	21,4	33,5	20,0	11,1	33,3	45,8	50	45,6
aa	0	1,9	6,7	0	16,7	10,9	12,5	35,8
Мінорний алель	0,11	0,18	0,167	0,05	0,333	0,34	0,375	0,41
P	0,3		0,5		0,6		0,2	

Примітки: ЛГ – спортсмени, які займаються лижними гонками; КГ – контрольна група; AA – нормальна гомозигота; Aa – гетерозигота; aa – рідкісна гомозигота; P – вірогідність відсутності відмінностей між групою спортсменів та контрольною групою за методом  $\chi^2$ .

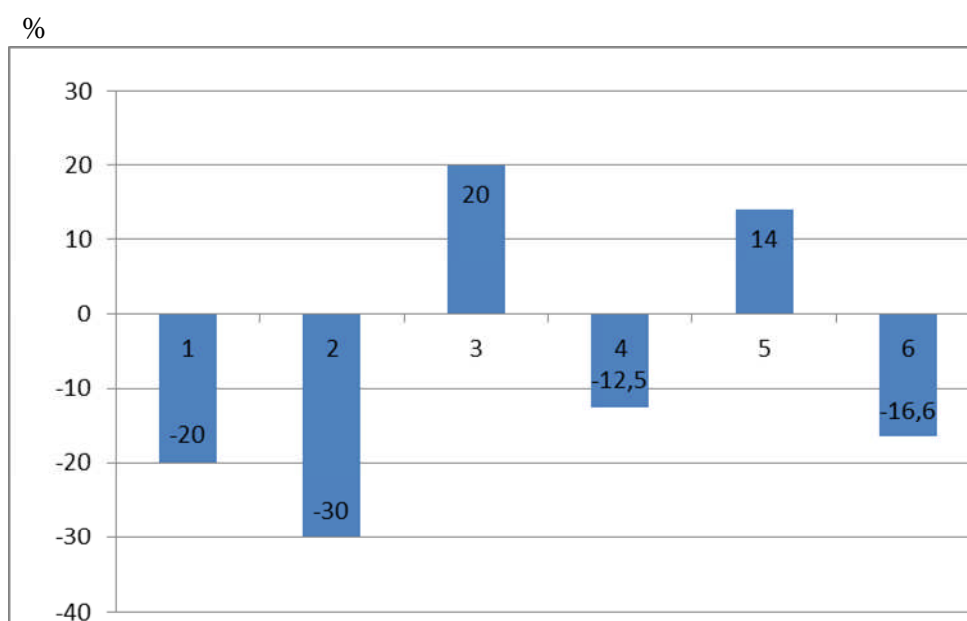


Рис. 4.10. Відмінності (%) у частоті зустрічі рідкісних алелів генів у групах висококваліфікованих лижників та кваліфікованих лижників: 1 – D-алель (*ACE*); 2 – X-алель (*ACTN3*); 3 – C-алель (*PPARA*); 4 – Ala-алель (*PPARG*) ; 5 – Pro-алель (*PPARGC1B*); 6 – C-алель (*eNOS*)

Таблиця 4.6.

**Порівняльний аналіз частоти зустрічі генотипів у групі лижників-гонщиків (n =35) та контрольній групі (n=326)**

Ген	<i>ACE</i>		<i>ACTN3</i>		<i>HIF1A</i>		<i>PPARA</i>	
Генотип, %	ЛГ	КГ	ЛГ	КГ	ЛГ	КГ	ЛГ	КГ
AA	25	25,1	50	36,9	83,3	82,3	58,3	67,1
Aa	50	53,0	50	48,8	16,7	16,5	41,7	30,6
aa	25	21,9	0	14,3	0	1,2	0	2,7
Частота рідкісного алеля	0,5	0,484	0,25	0,387	0,083	0,09	0,21	0,18
P	0,9		0,3		0,9		0,6	

Встановлено, що серед вивчених генів найбільш сприятливими для розвитку високої спортивної працездатності в лижних гонках є генотипи I/I



(*ACE*), R/R (*ACTN3*), Pro/Pro (*PPARG*), T/T (*eNOS*). I-алель (*ACE*), R-алель (*ACTN3*), Pro-алель (*PPARG*), T-алель (*eNOS*) є маркерами схильності до розвитку фізичних якостей, які дають переваги у лижних гонках.

#### **4.4. Комплексний аналіз поліморфізмів генів, що сприяють фізичній працездатності у веслуванні академічному**

Академічне веслування належить до видів спорту, що ставлять вимоги до комплексного розвитку нейрогенних, аеробних та анаеробних реакцій організму. За даними дослідників, співвідношення аеробної та анаеробної роботи в академічному веслуванні складає 70 % на 30 % [400]. Хоча у веслуванні академічному необхідно враховувати велику кількість факторів, що можуть впливати на фізичну працездатність, одним з найважливіших є аеробна потужність організму [95]. Тому можемо припустити, що поліморфізми генів, які за даними літератури можуть впливати на аеробні процеси, на механізми забезпечення організму киснем, чинять вплив на фізичну працездатність в академічному веслуванні. З огляду на це, ми включили до комплексного аналізу спадкової схильності до даного виду спорту наступні поліморфізми: I/D поліморфізм гена ангіотензинконвертуючого ферменту (*ACE*), T/C поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*), Pro582Ser (C/T) поліморфізм гена фактору, що індукується гіпоксією (*HIF-1α*). Джерела енергії в організмі спортсменів, їх величина, швидкість залучення та переключення з одного джерела енергії на інше – це важливі фактори, що впливають на працездатність в академічному веслуванні, тому до переліку були включені поліморфізми генів, що контролюють ліпідний та вуглеводний обміни: C/G поліморфізм гена  $\gamma$ -рецептора,

що активує проліферацію пероксисом (*PPARG*), G/C поліморфізм 7-го інтрону гена  $\alpha$ -рецептора, що активує проліферацію пероксисом (*PPARA*), Ala203Pro поліморфізму гена  $\beta$ -коактиватора *PPAR $\gamma$*  (*PPARGC1B*). Властивості сполучної тканини, що впливає на стан серцево-судинної та нервово-м'язової систем, визначали, аналізуючи наступні поліморфізми: Gly422Ser (A/G) поліморфізм гена еластину (*ELN*), C-1306T поліморфізм гена матриксної металопротеїнази 2 (*MMP2*). Властивості м'язової тканини враховували, оцінюючи R/X поліморфізм гена  $\alpha$ -актиніну 3 (*ACTN3*).

Академічне веслування належить до видів спорту, які вимагають максимальних проявів функцій організму, тому високий спортивний результат може бути досягнутий тільки спортсменами з унікальними функціональними можливостями, у яких поєднується високий розвиток як аеробних, так і анаеробних реакцій. Розвиток сучасного академічного веслування свідчить, що в цьому виді спорту існують ще проблеми, пров'язані зі спортивним відбором та підготовкою спортсменів.

За 2005 – 2008 рр. наші спортсмени з академічного веслування посіли тільки 9 місць (з 1 по 6 місця) на чемпіонаті світу і Європи [158, 159, 160]. У XXIX літніх Олімпійських іграх у Пекіні четверте місце посіла жіноча парна четвірка, 7-ме місце – парна жіноча двійка, 8-ме місце – чоловіча четвірка парна. Жіноча парна четвірка на Олімпіаді в Лондоні 2012 завоювала 1 золоту медаль [744]. Тому вважаємо, що встановлення генетичних факторів, що сприяють фізичній працездатності спортсменів у цьому виді спорту, дозволить покращити систему спортивного відбору і, як наслідок, результативність виступів спортсменів.

У дослідженні було проаналізовано зразки ДНК 391 особи, з них – 65 спортсменів, які займаються академічним веслуванням, та 326 осіб, у яких відсутній стаж регулярних занять спортом і які склали контрольну групу. На момент забору ДНК 5 спортсменів були Заслуженими майстрами спорту України (ЗМС), 18 спортсменів – майстрами спорту України міжнародного класу (МСМК),

27 – майстрами спорту України (МС), 7 – кандидатами у майстри спорту (КМС), 8 спортсменів мали перший розряд.

У табл. 4.7, 4.8, 4.9 представлено результати визначення поліморфізмів генів у групах спортсменів, які займаються академічним веслуванням, та у контрольній групі. Результати свідчать, що при незначному переважанні частоти алелів, що за даними літератури сприяють аеробній витривалості, за більшістю поліморфізмів вибірки відрізняються невірогідно.

Таблиця 4.7.

**Розподіл частот генотипів та алелів у групі спортсменів, які займаються академічним веслуванням, та у контрольній групі**

Ген	Генотип	Академічне веслування		Контрольна група		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
ACE	n	65		283		0,85	0,88
	I/I	18	27,7	71	25,1		
	I/D	32	49,2	150	53,0		
	D/D	15	23,1	62	21,9		
	Частота I– алеля	0,523		0,516			
	Частота D– алеля	0,477		0,484			
eNOS	n	64		321		0,75	0,7
	T/T	28	43,8	139	43,3		
	T/C	31	48,4	147	45,8		
	C/C	5	7,8	35	10,9		
	Частота T– алеля	0,680		0,662			
	Частота C– алеля	0,320		0,338			

Примітка: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$ ; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$

Таблиця 4.8.

**Розподіл частот генотипів та алелів у групі спортсменів, які займаються академічним веслуванням, та у контрольній групі**

Ген	Генотип	Спортсмени, які займаються академічним веслуванням		Контрольна група		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
<i>HIF1α</i>	n	65		260		0,58	0,37
	C/C	56	86,2	214	82,3		
	C/T	9	13,8	43	16,5		
	T/T	0	0	3	1,2		
	Частота С-алеля	0,931		0,906			
	Частота Т-алеля	0,069		0,094			
<i>PPARG</i>	N	65		320		0,07	0,34
	C/C	49	75,4	210	65,6		
	C/G	13	20	104	32,5		
	G/G	3	4,6	6	1,9		
	Частота С-алеля	0,854		0,819			
	Частота G-алеля	0,146		0,181			
<i>PPARA</i>	n	65		85		0,31	0,2
	G/G	49	75,4	57	67,1		
	G/C	16	24,6	26	30,6		
	C/C	0	0	2	2,4		
	Частота G-алеля	0,877		0,824			
	Частота С-алеля	0,123		0,176			

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$ ; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$

Хоча розподіл алельних варіантів за I/D поліморфізмом гена *ACE* є не вірогідним, але частота алеля I у групі спортсменів дещо перевищує аналогічну частоту в контрольній групі. Розподіли у групах спортсменів та контрольній групі за T/C поліморфізмом промотору гена *eNOS* статистично не відрізняються, хоча спостерігається невелика перевага частоти T-алеля у групі спортсменів.

Відрізнявся розподіл генотипів за C/G (Pro<sub>12</sub>→Ala) поліморфізмом гена *PPARG*. Частота генотипу C/C у групі спортсменів, які спеціалізуються в академічному веслуванні, на 9,8 % вища, ніж у контрольній групі. Отже, C/C-генотип C/G поліморфізму гена *PPARG* є сприятливим для високої фізичної працездатності в академічному веслуванні. Схожий висновок був зроблений у роботах російських вчених [13, 209]. За їх даними, серед веслувальників високої кваліфікації найбільш часто зустрічаються носії C/C- та C/G-генотипів.

Частота G/G-генотипу за G<sup>2528</sup>→C поліморфізмом гена *PPARA* у групі спортсменів на 8,3 % вища, а частота C-алеля на 5,3% нижча за показники контрольної групи. Аналогічна тенденція спостерігається і серед російських веслувальників [12].

Таким чином, D-алель I/D поліморфізму гена *ACE*, C-алель T/C поліморфізму гена *eNOS*, X-алель R/X поліморфізму гена *ACTN3*, C-алель G/C поліморфізму гена *PPARA*, T-алель C<sup>1744</sup>→T поліморфізму гена *HIF-1α*, T-алель C<sup>-1306</sup>→T поліморфізму гена *MMP2* не є лімітуючими для фізичної працездатності у веслуванні академічному.

Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізму гена *PPARGC1B* досліджено недостатньо через низьку частоту зустрічі рідкісного алеля.

Особливу увагу слід звернути на розподіл генотипів за G<sup>1355</sup>→A поліморфізмом гена *ELN* у групі спортсменів, які займаються академічним веслуванням, оскільки він вірогідно відрізняється від розподілу контрольної групи. У спортсменів частота G/G-генотипу складає 0,407 і переважає частоту в контрольній групі на 22,2% ( $P\chi^2=0,03$ ). Частота рідкісного алеля A у групі

спортсменів на 21,7% ( $P\chi^2 = 0,005$ ) менша за частоту у контрольній групі (рис. 4.11).

Таблиця 4.9.

**Розподіл частот генотипів та алелів у групі спортсменів, які займаються академічним веслуванням, та у контрольній групі**

Ген	Генотип	Спортсмени, які займаються академічним веслуванням		Контрольна група		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
<i>PPARGC1B</i>	n	58		9		1	0,94
	C/C	51	87,9	8	88.9		
	C/G	7	12,1	1	11.1		
	G/G	0	0	0	0		
	C-алель	0,940		0,944			
	G-алель	0,060		0,0056			
<i>MMP2</i>	n	40		203		0,78	0,53
	C/C	18	45	102	50,2		
	C/T	20	50	94	46,3		
	T/T	2	5	7	3,4		
	C-алель	0,700		0,734			
	T-алель	0,300		0,266			
<i>ACTN3</i>	n	29		84		0,42	0,27
	R/R	11	37,9	31	36,9		
	R/X	17	58,6	41	48,8		
	X/X	1	3,4	12	14,3		
	R-алель	0,672		0,613			
	X-алель	0,328		0,387			

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$

Відомо, що А-алель призводить до підвищення жорсткості судин та підвищення ризику розвитку гіпертензії [406]. Очевидно, вказані особливості є

несприятливими для розвитку високої аеробної витривалості та працездатності у академічному веслуванні, тому спортсмени-носії вказаного алеля відсіваються на різних етапах спортивного відбору. Отже, G/G-генотип за  $G^{1355} \rightarrow A$  поліморфізмом гена *ELN* сприяє фізичній працездатності в академічному веслуванні і може вважатися генетичним маркером схильності до вказаного виду спорту.

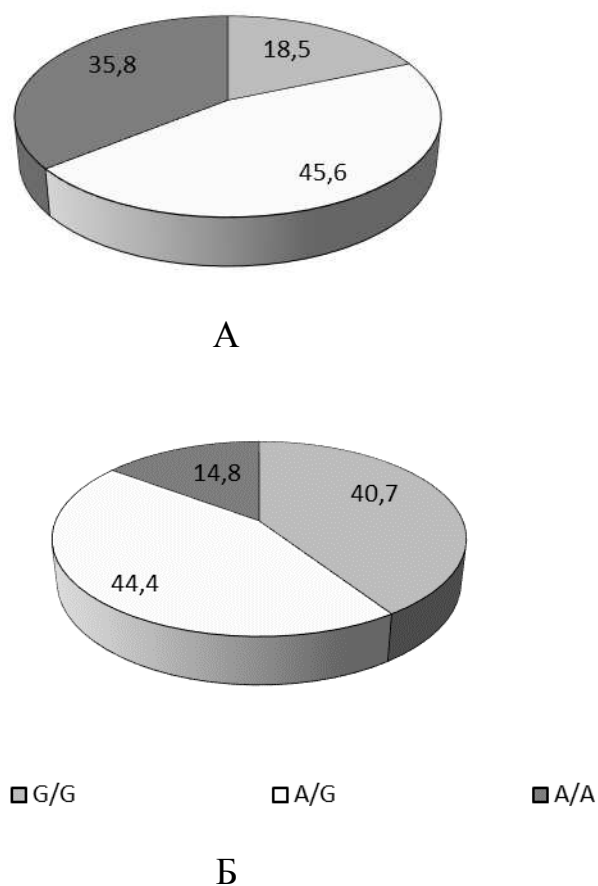


Рис. 4.11. Розподіл алельних варіантів A/G поліморфізмом гена *ELN* у групі спортсменів, які спеціалізуються в академічному веслуванні, (А) та у контрольній групі (Б)

За геном *ACTN3* у спортсменів розподіл генотипів складає RR:RX:XX 37,9:58,6:3,4, у російських веслувальників це співвідношення відрізняється незначно: 32,1: 62,2 : 5,3 [93]. Найбільш сприятливими для занять академічним веслуванням є генотип R/R та алель R.

Відомо, що спортсмени у процесі спортивної підготовки, що може відбуватися протягом десятиліть, проходять різні етапи спортивного відбору, в результаті якого до складу висококваліфікованих спортсменів входять особи з унікальними генетичними комбінаціями. Тому всіх обстежених спортсменів ми поділили за кваліфікацією на дві групи: висококваліфікованих (до складу яких ввійшли ЗМС та МСМК) та кваліфікованих (МС, КМС, розрядники) веслувальників-академістів. Порівняльний аналіз розподілу частот генотипів та алелів у цих групах представлено у табл. 4.10., 4.11.

Таблиця 4.10.

**Частота генотипів у групах висококваліфікованих та кваліфікованих спортсменів, які займаються академічним веслуванням**

Ген	Генотип	Висококваліфіковані спортсмени		Кваліфіковані спортсмени		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
ACE	n	23		42		0,61	0,4
	I/I	7	30,4	11	26,2		
	I/D	12	52,2	19	45,2		
	D/D	4	17,4	12	28,6		
	I-алел	0,565		0,588			
	D-алель	0,435		0,512			
eNOS	n	22		41		0,66	0,41
	T/T	8	36,4	19	46,3		
	T/C	12	54,5	20	48,8		
	C/C	2	9,1	2	4,9		
	T-алель	0,636		0,707			
	C-алел	0,364		0,293			
HIF1α	n	23		42		0,67	0,39
	C/C	21	91,3	35	83,3		
	C/T	2	8,7	7	16,7		
	T/T	0	0	0	0		
	C-алель	0,957		0,917			
	T-алель	0,043		0,083			

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$ ; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$



Таблиця 4.11.

**Частота генотипів та алелів у групах висококваліфікованих та кваліфікованих спортсменів, які займаються академічним веслуванням**

Ген	Генотип	Висококваліфіковані спортсмени		Кваліфіковані спортсмени		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
<i>PPARG</i>	N	23		42		0,21	0,05*
	C/C	20	87	29	69		
	C/G	3	13	10	23,8		
	G/G	0	0	3	7,2		
	C-алель	0,935		0,810			
	G-алель	0,065		0,190			
<i>PPARA</i>	n	23		42		0,37	0,19
	G/G	15	65,2	34	81,0		
	G/C	8	34,8	8	19,0		
	C/C	0	0	0	0		
	G-алель	0,826		0,905			
	C-алель	0,174		0,095			
<i>PPARGC1B</i>	n	21		37		0,44	0,21
	C/C	20	95,2	31	83,8		
	C/G	1	4,8	6	16,2		
	G/G	0	0	0	0		
	C-алель	0,976		0,919			
	G-алель	0,024		0,081			
<i>ACTN3</i>	n	8		21		0,5	0,63
	R/R	2	25	9	42,9		
	R/X	6	75	11	52,4		
	X/X	0	0	1	4,8		
	R-алель	0,625		0,690			
	X-алель	0,375		0,310			

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$ ; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$

Хоча розподіл між висококваліфікованими і спортсменами за С/Т поліморфізмом гена *HIF-1α* не має вірогідних відмінностей, але частота генотипу С/С у групі висококваліфікованих на 8 % переважає аналогічний показник у групі кваліфікованих спортсменів.

Частота алеля С за геном *PPARG* на 12,5 % (вища у групі висококваліфікованих спортсменів ( $P\chi^2 = 0,05$ )) (рис 4.12).

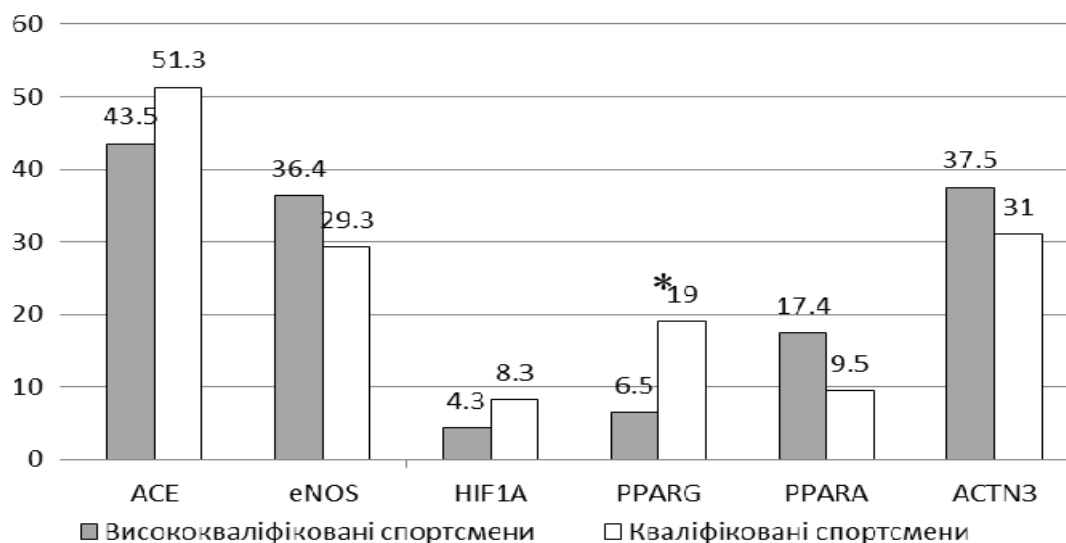


Рис. 4.12. Частоти рідкісних алелів різних поліморфізмів у групах висококваліфікованих і кваліфікованих спортсменів, які займаються академічним веслуванням

Найпоширенішими за 6-ма поліморфізмами у групі висококваліфікованих спортсменів виявились наступні комбінації: I/D (*ACE*) – T/T (*eNOS*) – C/C (*HIF1α*) – C/C (*PPARG*) – G/G (*PPARGC1B*) (у 4-х осіб); I/D (*ACE*) – T/C (*eNOS*) – C/C (*HIF1α*) – C/C (*PPARG*) – G/G (*PPARGC1B*) (у 2-х осіб) та I/I (*ACE*) – T/T (*eNOS*) – C/C (*HIF1α*) – C/C (*PPARG*) – G/G (*PPARGC1B*) (у 2-х осіб).

Академічне веслування відносять до видів спорту, які висувають максимальні вимоги до функції організму і припускають високі вимоги до комплексного розвитку та ефективній взаємодії нейрогенних, аеробних і анаеробних (алактатної та лактатної (гліколітичних)) реакцій організму [95].

Існує теорія, що чим вищий коефіцієнт успадкування ознаки, чим меншою кількістю проміжних фенотипів визначається кінцевий фенотип, тим менше генів (і поліморфізмів) її визначають [22]. Враховуючи, що схильність до швидкісно-силових видів спорту є суворо генетично детермінованою, тобто швидкість та сила мають високий ступінь успадкування, можна припускати, що її контролює обмежена кількість генів та їх поліморфізмів. У такому разі збільшується відсотковий внесок поліморфізмів вивчених генів у розвиток фенотипічних ознак, що забезпечують силу та швидкість, та зростає діагностична цінність визначення алельних варіантів поліморфізмів цих генів при прогнозуванні успішності спортсменів саме в швидкісно-силових видах спорту.

Витривалість більшою мірою залежить від середовищних факторів, ніж сила та швидкість, це означає, що більша кількість генів бере участь у механізмах адаптації організму до фізичних вправ даного характеру, і тому необхідна велика вибірка спортсменів для доведення впливу того чи іншого поліморфізму на фізичну працездатність у видах спорту на витривалість. Соціальні фактори в Україні, зниження рівня мотивації до занять спортом, механізми спортивного відбору унеможливлюють процес утворення великої вибірки кваліфікованих спортсменів у видах спорту на витривалість, що створює труднощі на шляху вивчення ролі поліморфізмів в окремо взятій країні і потребує об'єднання зусиль дослідників кількох близько розташованих країн.

Таким чином, ми можемо стверджувати, що С-алель C/G поліморфізму гена *PPARG* є сприятливим для високої фізичної працездатності в академічному веслуванні; G/G-генотип за A/G поліморфізмом гена *ELN* сприяє фізичній працездатності в академічному веслуванні і G-алель може вважатися генетичним маркером схильності до вказаного виду спорту.

#### **4.5. Поліморфізми генів, що сприяють високій фізичній працездатності у вітрильному спорті**

Залежності від особливостей тренувальної та змагальної діяльності вітрильний спорт належить до групи видів спорту, в яких рухова діяльність спортсмена спрямована на управління засобами руху, а за специфікою рухів і структурою змагальної та тренувальної діяльності до складнокоординаційних дисциплін [163]. Змагання з вітрильного спорту на літніх Олімпійських іграх вперше з'явилися на Олімпійських іграх 1900 в Парижі та з тих пір включалися в програму кожних наступних Ігор, крім Ігор 1904 в Сент-Луїсі. Змагання проходять на кількох типах яхт. Спочатку у змаганнях брали участь одночасно і чоловіки, і жінки, проте з Олімпійських ігор 1988 в Сеулі деякі дисципліни розділені між ними, а деякі досі є змішаними. У цьому виді спорту розігруються 10 комплектів нагород, 9 класів суден, 37 видів програм [744]. За форматами розрізняють матчеві гонки, гонки флота і командні гонки.

Більшість робіт, що присвячена вивченню біологічних особливостей вітрильного спорту, вивчала функціональний стан спортсменів протягом змагань. Енергетичні потреби задовольняються, в основному, шляхом аеробного метаболізму (споживання кисню на рівні 35 %  $\text{VO}_{2\text{max}}$ ), а ЧСС сягає приблизно 75 % від  $\text{HRmax}$ . Проте особливості змагальної та тренувальної діяльності ставлять особливі вимоги до психофізіологічного стану спортсменів. Як правило, змагання складаються з 8–14 гонок, кожна з яких триває від 60 до 80 хв, протягом 6-ти денного періоду. Часто спортсмени проводять від 5 до 7 годин у відкритому морі з обмеженою кількістю води та продуктів, відчуючи на собі дію кліматичних та погодніх умов [303, 689]. В умовах сильного вітру результативність спортсменів пов'язана з аеробною та силовою витривалістю, анаеробною толерантністю та резистентністю до розумової втоми і т.д., а в

умовах слабого вітру результативність залежить тільки від концентрації глюкози у крові [243]. На відміну від інших видів спорту, у парусному спорті не так виражена залежність від природних даних. Залежність від довжини тіла і маси не є сильною, і при цьому завжди можна вибрати підходящий для себе клас яхт. Крім того, у корейських видах жінки виступають нарівні з чоловіками. Але роботи з вивчення генетичних особливостей спортсменів-вітрильників у науковій літературі відсутні.

У дослідженні взяли участь 28 спортсменів, які спеціалізуються у вітрильному спорті, з них 3 спортсмени на момент обстеження мали кваліфікацію МСМК, 20 – МС, 5 – КМС.

З метою вивчення генетичних особливостей спортсменів, які спеціалізуються у вітрильному виді спорту, було проведено аналіз розподілу в цій групі спортсменів генотипів та алелів поліморфізмів чотирьох генів: *ACE*, *HIF1α*, *PPARG*, *PPARA*. Результати обстеження представлені у таблиці 4.12.

Розподіл генотипів та алелів гена *ACE* у групі спортсменів та контрольній групі не відрізнявся, хоча у групі спортсменів дещо переважала частота І-алеля. Оскільки за даними літератури І-алель сприяє аеробній продуктивності, тоді як D-алель – розвитку сили, І-алель вважають алелем витривалості [ ].

Невелика кількість обстежених не дозволила встановити вірогідність відмінностей, але, враховуючи, що в цілому у цьому виді спорту займається незначна кількість осіб, до основного складу збірної команди України входить 47 спортсменів (33 чоловіки та 14 жінок) (за даними 2012 р.)[735], а разом із юнацькою та юніорською збірними – 108 спортсменів, то вибірку можна вважати репрезентативною. У розподілі алелів за поліморфізмом гена *HIF1A* спостерігається підвищення частоти Т-алеля у групі спортсменів. Частота Т-алеля у спортсменів на 4,9% вища за частоту в контрольній групі. Відомо з літератури та доведено нами у попередній частині роботи, що Т-алель сприяє високій фізичній працездатності та асоційований зі статусом спортсменів у швидкісно-

силових видах спорту, сприяє адаптації до роботи, що виконується у анаеробних умовах.

Таблиця 4.12

**Порівняльний аналіз розподілу генотипів та алелів у групі спортсменів, які спеціалізуються у вітрильному спорті, та контрольній групі**

Ген	Генотип	Вітрильний спорт		Контрольна група		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
ACE	n	28		283		0,87	0,78
	I/I	7	25	71	25,1		
	I/D	16	57,1	150	53,0		
	D/D	5	17,9	62	21,9		
	I-алель	0,536		0,516			
	D-алель	0,464		0,484			
HIF1α	n	28		260		0,25	0,25
	C/C	20	71,4	214	82,3		
	C/T	8	28,6	43	16,5		
	T/T	0	0	3	1,2		
	C-алель	0,857		0,906			
	T-алель	0,143		0,094			
PPARG	N	28		320		0,76	0,7
	C/C	19	67,9	210	65,6		
	C/G	9	32,1	104	32,5		
	G/G	0	0	6	1,9		
	C-алель	0,839		0,819			
	G-алель	0,161		0,181			
PPARA	n	28		85		0,43	0,22
	G/G	22	78,6	57	67,1		
	G/C	6	21,4	26	30,6		
	C/C	0	0	2	2,4		
	G-алель	0,893		0,824			
	C-алель	0,107		0,176			

Примітки: P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з кваліфікованими спортсменами, p<0,05; P<sub>2</sub> – статистична

*вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$*

Очевидно, що робота, яку виконують спортсмени у вітрильному спорті, вимагає від них адекватних адаптаційних реакцій до таких умов.

Крім того, у групі спортсменів, які спеціалізуються у вітрильному спорті, спостерігалася нижча частота рідкісного Ala-алеля за геном PPARG (на 2% нижча, ніж у контрольній групі) та нижча частота рідкісного C-алеля (на 7%) за геном PPARG, які вважаються маркерами схильності до роботи силового характеру. В обох групах переважають особи-носії наступних генотипів: I/D (ACE), C/C (HIF1A), Pro/Pro (PPARG), G/G (PPARG).

Але група спортсменів, які спеціалізуються у вітрильному спорті, відрізняється дещо вищою частотою алелів витривалості I (ACE), Pro (PPARG), G (PPARG) і T (HIF1A), що сприяє адаптації до гіпоксичних станів.

#### **4.6. Поліморфізми генів, що сприяють високій фізичній працездатності у спортивних єдиноборствах**

В обстеженні взяли участь 23 спортсмени, які займаються єдиноборствами, з них 16 спеціалізуються у вільній боротьбі, 7 – у греко-римській боротьбі. Група складалася з 6 МСМК, 9 МС, 8 КМС. Результати генотипування спортсменів-єдиноборців представлені у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13.

**Розподіл генотипів у групі спортсменів, які спеціалізуються у  
спортивних єдиноборствах (n=23)**

Ген	Генотип						P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
	AA		Aa		aa			
	n	%	n	%	n	%		
<i>ACE</i>	4	22,2	4	22,2	10	55,6	0,004*	0,03*
<i>HIF1α</i>	21	91,3	2	8,7	0	0	0,052	0,25
<i>PPARG</i>	12	52,2	10	43,5	1	4,3	0,36	0,18
<i>PPARA</i>	17	73,9	6	26,1	0	0	0,67	0,46
<i>eNOS</i>	13	56,5	4	17,4	6	26,1	0,01*	0,89
<i>PPARGC1B</i>	21	91,3	2	8,7	0	0	0,95	0,75
<i>DRD2</i>	16	69,6	5	21,7	2	8,7	0,63	0,47
<i>ACTN3</i>	8	53,3	7	46,7	0	0	0,22	0,11

Примітки: AA – гомозигота за нормальним алелем; Aa – гетерозигота; aa – гомозигота за рідкісним алелем; P<sub>1</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$ ; P<sub>2</sub> – статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелів порівняно з кваліфікованими спортсменами,  $p < 0,05$ ; \* – вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою за  $\chi^2$ -критерієм.

Порівняльний аналіз розподілу генотипів у групі спортсменів-єдиноборців та контрольній групі за поліморфізмом гена *ACE* дозволив встановити значні відмінності у частоті генотипу D/D. Вона на 33,7% (P=0,004) перевищує у групі спортсменів. Відомо, що вказаний генотип сприяє розвитку сили, тому появу такої значної переваги у частоті можна вважати закономірною. Частота алеля D переважала у спортсменів на 18,3% (p=0,03) (рис. 4.13).

Аналіз за поліморфізмом гена *PPARG* виявив, що гомозиготний генотип Ala/Ala, який вважається сприятливим для роботи у анаеробних режимах, на 2,4% переважає у групі спортсменів, а частота рідкісного Ala-алеля у цій групі вища на 8% за аналогічний показник у контрольній групі.



При аналізі розподілу генотипів та алелів за геном *PPARA* встановлено, що частота генотипу С/С у групі борців на 2,4 % нижча, а частота генотипу G/G на 6,8% вища, частота рідкісного С-алеля на 4,6% нижча, ніж у контрольній групі. За даними літератури, алель G вважається алелем витривалості, а С – сили і швидкості. У наших дослідженнях у групі спортсменів-єдиноборців переважає частота алеля витривалості. За результатами російських дослідників, у групі спортсменів, які займаються різними видами боротьби, частота С-алеля переважає частоту контрольної групи, але невірогідно [12].

У групі єдиноборців не було встановлено очікуваної переваги Т-алеля, який вважається сприятливим для розвитку сили та асоційований зі статусом спортсменів у швидкісно-силових видах спорту, але спостерігалась перевага у частоті С/С-генотипу (на 9%) та частоті С-алеля (на 5,1%), який, за даними багатьох дослідників, асоційований з розвитком витривалості.

Розподіл генотипів за геном *eNOS* виявив вірогідні відмінності у частоті генотипів у групі спортсменів та контрольній групі. Так, група спортсменів характеризувалася зниженою частотою гетерозиготного генотипу, а натомість частота генотипу Т/Т на 13,2 %, а С/С на 15,2 % переважали частоту в контрольній групі ( $p=0,01$ ). Згідно з раніше встановленою нами закономірністю Т-алель Т- 786→С поліморфізму промотору гена *eNOS* є маркером схильності до занять швидкісно-силовими видами спорту та сприяє високій фізичній працездатності в цих видах спорту. Очевидно, вимоги до поєднаного розвитку сили та витривалості у видах спортивних єдиноборств дозволяють досягати високої спортивної працездатності за рахунок розвитку різних фізичних якостей, тому як Т/Т так і С/С генотипи в цих видах спорту є сприятливими, а гетерозиготний генотип не дозволяє досягти максимуму фізичної працездатності. Для перевірки цієї гіпотези ми розділили спортсменів за кваліфікацією, що дозволило нам виявити, що серед МСМК 50 % охоплюють особи з С/С-генотипом, а 33, 3 % з Т/С-генотипом, тоді як серед спортсменів з кваліфікацією МС і КМС 64 % – Т/Т та по 17,6 % Т/С і С/С-генотипи. Отже, для прояву високої

фізичної працездатності у спортивних єдиноборствах сприятливим є C/C-генотип за геном *eNOS*.

За геном *PPARGC1B* розподіл генотипів двох груп статистично не відрізнявся. За геном *DRD2* частота алеля  $A_1$  у групі спортсменів була дещо нижчою (на 4,2%), хоча у групі єдиноборців переважала частота генотипу  $A_1/A_1$ .

Розподіл алельних варіантів поліморфізму гена *ACTN3* показав, що X-алель, який є несприятливою для фізичної працездатності зустрічається в цьому виді спорту рідше, ніж у контрольній групі (на 15,4%), а генотипу XX серед єдиноборців встановлено не було взагалі. У вибірці російських єдиноборців спостерігалася більша частота XX-генотипу (6,9%), але сприятливість для цих видів R-алеля також була незаперечною [93].

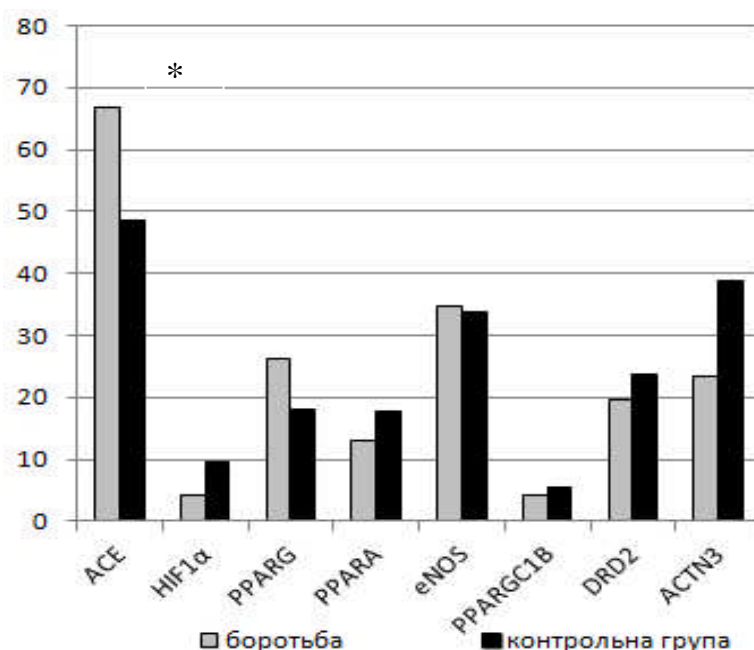


Рис. 4.13. Порівняльний аналіз частот рідкісних алелів у групі спортсменів-єдиноборців з контрольною групою

Таким чином, сприятливими для прояву високої фізичної працездатності у спортивні боротьбі є алелі: D (*ACE*), Ala (*PPARG*), G (*PPARA*), C (*HIF1A*), R (*ACTN3*), та генотипи D/D (*ACE*), C/C (*eNOS*),  $A_1/A_1$  (*DRD2*).

#### Висновки до розділу 4.

1. С/С генотип  $G^{2528} \rightarrow C$  поліморфізму гена *PPARG* є сприятливим для високої фізичної працездатності в академічному веслуванні; G/G генотип за  $G^{1355} \rightarrow A$  поліморфізмом гена *ELN* сприяє фізичній працездатності в академічному веслуванні, і G-алель може вважатися генетичним маркером схильності до вказаного виду спорту.

2. Група спортсменів швидкісно-силових видів легкої атлетики вірогідно відрізняється від контрольної групи за розподілом алелів  $T^{(-786)} \rightarrow C$  поліморфізмом гена *eNOS* ( частота Т-алеля переважає у групі спортсменів на 11,5% ( $p=0,02$ )) та розподілом генотипів за С/Т поліморфізмом гена *MMP2* (частота зустрічі генотипу Т/Т на 11,8% ( $p=0,003$ ) перевищує аналогічний показник контрольної групи).

3. Спортсмени, які спеціалізуються у різних видах спорту, характеризуються генетичною різноманітністю. Група спортсменів, які спеціалізуються у легкоатлетичних метаннях, відрізняється вірогідно високою частотою G- алеля за геном *PPARA* порівняно з контрольною групою ( $p=0,04$ ) та порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у стрибках ( $p=0,02$ ).

4. Група спортсменів, які спеціалізуються у бізі на короткі дистанції, вірогідно відрізняється від контрольної групи високою частотою Ala-алеля та нижчою частотою Pro-алеля за геном *PPARG* ( $p=0,04$ ) та від групи спортсменів, які спеціалізуються у стрибках, нижчою частотою R-алеля гена *ACTN3*.

5. Група спортсменів, які спеціалізуються у бізі на короткі дистанції, вірогідно відрізнялась від контрольної групи за  $T^{(-786)} \rightarrow C$  поліморфізмом гена *eNOS* високою частотою Т-алеля ( $p=0,03$ ), від спортсменів, які спеціалізуються у бізі на короткі дистанції, вищою частотою алеля Pro за геном *PPARG* ( $p=0,04$ ), високою частотою G-алеля за геном *PPARA* порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у метаннях; високою частотою R-алеля за геном *ACTN3* порівняно з контрольною групою та спортсменами, які спеціалізуються у спринті.

6. Серед вивчених генів найбільш сприятливими для розвитку високої спортивної працездатності в лижних гонках є генотипи I/I (*ACE*), R/R (*ACTN3*), Pro/ Pro (*PPARG*), T/T (*eNOS*). I-алель (*ACE*), R-алель (*ACTN3*), Pro-алель (*PPARG*), T-алель (*eNOS*) є маркерами схильності до розвитку фізичних якостей, які дають переваги у лижних гонках.

7. Висококваліфіковані спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту, вірогідно відрізняються від контрольної групи за розподілом генотипів за 4 поліморфізмами: I/D поліморфізм гена *ACE*, T<sup>-786</sup>→C поліморфізм гена *eNOS*, R577X поліморфізму гена *ACTN3*, G/C поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA*, що дозволяє вважати їх інформативними маркерами для визначення спадкової схильності до прояву високої фізичної працездатності у цих видах спорту.

8. Кваліфіковані спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту, що вимагають поєднання сили та витривалості, вірогідно відрізняються від контрольної групи за розподілом генотипів за T<sup>-786</sup>→C поліморфізмом гена *eNOS*.

9. Спортсмени, які спеціалізуються у вітрильному спорті, за розподілом генотипів за генами *ACE*, *HIF1A*, *PPARG*, *PPARA* вірогідно від контрольної групи не відрізняються.

10. Спортсмени, які спеціалізуються у спортивній боротьбі, вірогідно відрізняються від контрольної групи за розподілом генотипів за поліморфізмами генів *ACE* та *eNOS*. Частота генотипів D/D (*ACE*) на 33,7% ( $P=0,004$ ), C/C (*eNOS*) на 15,2% ( $p=0,01$ ) переважали частоту в контрольній групі.

## РОЗДІЛ 5

### АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ОРГАНІЗМУ СПОРТСМЕНІВ

#### 5.1. Залежність аеробної продуктивності спортсменів від поліморфізмів генів

При аналізі генетичної схильності до занять видами спорту з переважним розвитком витривалості необхідно звертати увагу на поліморфізми генів, що контролюють метаболічні межі вуглеводного та жирового обмінів, а також гени, продукти експресії яких можуть впливати на процеси, що лімітують аеробну продуктивність та мають плейотропний ефект. Проведений аналіз наукової літератури дозволив віднести до генетичних маркерів, що можуть обумовлювати аеробні можливості спортсменів, наступні поліморфізми: I/D поліморфізм гена ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE), T<sup>-786</sup>→C поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*), Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізм гена γ-рецептора, що активує проліферацію пероксисом (*PPARG*), G/C поліморфізм 7-го інтрону гена α-рецептора, що активує проліферацію пероксисом (*PPARA*), Pro<sub>582</sub>→Ser r (C/T) поліморфізм гена гіпоксіяіндуцибельного фактору (*HIF-1α*), Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізм гена β-коактиватора PPARγ (*PPARGC1B*).

Нами проаналізовано вплив 6 поліморфізмів на показники аеробної працездатності, в результаті чого отримані лінійні відносно незалежних параметрів моделі поліноміального вигляду.

У даних моделях  $X_1$ ,  $X_2$  є вихідними змінними, а  $x$ ,  $z$ ,  $u$  – ортогональними поліномами першого, другого та третього ступеня відповідно до вихідних

змінних. Ці перетворення необхідні для того, щоб отримати стійкі оцінки коефіцієнтів регресії, що особливо актуально в нашій ситуації, коли кількість дослідів не велика. Результати аналізу статистичних властивостей вказують, що отримана модель володіє хорошими статистичними властивостями і стійкими коефіцієнтами, є адекватною та високо інформативною і може бути використана для вияву впливу окремих параметрів на величину  $VO_{2max}$  (табл. 5.1.).

$$\begin{aligned}
 Y = & 60.4732 + 4.29147x_3 - 7.87248x_1 - 21.0588z_2x_8 + 10.743u_2x_9 \\
 & - 10.4364z_6z_8 - 5.4551z_4x_9 - 5.2423x_1z_8 + 5.46043z_4x_7 + 12.1611x_5x_8 \\
 & + 11.0518x_2x_5 + 10.3177x_1x_5 - 7.1828x_7x_8 - 2.44807z_4 + 12.0397x_2x_4 \\
 & - 4.30619z_2 + 8.22617x_4x_5,
 \end{aligned} \tag{5.1.}$$

де:

$$\begin{aligned}
 x_1 &= 1.22917 \cdot (X_1 - 0.813559); \\
 x_2 &= 0.457364 \cdot (X_2 - 2.18644); \\
 z_2 &= 1.66062 \cdot ((x_2^2) + 0.273904 \cdot x_2 - 0.123911); \\
 u_2 &= 7.49989 \cdot ((x_2^3) + 0.694553 \cdot (x_2^2) - 0.224235 \cdot x_2 - 0.0521229); \\
 x_3 &= 1.78788 \cdot (X_3 - 0.559322); \\
 x_4 &= 0.526786 \cdot (X_4 - 1.89831); \\
 z_4 &= 2.98932 \cdot ((x_4^2) + 0.477373 \cdot x_4 - 0.279337); \\
 x_5 &= 1.11321 \cdot (X_5 - 0.101695); \\
 x_6 &= 0.375796 \cdot (X_6 - 0.338983); \\
 z_6 &= 4.39166 \cdot ((x_6^2) - 0.697566 \cdot x_6 - 0.0747292); \\
 x_7 &= 1.15686 \cdot (X_7 - 0.135593); \\
 x_8 &= 0.464567 \cdot (X_8 - 2.15254); \\
 z_8 &= 2.95795 \cdot ((x_8^2) + 0.50234 \cdot x_8 - 0.159588); \\
 x_9 &= 1.40476 \cdot (X_9 - 2.71186)
 \end{aligned}$$

Аналіз структури побудованих рівнянь регресії з урахуванням мультиколіанеарності моделей дозволяє зробити наступні висновки. Модель, що встановлює залежність величини  $VO_{2max}/\text{кг}$  маси тіла від поліморфізмів генів-

кандидатів (І модель), складається з 17 регресорів. Доля участі регресорів у формуванні  $VO_{2max}$  представлена на рис. 5.1.

Таблиця 5.1.

## Статистичні характеристики моделей

Параметри стат. аналізу	Умовні позначки	І модель	ІІ модель
число обумов. матриці	cond	1,8636	1,8027
Перевірка гіпотези про адекватність отриманої моделі	S зал.	30,5	11,7
	S відтв.	3,06	3,1
	F розр.	2,51	1,55
	F табл.	1,24	1,19
	V1	42	23
	1 – p	0,05	0,05
Величина і значущість коефіцієнта множинної кореляції	R	17	3
	fk	16	2
	ft	42	23
	F розр.	0,77	
	F табл.	1,8	3,42
	1 – p	0,05	0,05
Критерій Бокса і Веца		1	1
Частка розсіювання, яка пояснюється моделлю	$Q_x$	0,7	0,4
Інформативність моделі		задовільна	задовільна

Доля розсіювання, що пояснюється цією моделлю, складає 0,71. Статистично значущий вплив на значення показника  $\text{VO}_2\text{max/kg}$  маси тіла має стать спортсмена (23,36%) і вид спорту (15,76%).

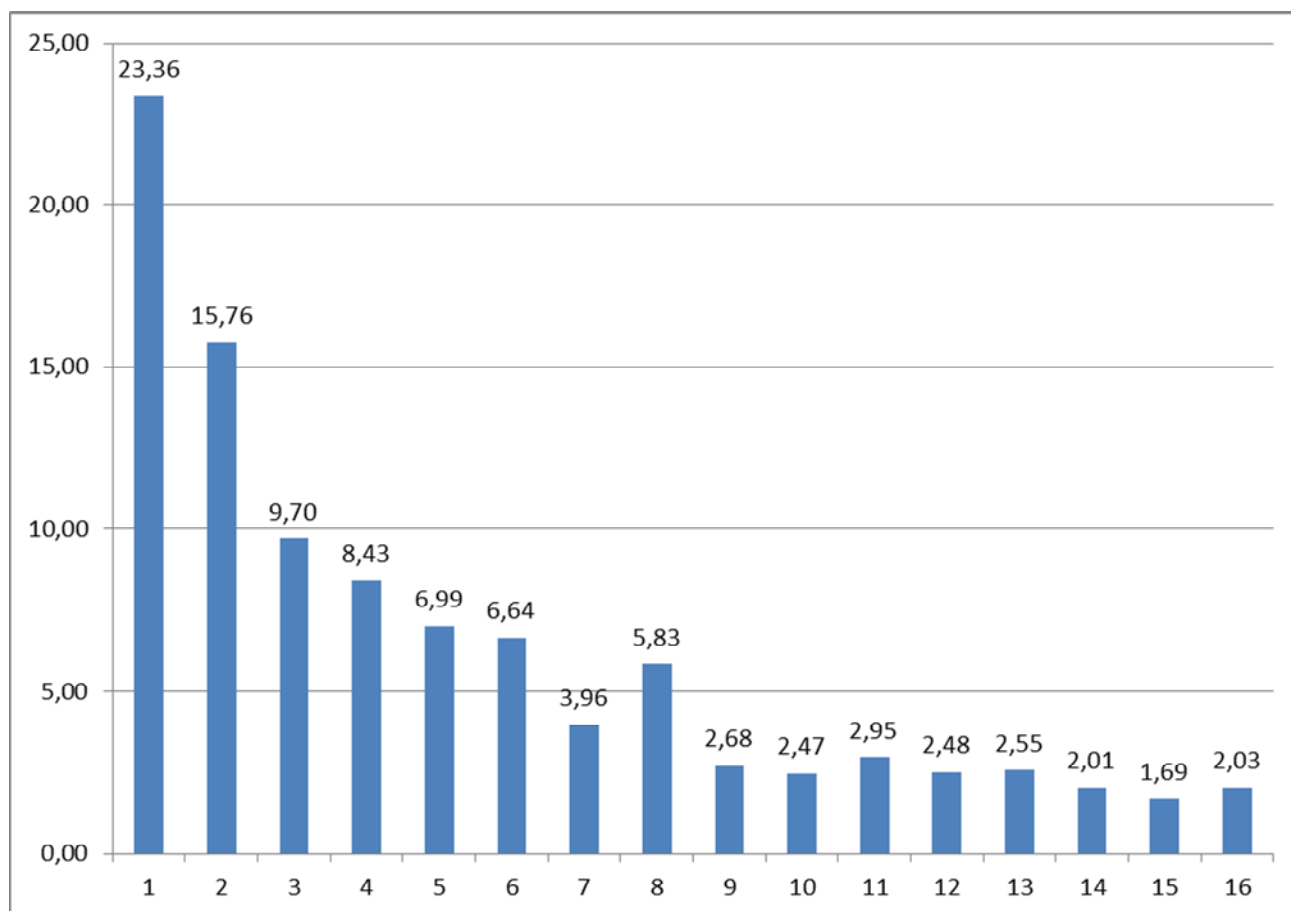


Рис. 5.1. Внесок факторів у розсіювання значень  $\text{VO}_2\text{max}$  спортсменів різних видів спорту, %:

*Примітка: 1 – стать; 2 – вид спорту; 3 – кваліфікація + поліморфізм гена eNOS; 4 – кваліфікація + поліморфізм гена PPARA; 5 – поліморфізм гена PPARA + поліморфізм гена PPARG; 6 – поліморфізм гена ACE + поліморфізм гена PPARA; 7 – вид спорту + поліморфізм гена eNOS; 8 – поліморфізм гена ACE + поліморфізм гена HIF1 $\alpha$ ; 9 – поліморфізм гена PPARG + поліморфізм гена eNOS; 10 – кваліфікація + поліморфізм гена PPARGC1B; 11 – вид спорту + поліморфізм гена PPARGC1B; 12 – поліморфізм гена HIF-1 + поліморфізм гена eNOS; 13 – поліморфізм гена ACE; 14 – кваліфікація + поліморфізм гена ACE; 15 – кваліфікація; 16 – поліморфізм гена ACE + поліморфізм гена PPARGC1B.*



Вказані факти широко відомі у фізіології м'язової діяльності і легко пояснюються. Решту 60,9 % складають фактори, що представляють різноманітні комбінації поліморфізмів генів.

Наявність Т/Т-генотипу за Т/С поліморфізмом гена *eNOS* при взаємодії з високою кваліфікацією спортсмена призводять до високих значень  $VO_{2max}$ .

Поєднання поліморфізми генів *PPARA* і *PPARG*, *ACE* і *PPARA* пояснюють однакову частку розсіювання значень показника ( $\approx 6\%$ ). Поодинокий вплив гена *ACE* обумовлює 2 % розсіювання даного показника.

Для того, щоб уникнути впливу факторів статі, виду спорту, спортивної кваліфікації на показники газоаналізу, була створена однорідна вибірка, що складалася зі спортсменів однієї статі (жіноча), одного виду спорту (академічне веслування), одного віку і однакової спортивної кваліфікації (МС).

Ці спортсменки були багаторазово протестовані (від 6 до 14 разів кожен) протягом 3-х років. У результаті такого відбору відбулася зміна частоти зустрічі поліморфізмів генів у даній вибірці. Вибірка стала однорідною за поліморфізмами генів *PPARG*, *PPARA*, *PPARGC1B*. За результатами обстежень була побудована регресійна модель, що відображає взаємозв'язок між поліморфізмами генів і показником  $VO_{2max}$  (II модель).

$$Y = 62.7633 - 3.72422z_4 + 3.73158x_1x_2 \quad (5.2.)$$

де:

$$x_1 = 0.146893 \cdot (X_1 - 5.19231);$$

$$z_1 = 1.75831 \cdot ((x_1^2) - 0.228745 \cdot x_1 - 0.202528);$$

$$u_1 = 4.60023 \cdot ((x_1^3) - 0.441043 \cdot (x_1^2) - 0.384573 \cdot x_1 + 0.0429963);$$

$$x_2 = 1.44444 \cdot (X_2 - 2.30769);$$

$$x_4 = 0.619048 \cdot (X_4 - 1.61538);$$

$$z_4 = 2.01146 \cdot ((x_4^2) + 0.310167 \cdot x_4 - 0.503401);$$

Вказана модель володіє хорошими статистичними властивостями і стійкими коефіцієнтами, є адекватною і інформативною (табл.5.2.). Доля розсіювання, що пояснюється моделлю, складає 41 %. Статистично вірогідний

вплив на відносну величину максимального споживання кисню зчиняли наступні показники (рис. 5.2.): 1) T/C поліморфізм промотору гена *eNOS*. Поодиноким дією цього фактора пояснює 35 % розсіювання показника  $\text{VO}_2 \text{ max/kg}$  маси тіла у даній вибірці; 2) I/D поліморфізм гена *ACE* у поєднанні з характеристикою стану, у якому відбувається тестування спортсмена, обумовлює 5 % розсіювання показника.

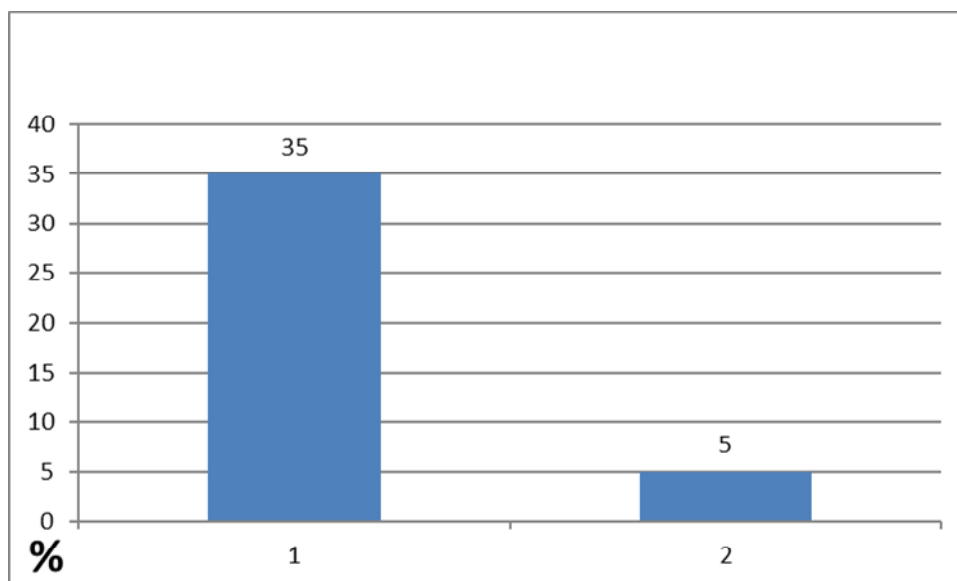


Рис. 5.2. Внесок факторів у розсіювання значень  $\text{VO}_2 \text{ max}$  у групі спортсменок, які спеціалізуються в академічному веслуванні; %: 1– поліморфізм гена *eNOS*; 2– стан спортсмена+ поліморфізм гена *ACE*

Стабільність показників газоаналізу оцінювали за коефіцієнтом варіації (V), що є фактором розсіювання та дозволяє порівняти різнойменні показники. Аналіз варіабельності показників кардіо-респіраторної системи спортсменок, які спеціалізуються у академічному веслуванні, при багаторазовому повторенні тесту дозволяє стверджувати, що найбільш стабільним показником є частота скорочень серця на рівні  $\text{VO}_2 \text{ max}$  (рис.5.3.). Його коефіцієнт варіації становить 1,5 %. Якщо посилались на показники математичної статистики у спорті [153], показники, коефіцієнт варіації яких не перевищує 10 – 15%, представляють собою стабільні, однорідні виміри. Згідно постулатів математичної статистики у біології та

медицині варіювання показника вважається слабким, якщо коефіцієнт варіанції не перевищує 10% [3].

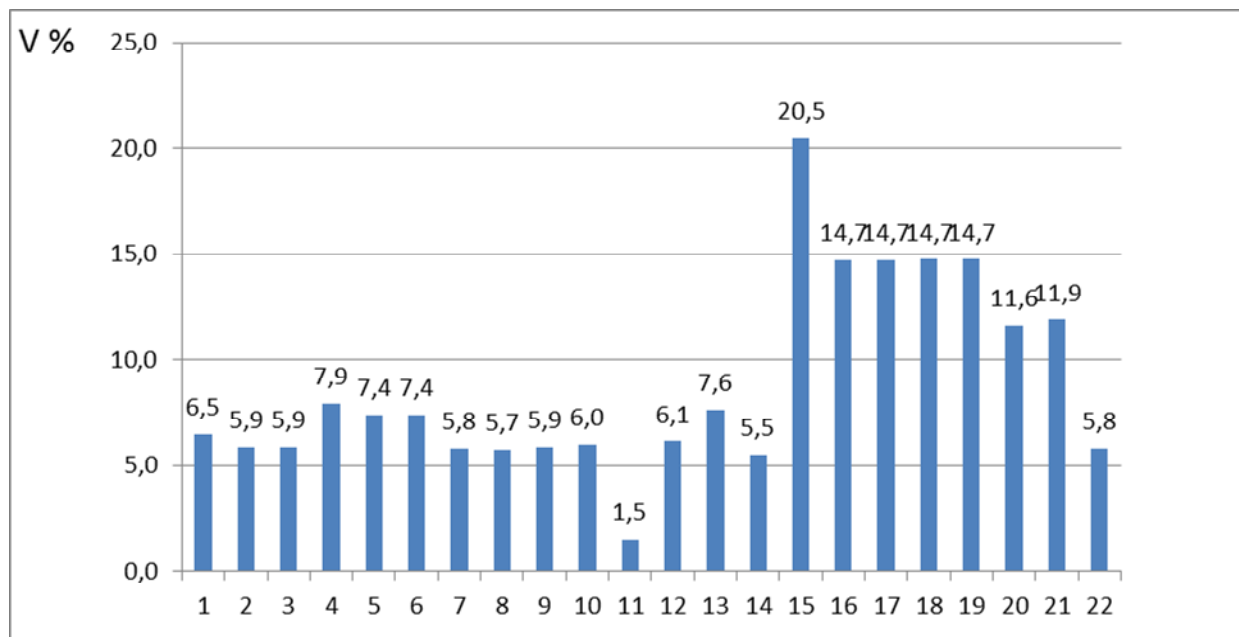


Рис. 5.3. Значення коефіцієнта варіації показників газоаналізу при багаторазовому тестуванні спортсменок, які спеціалізуються у академічному веслуванні, %: 1 –  $t_{хв}$ ; 2 –  $W_{max}$ , Вт; 3 –  $W_{max} \text{ кг}^{-1}$ , Вт•кг<sup>-1</sup>; 4 –  $f_T$ ; 5 –  $VE_{max}$ , л•хв<sup>-1</sup>; 6 –  $VE_{max} \text{ кг}^{-1}$ , л•хв<sup>-1</sup>•кг<sup>-1</sup>; 7 –  $VO_{2max}$ , л•хв<sup>-1</sup>; 8 –  $VO_{2max} \text{ кг}^{-1}$ , мл•хв<sup>-1</sup>•кг<sup>-1</sup>; 9 –  $VCO_{2max}$ , л•хв<sup>-1</sup>; 10 –  $VCO_{2max} \text{ кг}^{-1}$ , мл•хв<sup>-1</sup>•кг<sup>-1</sup>; 11 –  $ЧСС \cdot VO_{2max}^{-1}$ , уд•хв<sup>-1</sup>; 12 –  $V'O_2 \cdot HR^{-1}$ , мл•уд<sup>-1</sup>; 13 –  $E_{QO_2}$ ; 14 –  $V'CO_2/V'O_2 \text{ фн}$ ; 15 –  $t_{ПАНО}$ , хв; 16 –  $W_{ПАНО}$ , Вт; 17 –  $W_{ПАНО}$ , Вт•кг<sup>-1</sup>; 18 –  $VE_{ПАНО}$ , л•хв<sup>-1</sup>; 19 –  $VE_{ПАНО}$ , л•хв<sup>-1</sup>•кг<sup>-1</sup>; 20 –  $VO_{2 ПАНО}$ , л•хв<sup>-1</sup>; 21 –  $VO_{2 ПАНО}$ , мл•хв<sup>-1</sup>•кг<sup>-1</sup>; 22 –  $ЧСС_{ПАНО}$ , уд•хв<sup>-1</sup>

Тому до стабільних показників ми віднесли дихальний коефіцієнт ( $V'CO_2/V'O_2$ ), ( $V=5,5\%$ ); питому величину максимального споживання кисню ( $VO_2 \cdot \text{кг}^{-1}$ ), ( $V=5,7\%$ ); максимальне споживання кисню ( $VO_{2max}$ ), ( $V=5,8\%$ ); частоту серцевих скорочень на рівні ПАНО ( $ЧСС_{ПАНО}$ ), ( $V=5,8\%$ ); максимальну потужність виконуваної роботи ( $W_{max}$ ), ( $V=5,9\%$ ); питому величину максимальної потужності виконуваної роботи ( $W_{max} \cdot \text{кг}^{-1}$ ), ( $V=5,9\%$ ), максимальну величину виділення  $CO_2$  ( $VCO_{2max}$ ), ( $V=5,9\%$ ); питому величину максимального виділення  $CO_2$  ( $VCO_{2max}$ ), ( $V=6,0\%$ );  $O_2$ -пульс ( $V'O_2/HR$ ), ( $V=6,1\%$ ); час досягнення

$\text{VO}_2 \text{ max}$  (т хв.,  $V=6,5\%$ ); величину максимальної вентиляції легень ( $\text{VE}_{\text{max}}$ ) та ( $\text{VE}_{\text{max}} \text{ кг}^{-1}$ ) ( $V=7,4\%$ ); вентиляційний еквівалент для  $\text{O}_2$  ( $\text{EQO}_2$ ), ( $V=7,6\%$ ); частоту дихання на рівні  $\text{VO}_2 \text{ max}$  ( $f_T$ ,  $V=7,9\%$ ). Ми припускаємо, що стабільність цих показників є генетично детермінованою. Майже всі показники кардіореспіраторної системи, зареєстровані на рівні порогу анаеробно-аеробного обміну, окрім ЧСС, виявилися не стабільними, тобто залежали від стану, в якому знаходився спортсмен.

Побудова множинних регресійних моделей інших показників аеробних можливостей спортсменів дозволила виявити, що взаємодія поліморфізмів генів *PPARG* і *eNOS* статистично вірогідно впливає на показник легеневої вентиляції ( $\text{VE}_{\text{max}}$ ) ( $p=0,040$ ), що є проявом реактивності кардіореспіраторної системи спортсменів. Ця модель частково підтверджує те, що індивідуальні особливості фізіологічної реактивності організму спортсменів мають спадковий характер. Інша модель свідчить про те, що поліморфізм гена *eNOS* впливає на величину вентиляційного коефіцієнта за киснем ( $\text{EQO}_2$ ) ( $P=0,046$ ), що характеризує економічність системи дихання (рис. 5.4.).

Отримані дані дозволяють стверджувати, що наявність С-алеля  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізму гена *eNOS* у гомозиготному та гетерозиготному станах призводить до погіршення економічності легеневої вентиляції при фізичних навантаженнях ступінчасто-зростаючої потужності. Цей факт підтверджує встановлену нами вище закономірність, що стверджує, що С-алель є несприятливою для прояву фізичної працездатності у всіх видах спорту, а особливо у швидко-силових видах. Результати, отримані нами, добре пояснюються тим фактом, що С-алель сприяє зниженню активності гена *eNOS*, а недостатність кількості ендотеліальної NO-синтази, що при цьому виникає, є причиною зменшення синтезу і вивільнення оксиду азоту і дисфункції ендотелію судин [65]. У багатьох видах спорту недостатність NO, та опосередкована цим неадекватність реакції серцево-судинної системи та метаболізму м'язової тканини, спричиняє зниження працездатності.

УМ.ОД.

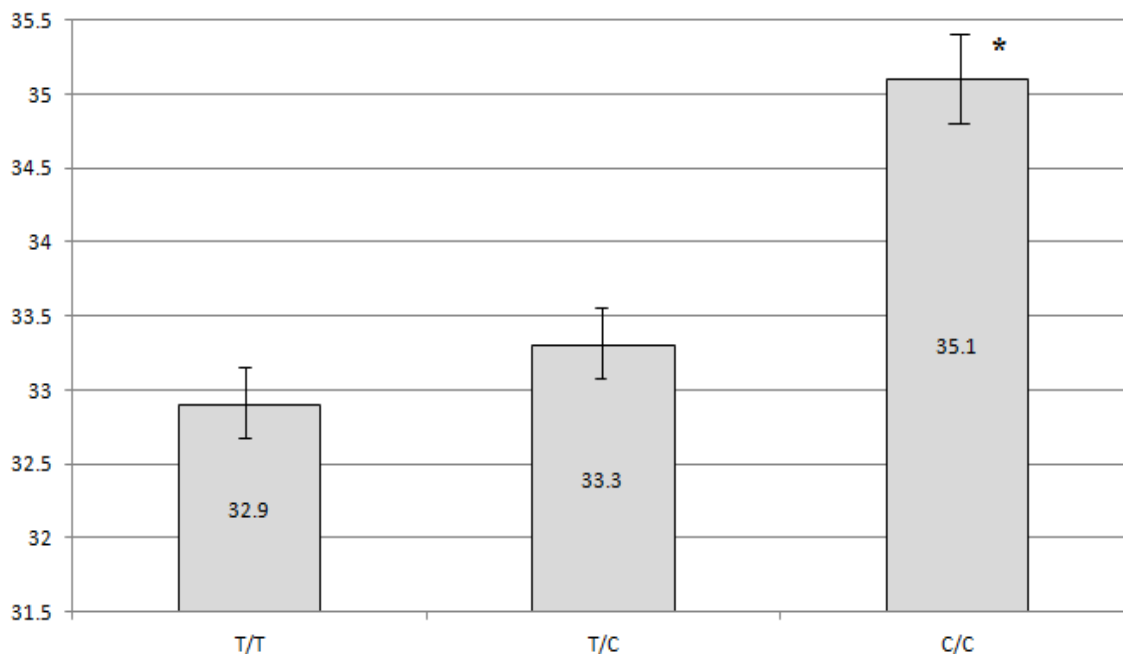
EQO<sub>2</sub>

Рис. 5.4. Вентиляційний еквівалент для O<sub>2</sub> у спортсменів з різними генотипами за T<sup>-786</sup>→C поліморфізмом гена *eNOS*: \* – вірогідні відмінності порівняно зі спортсменами з генотипом T/T,  $p < 0,05$ .

Порівняння показників газоаналізу у спортсменок з генотипом T/T та спортсменок-носіїв алеля С (генотипи T/C та C/C) свідчить, що алель С призводить до погіршення як аеробної продуктивності, так і економічності кардіореспіраторної системи під час фізичної роботи, що виявляється у зменшенні потужності виконаної роботи на  $\approx 7\%$  при зростанні VE max та VO<sub>2</sub> max відповідно на 7 та 6 %; збільшенні VE ПАНО на 16,9 %, VO<sub>2</sub> ПАНО на 6,3 %, ЧСС ПАНО на 8 % ( $p=0,05$ ), %VO<sub>2</sub> ПАНО/VO<sub>2</sub> max на 4 % (табл. 5.2.).

У спортсменів-чоловіків спостерігаються незначні відмінності, що виявляються у збільшенні аеробної потужності (на 1% є вищою потужність виконаної роботи, на 5 % – VE max) у спортсменів-носіїв С-алеля при зниженні економічності роботи систем (табл. 5.3.).

Таблиця 5.2.

**Характеристики реакцій кардіореспіраторної системи спортсменок з різними генотипами за  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізмом гена *eNOS*, які спеціалізуються у видах спорту з переважним проявом витривалості, під час фізичного навантаження ступінчасто-зростаючої потужності до моменту вимушеної відмови від роботи**

Показник	Од	Спортсменки з Т/Т-генотипом	Спортсменки з генотипами Т/С і С/С
$W_{\max}$ ,	Вт	294,94±10,08	302,78±13,47
$W_{\max} \text{ кг}^{-1}$ ,	$\text{Вт} \cdot \text{кг}^{-1}$	4,37±0,20	4,08±0,17
$VE_{\max}$	$\text{л} \cdot \text{хв}^{-1}$	113,34±6,31	121,43±4,04
$VE_{\max} \text{ кг}^{-1}$ ,	$\text{л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	1,66±0,05	1,70±0,05
$VO_2 \max$ ,	$\text{л} \cdot \text{хв}^{-1}$	3,39±0,12	3,61±0,11
$VO_2 \max \text{ кг}^{-1}$ ,	$\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	50,38±2,17	51,16±1,92
$VCO_2 \max$	$\text{л} \cdot \text{хв}^{-1}$	3,96±0,18	3,96±0,11
$VCO_2 \max \text{ кг}^{-1}$	$\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	58,56±2,45	56,04±2,15
$\text{ЧСС} \cdot VO_2 \max^{-1}$	$\text{уд} \cdot \text{хв}^{-1}$	185,51±5,28	189,08±1,80
$V'O_2 \cdot \text{HR}^{-1}$	$\text{мл} \cdot \text{уд}^{-1}$	18,18±0,64	19,26±0,66
$EQO_2$	—	32,78±1,01	33,13±0,88
$V'CO_2/V'O_2 \text{ фн}$	—	1,16±0,03	1,11±0,05
$W \text{ ПАНО}$	Вт	219,23±10,35	231,99±7,03
$W \text{ ПАНО}$	$\text{Вт} \cdot \text{кг}^{-1}$	3,26±0,18	3,28±0,13
$VE \text{ ПАНО}$	$\text{л} \cdot \text{хв}^{-1}$	77,42±6,60	90,46±5,96*
$VE \text{ ПАНО}$	$\text{л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	1,12±0,07	1,26±0,07
$VO_2 \text{ ПАНО}$	$\text{л} \cdot \text{хв}^{-1}$	2,85±0,16	3,03±0,11
$VO_2 \text{ ПАНО}$	$\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	42,22±2,46	42,72±1,83
$\text{ЧСС ПАНО}$	$\text{уд} \cdot \text{хв}^{-1}$	162,42±7,28	176,82±2,49*
$VO_2 \text{ ПАНО} / VO_2 \max$	%	80,22±3,94	84,21±30,94

\*— вірогідно порівняно з Т/Т-генотипом,  $p < 0,05$

Таблиця 5.3.

**Показники газоаналізу спортсменів-чоловіків з різними генотипами за  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізмом гена *eNOS*, які спеціалізуються у видах спорту з переважним проявом витривалості, під час фізичного навантаження ступінчасто-зростаючої потужності до моменту вимушеної відмови від роботи**

Показник	Одиниці	Спортсмени з Т/Т-генотипом	Спортсмени з генотипами Т/С і С/С
$W_{\max}$ ,	Вт	383,54±30,65	388,35±40,02
$W_{\max} \text{ кг}^{-1}$ ,	Вт•кг <sup>-1</sup>	4,39±0,47	4,43±0,54
$VE_{\max}$	л•хв <sup>-1</sup>	164,68±27,64	173,29±38,31
$VE_{\max} \text{ кг}^{-1}$ ,	л•хв <sup>-1</sup> •кг <sup>-1</sup>	1,87±0,24	1,95±0,30
$VO_{2 \max}$ ,	л•хв <sup>-1</sup>	5,05±0,58	5,06±0,54
$VO_{2 \max} \text{ кг}^{-1}$ ,	мл•хв <sup>-1</sup> •кг <sup>-1</sup>	57,40±7,20	57,64±6,22
$VCO_{2 \max}$	л•хв <sup>-1</sup>	5,64±0,61	5,53±0,87
$VCO_{2 \max} \text{ кг}^{-1}$	мл•хв <sup>-1</sup> •кг <sup>-1</sup>	64,99±7,16	63,90±9,09
$\text{ЧСС} \cdot VO_{2 \max}^{-1}$	уд•хв <sup>-1</sup>	190,44±6,86	189,44±6,13
$V'O_2 \cdot HR^{-1}$	мл•уд <sup>-1</sup>	26,46±3,31	26,90±3,30
$EQO_2$	—	32,42±3,67	33,99±5,01
$V'CO_2/V'O_2 \text{ фн}$	—	1,12±0,08	1,09±0,14
$W_{\text{ПАНО}}$	Вт	302,94±39,17	305,81±56,00
$W_{\text{ПАНО}}$	Вт•кг <sup>-1</sup>	3,49±0,67	3,49±0,73
$VE_{\text{ПАНО}}$	л•хв <sup>-1</sup>	121,87±27,12	129,75±39,97
$VE_{\text{ПАНО}}$	л•хв <sup>-1</sup> •кг <sup>-1</sup>	1,39±0,28	1,46±0,40
$VO_{2 \text{ ПАНО}}$	л•хв <sup>-1</sup>	4,36±0,73	4,23±0,73
$VO_{2 \text{ ПАНО}}$	мл•хв <sup>-1</sup> •кг <sup>-1</sup>	50,06±8,88	48,04±6,69
$\text{ЧСС}_{\text{ПАНО}}$	уд•хв <sup>-1</sup>	172,54±17,18	174,47±12,65
$VO_{2 \text{ ПАНО}} / VO_{2 \max}$	%	86,36±9,45	84,62±9,87

У осіб з T/C та C/C-генотипом  $\dot{V}O_2$  перевищує на 5 %,  $\dot{V}E$   $\dot{V}O_{2\max}$  на 6 % аналогічні показники осіб з T/T-генотипом. Але  $\dot{V}O_{2\max}$  є нижчим на 4 % (рис. 5.5.).

Хоча велика кількість досліджень свідчать про виключне значення рівня максимального споживання кисню для досягнення високих спортивних результатів у видах спорту, що вимагають розвитку витривалості, але необхідність високого рівня  $\dot{V}O_2 \max$  переоцінюється [163]. У різних видах спорту, що вимагають витривалості, змагальна діяльність висуває свої вимоги до компонентів функціональної підготовленості.

В академічному веслуванні проходження змагальної дистанції на 70% забезпечується за рахунок аеробного метаболізму [400].

У лижних гонках на довгі дистанції співвідношення аеробної та анаеробної роботи складає 95 % та 5 %, а в академічному веслуванні – 70 % на 30 % [48, 400].

Певні поліморфізми можуть відігравати ключову роль при виконанні вправ у конкретному виді спорту, що вимагає витривалості, але не мати ніякого значення для іншого виду спорту цієї ж класифікаційної групи. Тому для кожного виду спорту необхідно розробити свої критерії аеробних здібностей і орієнтуватися на специфічні для кожного виду молекулярно-генетичні маркери.

Для вияву поодинокого впливу поліморфізмів генів на показники газоаналізу під час виконання тестуючих навантажень був використаний метод однофакторного дисперсійного аналізу. За допомогою цього методу було встановлено, що поліморфізм гена *ACE* вірогідно впливає на показник вентиляційного еквіваленту за киснем ( $\dot{V}O_2$ ) під час роботи зі ступінчасто-зростаючою потужністю навантаження ( $p=0,02$ ) (рис. 5.6.).



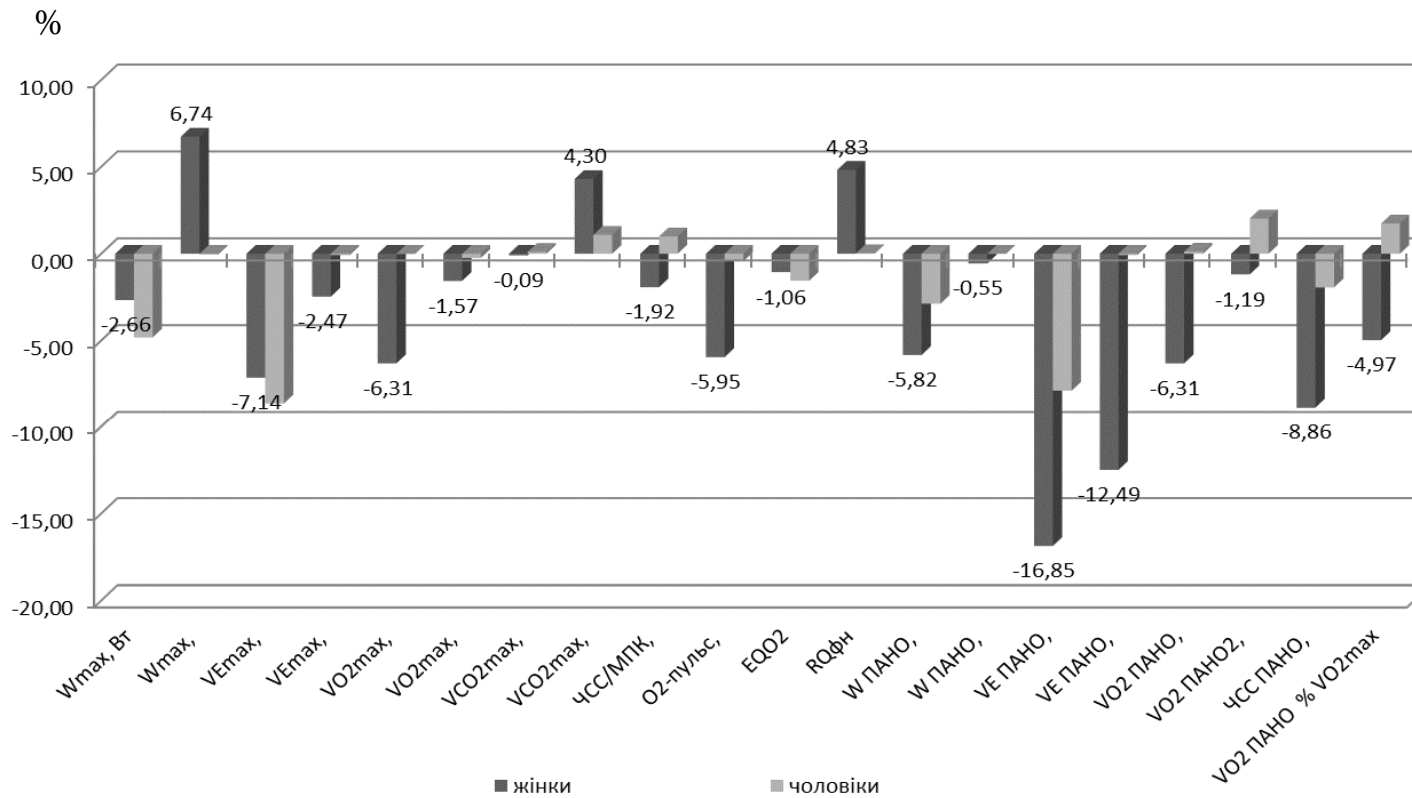


Рис. 5.5. Відмінності показників газоаналізу (%) у спортсменів чоловічої та жіночої статі з різними генотипами за T<sup>-786</sup>→C поліморфізмом гена *eNOS* під час фізичного навантаження ступінчасто-зростаючої потужності роботи

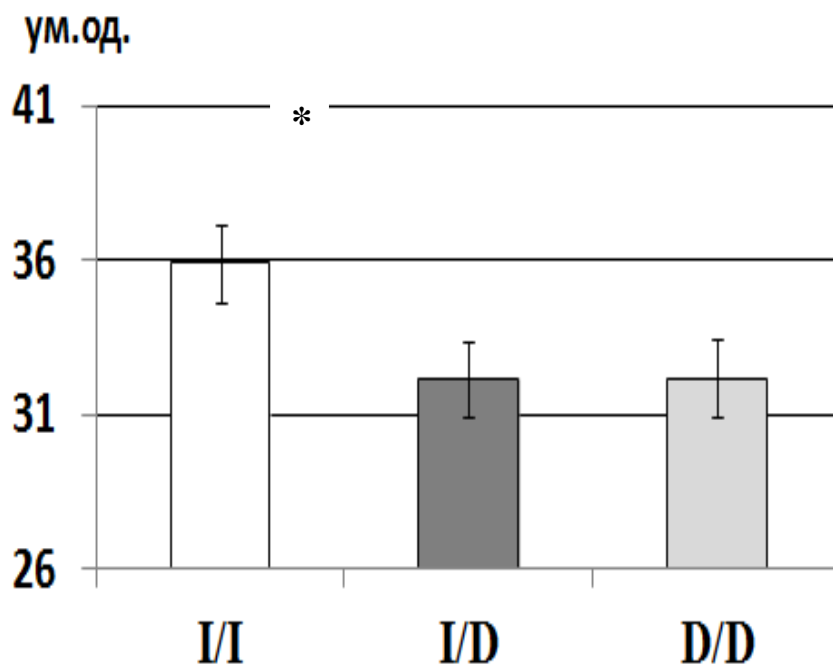


Рис. 5.6. Залежність величини вентиляційного еквіваленту за киснем від поліморфізму гена *ACE*: \* – вірогідні відмінності від показників спортсменів з *D/D*-генотипом

Найбільшими величинами цього показника, тобто найнижчою ефективністю легеневої вентиляції, характеризувалися спортсмени з *I/I*-генотипом. Середньогруповий показник спортсменів з генотипом *I/I* переважав аналогічний показник у групі з *I/D*-генотипом на 11,5 %. Між показниками вентиляційного еквіваленту за киснем у групах спортсменів з *I/D*- та *D/D*-генотипами вірогідної різниці не спостерігалось.

Крім того, встановлено, що фактор *I/D* поліморфізму вірогідно впливає на величину  $\dot{V}_{O_{2\max}}$ , яку вважають корелятом аеробної потужності ( $p=0,029$ ) (рис. 5.7.).

Найбільшою  $\dot{V}_{O_{2\max}}$  характеризуються спортсмени з *I/I*-генотипом; їх показники перевищують аналогічні у спортсменів з *D/D*-генотипом на 6,5%. Виявлено тенденцію до прояву більш високого  $\dot{V}_{O_2 \max}$  спортсменами з *I/I*-генотипом і зниження його у спортсменів при збільшенні кількості *D*-алелів (*I/D* та *D/D*-генотипи). Таким чином, *I*-алель *I/D* поліморфізму гена *ACE* асоційований

з максимальною аеробною потужністю. Даний факт цілком зрозумілий, враховуючи, що білковий продукт даного гена – ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) бере участь у судинорухових реакціях, впливає на метаболізм міокарда. I/D поліморфізм вивченого гена не є структурним, але впливає на рівень експресії даного гена. У осіб з D/D-генотипом визначається максимальний рівень АПФ, у осіб з I/I-генотипом – вдвічі нижчий, а у гетерозигот – проміжний [13; 18; 20].

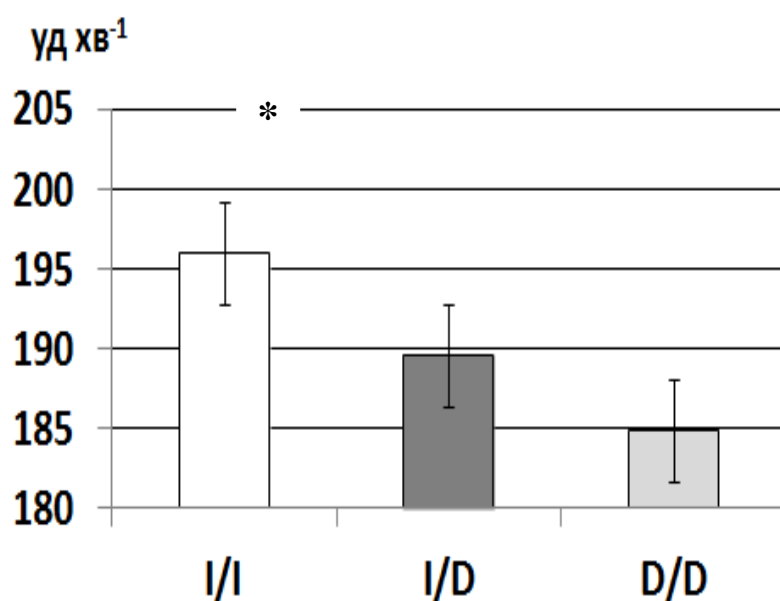


Рис. 5.7. Залежність ЧСС<sub>max</sub> спортсменів від поліморфізму гена *ACE*:

\* – вірогідні відмінності від показників спортсменів з D/D-генотипом

За допомогою методу однофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що фактор поліморфізму гена *PPARA* вірогідно впливає як на абсолютну ( $p=0,04$ ), так і на відносну величину потужності роботи (у перерахунку на кг маси тіла спортсмена) ( $p=0,009$ ), що виконується на рівні ПАНО. У деяких видах спорту, де аеробна витривалість є основною вимогою до функціонального стану спортсменів, потужність виконуваної роботи на рівні лактатного порогу є кращим показником успіху порівняно з максимальною аеробною потужністю [206]. Серед носіїв G-алеля найменшим рівнем потужності роботи, що виконується на рівні лактатного порогу, характеризувалися спортсмени з G/G-генотипом ( $209,4 \pm 4,8$

Вт). На 20,3% абсолютна величина  $W_{\text{ПАНО}}$  у спортсменів з даним генотипом була нижча за аналогічний показник у спортсменів з G/C-генотипом.  $W_{\text{ПАНО}}/\text{кг}$  маси тіла у спортсменів з G/G-генотипом складала  $(3,05 \pm 0,12)$  Вт/кг; тоді як у спортсменів з G/C-генотипом –  $(3,67 \pm 0,19)$  Вт/кг. Таким чином, можна стверджувати, що G/C поліморфізм гена *PPARA* асоційований з потужністю навантаження роботи, що виконується на рівні ПАНО. Це явище можна пояснити тим, що вказаний ген контролює активність генів, що беруть участь у жировому та вуглеводному обміні, а швидкість досягнення порогу анаеробно-аеробного обміну залежить від інтенсивності цих процесів.

Аналіз отриманих результатів свідчить про вплив поліморфізмів генів на аеробні здібності у видах спорту з переважним розвитком витривалості. Один з компонентів аеробної продуктивності є аеробна потужність; що характеризується величиною максимального споживання кисню і залежить від комплексу 6 поліморфізмів у комбінації з індивідуальними показниками (стать, кваліфікація, вид спорту). Дані фактори обумовлюють 71 % розсіювання величини  $VO_{2\text{max}}$ .

Встановлена асоціація поодиноких поліморфізмів на різні характеристики аеробних можливостей організму кваліфікованих спортсменів: I/D поліморфізм гена *ACE* асоційований з максимальною аеробною потужністю, T/C поліморфізм гена *eNOS* асоційований з ефективністю легеневої вентиляції для утилізації  $O_2$  з повітря, G/C поліморфізм гена *PPARA* асоційований з фізичною працездатністю на рівні порогу анаеробного обміну. Отримані результати можуть бути використаними для створення системи молекулярно-генетичної діагностики схильності юних спортсменів до занять видами спорту з переважно аеробним механізмом енергозабезпечення.

## 5.2. Асоціація поліморфізмів генів з показниками ультразвукового дослідження міокарда

Вплив фізичних вправ на серцево-судинну систему вже більше ста років є об'єктом вивчення спортивних медиків і фізіологів. Більшість основних закономірностей адаптації ССС, що були встановлені у минулому столітті, завдяки використанню новітнього наукового обладнання переосмислюються та уточнюються. Зокрема, постулат про те, що систематичні фізичні навантаження викликають обов'язкову гіпертрофію міокарда, а її тип залежить від характеру та специфіки фізичних навантажень, зазнав критики через отримання нових результатів [411, 680], і питання вирішальних факторів, що сприяють розвитку гіпертрофії міокарда, залишається відкритим.

Серед генетичних детермінант, які безпосередньо впливають на морфо-функціональні характеристики серцево-судинної системи і, можливо, грають роль у розвитку неефективної гіпертрофії спортивного серця, найбільший інтерес представляють гени ренін-ангіотензинової системи (РАС).

Під дією одного з ключових компонентів РАС – ангіотензин–перетворюючого ферменту (АПФ) відбувається утворення ангіотензину II – найбільш активного судинозвужувального пептиду і деградація брадикинина – важливого судинорозширювального чинника. При наявності в гені *ACE* вставки (I-алель) спостерігається знижена активність ферменту в крові і тканинах людини і, навпаки, при її відсутності (D-алель) активність ферменту підвищена [29, 30]. Підвищення концентрації ангіотензину II призводить до неадекватного зростання периферичного опору судин у відповідь на фізичне навантаження, наслідком чого є різке збільшення маси міокарда лівого шлуночка. Зв'язок I/D поліморфізму *ACE* з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка переконливо показана в дослідженні групи Монтгомері.

З метою вивчення впливу фізичних навантажень на властивості міокарда у спортсменів, які спеціалізуються в швидко-силових видах, з різними генотипами за I/D поліморфізмом гена *ACE* були проведені ехокардіографічні дослідження. Результати представлені у табл. 5.4. У ході дослідження було встановлено, що найбільшими показниками індекса маси лівого шлуночка і товщиною міжшлуночкової перегородки характеризуються спортсмени з I/I-генотипом. Дані наукової літератури свідчать, що викликане вправами збільшення міокарда лівого шлуночка у молодих чоловіків тісно пов'язане з I/D поліморфізмом гена *ACE* [517]. Присутність D-алеля асоційована з тенденцією до зниження початкової маси лівого шлуночка і до її значного збільшення після тривалих тренувань.

Таблиця 5.4.

**Ехокардіографічні показники серця у спортсменів-легкоатлетів з різним генотипом (n=16)**

Показник	I/I	I/D	D/D	Норма
Індекс маси лівого шлуночка (ІМЛШ)	88,8±13,4	75,2±9,3	64±7,5	—
Товщина міжшлуночкової перегородки (МШП), см	0,96±0,1	0,89±0,07	0,9±0,04	0,6–1,1
Кінцево-дістолічний розмір лівого шлуночка (КДР), см	5,2±0,27	4,7±0,3	4,6±0,2	3,5 – 5,7
Кінцево-систолічний розмір правого шлуночка (КСР), см	3,27±0,4	3,19±0,27	3,1±0,3	2,3–3,8
Об'єм лівого шлуночка на кінцево-діастолічному зображенні (КДО), мл	148,4±11,7	117,7±17,7	136 ±9,1	51–160
Об'єм левого шлуночка на кінцево-систолічному зображенні (КСО), мл	53,6±7,9	43,8±9,8	47±5,2	18–62
Товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЗСТ), см	0,96±0,11	0,52±0,1*	0,9±0,12	0,6–1,1

\* – вірогідність стосовно варіанта I/I

Аналогічні зміни залежно від генотипу відбулися і з товщиною задньої стінки шлуночка і товщиною перегородки. Товщина задньої стінки лівого шлуночка у осіб з I/I-генотипом переважає показник осіб з I/D-генотипом на 46% ( $p < 0,05$ ).

Отримані показники розмірів і об'ємів порожнини серця відповідають верхній межі норми. Помірна гіпертрофія волокон спостерігається в області задньої стінки лівого шлуночка і міжшлуночкової перегородки. За даними літератури у спортсменів швидкісно-силових видів спорту спостерігають виникнення d-гіпертрофії стінок шлуночків, а об'ємні функції порожнини лівого шлуночка не змінюються [34]. У спортсменів з генотипом D/D очікувана гіпертрофія не спостерігається. Це підтверджує припущення, що спортсмени з генотипом D/D схильні до адекватної адаптації м'язової тканини, до роботи швидкісно-силового характеру.

Показник КДО обстежених спортсменів відрізняється від показників осіб, які не займаються. У неспортсменів, за даними В. Л. Капрман [110], цей показник становить  $103,0 \pm 15,0$  мл. Але отримані нами показники менші за показники спортсменів, тренування яких спрямовані переважно на розвиток загальної витривалості. Так, за даними З.Б. Белоцерковського, у веслувальників КДО становить  $180 \pm 5,4$  мл [34]. У спортсменів всіх трьох груп помірно підвищений КДО, що є характерним для спортсменів всіх видів спорту, оскільки це оптимізує роботу шлуночків при навантаженні, запобігає залученню додаткових механізмів збільшення серцевого викиду. У спортсменів з генотипом I/I спостерігається збільшення КДО на 30,4 % порівняно з належною величиною і на 20,9% порівняно зі спортсменами з генотипом I/D. При наявності дилатації лівого шлуночка серця (КДО більше 160 мл) воно працює без включення механізму Франка-Старлінга більш економічно. Якщо КДО лише помірно збільшений, то для викиду великого УОК необхідне включення механізму Франка-Старлінга, тому під час наповнення серця розвивається значне «переднавантаження», лівий

шлуночок додатково розтягується, його ємність збільшується. Розвивається d-гіпертрофія, коли серцевий викид досягається менш економічним шляхом. КДО як показник дилатації серця, залежить від виду спорту, від особливостей виду тренувань [682]. Так, за даними літератури, дилатація порожнини лівого шлуночка зустрічається у 72% спортсменів [110, 680].

Відомо, що поліморфізм гена *ACE* відчутно впливає на різні показники роботи серцево-судинної системи. Результати, отримані японськими дослідниками при вимірюванні ЕКГ у стані спокою до та після програми тренувань у осіб з різними генотипами за геном *ACE*, свідчать, що у осіб з D/D-генотипом QTc був коротшим, а у осіб з I/I-генотипом – довшим, тоді як ЧСС не змінювалася під впливом тренувань. Зниження QTc після тренувань було більшим у осіб з D/D-генотипом. [671].

Хоча за даними літератури, у спортсменів-носіїв D-алеля I/D поліморфізму гена *ACE* спостерігається тенденція до значного збільшення маси лівого шлуночка, товщини задньої стінки шлуночка і товщини перегородки після тривалих тренувань. У наших дослідженнях методом УЗВ серця при дослідженні стану серця спортсменів, які спеціалізуються в легкоатлетичних стрибках, встановлено, що найбільшими показниками індекса маси лівого шлуночка і товщиною міжшлуночкової перегородки характеризуються особи з I/I-генотипом. У спортсменів з D/D-генотипом показники серця в нормі. Вказаний факт може свідчити, що у спортсменів з I/I-генотипом адаптація до роботи швидко-силового характеру, на відміну від осіб з D/D-генотипом, відбувається неадекватно, а гіпертрофія може бути додатковою пристосувальною реакцією, що компенсує знижену силу серцевих скорочень. Тобто, D/D-генотип сприяє адекватній адаптації до роботи швидко-силового характеру.



### **5.3. Вплив поліморфізмів генів на особливості гемодинаміки спортсменів**

Стан центрального і периферичного кровообігу є важливим чинником функціональної підготовленості спортсменів. Незважаючи на те, що адаптація організму спортсмена до тренувальних та змагальних навантажень є чи не найголовнішим фактором, що обумовлює прогрес у підготовці спортсмена, саме серцево-судинна система лімітує можливості поступового збільшення тренувальних навантажень [229]. Лімітуюча роль серцево-судинної системи особливо чітко виявляється при фізичних навантаженнях максимальної та субмаксимальної інтенсивності [112, 113].

Дотепер характер адаптивних зрушень у системі периферичного кровообігу під впливом тренувальних навантажень залежно від періоду підготовки та виду спорту вивчений недостатньо і єдиної думки про механізми адаптивних перебудов у судинах кінцівок висококваліфікованих спортсменів не існує. У різних видах спорту складаються особливі умови кровопостачання судин кінцівок [229]. Існують деякі статеві відмінності регіонального кровообігу та насосної функції серця у спортсменів певних видів спорту [130, 230].

Виконання фізичних навантажень залежно від виду та інтенсивності може спричиняти підвищення або зниження тону артеріол, вен, зміну венозного відтоку. Ознаками порушення чи напруження адаптації периферичних судин нижніх кінцівок є асиметричне підвищення тонічного напруження артерій середнього діаметру, значне зниження тону артеріол і венул, порушення венозного відтоку. Найбільш вагомими слід вважати ознаки порушення тонічного напруження венул нижньої кінцівки [229]. Найхарактернішими ознаками напруження адаптації серця спортсмена до тренувальних та змагальних навантажень, а також ознаками недовідновлення є значне зменшення величини ударного об'єму крові. Як правило, при цьому спостерігається підвищення рівня

систоличного артеріального тиску, збільшення частоти серцевих скорочень та роботи лівого шлуночка серця, тобто чітко прослідковується зростання «ціни» діяльності серця, або зменшення економічності його функціонування.

Очевидно, поліморфізми генів, що кодують синтез білків, які беруть участь у роботі серцево-судинної системи, будуть здійснювати вплив на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень високої інтенсивності. До таких поліморфізмів належать  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізм промотору гена *eNOS*,  $C^{-1306} \rightarrow T$  поліморфізм гена *MMP2* (матричної металопротеїнази 2-го типу),  $I/D$  поліморфізм гена *ACE*,  $G^{1355} \rightarrow A$  поліморфізм гена *ELN*,  $C^{1744} \rightarrow T$  *HIF1A*,  $Pro_{12} \rightarrow Ala$  *PPARG*,  $G^{2528} \rightarrow C$  *PPARA*,  $Ala_{203} \rightarrow Pro$  *PPARGC1B*. Мета цього дослідження – вивчення особливостей адаптації кровообігу до фізичних навантажень у спортсменів-веслувальників з різними поліморфними варіантами генів та дослідження впливу адаптації до гіпоксії навантаження на зміни центральної гемодинаміки, викликані дротаверином. У роботі було обстежено 30 висококваліфікованих спортсменів, які займаються академічним веслуванням (14 чоловіків, 16 жінок) і 20 осіб, які не займаються спортом (контрольна група) (6 чоловіків, 14 жінок). Визначалися показники центральної гемодинаміки (методом тетраполярної трансторакальної реографії) та параметри кровообігу у верхніх та нижніх кінцівках за допомогою приладу ReoCom – Professional у стані відносного спокою у положенні лежачи до і після прийому препарату «Но-шпа» (дротаверин). Препарат використовували з метою зниження тонуусу гладких м'язів судин, для дослідження впливу поліморфізмів генів на властивості сполучної тканини судин та гладких м'язів. Проаналізовано 202 показники, що відображають стан центральної і периферичної гемодинаміки.

Показники центральної гемодинаміки у спортсменів та в контрольній групі статистично вірогідно не відрізнялися, що очевидно пов'язане з етапом, періодом і навіть типом мікроцикла підготовки спортсменів. Як правило, адаптаційні перебудови системної гемодинаміки у кваліфікованих спортсменів характеризуються збільшенням  $UI$ ,  $CI$  та зменшенням загального периферичного

опору судин току крові (ЗПОС)[128]. Наше тестування спортсменів відбувалось у підготовчому періоді річної підготовки. Відомо, що у різні періоди підготовки спортсменів спостерігається певна мінливість термінових адаптаційних перебудов серцево-судинної системи. У змагальний період було зафіксовано оптимізацію термінових адаптаційних реакцій кровотоку спортсменів, тоді як у підготовчий період характерним є деяке зниження резервних можливостей та адаптаційного потенціалу серцево-судинної системи, що проявляється у зменшенні УІ та СІ, тенденції до підвищення загального периферичного опору судин току крові [128]. Показники регіональної гемодинаміки можуть змінюватися під впливом навантажень у різних типах мікроциклів[130]. Крім того, у майстрів спорту віком 16–21 рік, так як в нашому випадку, рідше спостерігаються ознаки напруження адаптації серцево-судинної системи до тренувальних та змагальних навантажень, ніж у молодих спортсменів. Вірогідні статеві відмінності нами також не були зафіксовані, не зважаючи на встановлені іншими авторами особливості кровообігу, пов'язані зі статтю [230].

Загальна реакція центральної гемодинаміки на дротаверин в обох групах була схожа: спостерігається певне зниження насосної продуктивності серця і брадікардічна реакція, деяка економізація кровообігу. Проте, у спортсменів (тобто осіб адаптованих до гіпоксії навантаження) реакція виражена слабкіше, ніж у контрольній групі, і у них частіше спостерігаються її крайні варіанти. Серед спортсменів більша кількість осіб з нетиповою реакцією. Вони мають більшу економічність кровообігу, а прийом «Но-шпа» викликає збільшення насосної продуктивності серця, що ймовірно зв'язане зі збільшенням скоротливої здатності міокарда.

Поодинокого вірогідного впливу одного з поліморфізмів генів на показники гемодинаміки при поодинокому аналізі групи спортсменів і контрольної групи не було встановлено.

Для аналізу можливих асоціацій 9 поліморфізмів із показниками гемодинаміки нами був застосований метод лінійної регресії. Оскільки показники

гемодинаміки у контрольній групі і у спортсменів статистично не відрізнялися, ми об'єднали всіх обстежуваних в одну групу. У результаті проведеного дослідження нами було виявлено 60 параметрів, які асоціюються із зазначеними поліморфізмами. У ході роботи створені моделі залежності цих параметрів від поліморфізмів. Вибіркові результати створених моделей з наведеними тільки статистично значущими факторами представлені у таблиці 5.5. Серед усіх вивчених нами поліморфізмів найбільшим впливом на показники гемодинаміки характеризується поліморфізм гена *HIF1A*. Він статистично вірогідно впливає на 15 з 60 моделей; поліморфізми гена *ACE* та *PPARG* зчиняють статистично значущий ефект на 14 параметрів. Найменший вплив виявили поліморфізми генів *PPARA*, *ACTN3*, *ELN* (рис. 5.8.).

Найбільш залежними від поліморфізмів генів виявилися показники індексу вмісту рідини в % після прийому дротаверина (доведено статистично вірогідний вплив 5 поліморфізмів: *ACE*, *PPARG*, *MMP2*, *HIF1A*, *PPARGC1B*), показники вмісту рідини у грудній клітині, базового імпедансу, тонуусу середніх та дрібних артерій нижніх кінцівок, пульс. об.кр. нижніх кінцівок (на кожний з цих показників вірогідно зчиняють вплив 4 поліморфізми з 9 вивчених).

Серед 5 поліморфізмів, асоційованих з вмістом рідини в грудній клітині, найсильніший вплив здійснюють поліморфізми генів *MMP2* ( коефіцієнт регресії =78) та *PPARG* (коефіцієнт регресії = 67), поліморфізми генів *MMP2* ( коефіцієнт регресії =78) та *PPARG* (коефіцієнт регресії = 67).

Відомо, що принциповою основою метода реографії є залежність зміни опору від зміни кровонаповнення вивченої ділянки, а повний опір (імпеданс) складається з базового імпедансу (постійного) та пульсового імпедансу, викликаного коливаннями кровонаповнення під час серцевого циклу, тому вплив на такий важливий параметр може бути опосередкованим результатом впливу на інші показники. Базовий імпеданс залежить від об'єму зони, що вивчається, та її питомого опору. Чим менший імпеданс, тим більшим є кровонаповнення ділянки.

Таблиця 5.5.

## Асоціація поліморфізмів генів з параметрами центральної гемодинаміки

Параметр		Поліморфізми																	
		<i>ACE</i>		<i>eNOS</i>		<i>PPARG</i>		<i>PPARA</i>		<i>PPARGC1B</i>		<i>HIF1A</i>		<i>ELN</i>		<i>MMP2</i>		<i>ACTN3</i>	
		Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig
ХОК, л•хв <sup>-1</sup>	ЦГ					- 1,131	0,048												
ІВР, %	ЦГ									- 40,63	0,035	- 42,37	0,039			83,98	0,013		
ЗПОС, дин• с•см <sup>-5</sup>	ЦГ					751,827	0,016												
ППОС, дин• с•м <sup>2</sup> •см <sup>-5</sup>	ЦГ	- 1081,8	0,041			1276,7	0,01												
КБ	ЦГ	0,778	0,027																
БІ, Ом	ЦГ			- 3,56	0,029	- 9,086	0,036			6,376	0,038	7,228	0,02						
ТСЦ, с	ЦГ1										0,0	- 0,370	0,03						

Продовження табл. 5.5.

Пара- метр		Поліморфізми																	
		<i>ACE</i>		<i>eNOS</i>		<i>PPARG</i>		<i>PPARA</i>		<i>PPARGC1</i> <i>B</i>		<i>HIF1A</i>		<i>ELN</i>		<i>MMP2</i>		<i>ACTN3</i>	
		Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig	Cof	Sig
ДТ	ЦГ1									11,65	0,049								
ХОК, л•хв <sup>-1</sup>	ЦГ1					- 0,94	0,047												
ІВР, %	ЦГ1	- 37,24	0,016			67,33	0,01			- 44,01	0,016	- 52,12	0,008			78,45	0,011		
ОШВ, мл•с <sup>-1</sup>	ЦГ1											- 90,56	0,046						
ТА, %	ЦГ1											3,19	0,046						
БІ, Ом	ЦГ1					- 9,34	0,036			7,69	0,018	8,708	0,013			13,62	0,013		

ЦГ – параметри центральної гемодинаміки, ЦГ 1 – параметри центральної гемодинаміки після прийому дрітаверина, ХОК – хвилинний об’єм кровотоку, ЗПОС – загальний периферичний опір судин; ППОС – питомий периферичний опір судин; ТА – показник тонуусу артерій; КБ – коефіцієнт Блюмберга; ТСЦ – тривалість серцевого циклу, БІ – базовий імпеданс, ІВР – індекс вмісту рідини

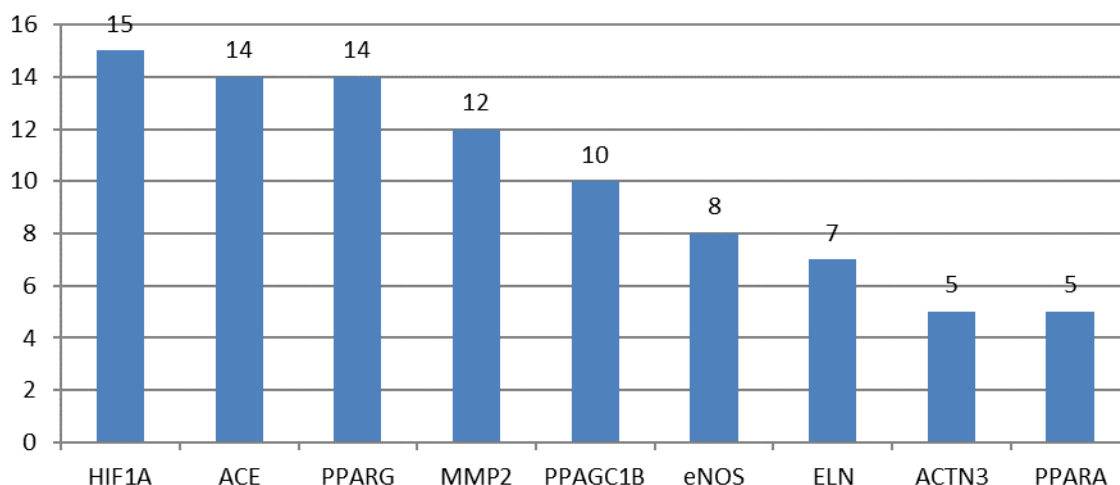


Рис. 5.8. Кількість параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, асоційованих з поліморфізмами генів

Поліморфізм гена *HIF1A* впливає на показники гемодинаміки як до (3 параметри), так і після прийому дротаверина (12 параметрів). У стані відносного м'язового спокою він здійснює вплив на наступні параметри: вміст рідини у грудній клітині ( $p=0,024$ ), індекс вмісту рідини ( $p=0,039$ ), базовий імпеданс ( $p=0,029$ ), – тобто на показники кровонаповнення.

Ефект прийому дротаверина у осіб з різним генотипом за цим поліморфізмом відрізняється. Поліморфізм вірогідно асоціюється з тривалістю серцевого циклу ( $p=0,030$ ) та ЧСС ( $p=0,034$ ), вмістом рідини в грудній клітині ( $p=0,011$ ), об'ємною швидкістю викиду ( $p=0,046$ ), показниками тону великих артерій ( $p=0,046$ ) та показниками тону середніх і дрібних артерій ( $p=0,021$ ), базового імпедансу ( $p=0,013$ ), з коефіцієнтом асиметрії ( $p=0,001$ ). Тобто, крім показників кровонаповнення, після прийому дротаверина виявився ще й вплив даного поліморфізму на тонус судин та скоротливість міокарда. Оскільки скорочення гладких м'язів та їх вплив на тонус судин під дією дротаверина зменшується, то очевидно, що даний поліморфізм впливає на пружно-в'язкі властивості судин, або на відповідь судин на даний препарат.

Побудова регресійних моделей поодинокого впливу поліморфізмів дозволила встановити, що поліморфізм гена *HIF1A* вірогідно впливає на показники кровонаповнення та периферичного опору судин як еластичного, так і м'язового типу. Так, наприклад, у осіб з С/С-генотипом вірогідно вищі порівняно з особами з С/Т-генотипом пульсовий об'єм крові ( $8,34 \pm 0,54$  vs  $6,45 \pm 0,45$  мм<sup>3</sup>;  $p=0,03$ ), хвилинний об'єм крові нижніх кінцівок ( $438,29 \pm 16,83$  vs  $390,57 \pm 35,42$  мм<sup>2</sup>;  $p=0,01$ ), різниця площі перерізу артерій верхніх кінцівок при максимальному та мінімальному кровонаповненні ( $11,59 \pm 1,36$  vs  $9,59 \pm 1,78$ ;  $p=0,03$ ), але менший коефіцієнт опору верхніх кінцівок ( $90,83 \pm 2,92$  vs  $129,63 \pm 28,03$ ;  $p=0,01$ ). Таким чином, С/С-генотип за геном *HIF1A* у стані відносного м'язового спокою сприяє збільшенню кровотоку як в центральних, так і периферичних судинах, та зменшенню периферичного опору судин. Цей факт є значущим, враховуючи, що еластичний та периферичний опір судин є одними з основних факторів, що визначають навантаження на серце [2].

Відомо, що збільшення експресії *HIF1A* призводить до активації генів, що забезпечують адаптацію клітин до гіпоксії і стимулюють ангіогенез (*EPO*, *VEGF*, *VEGFR-1* та інш.) [611, 632, 634]. Можливо саме тому, вплив цього поліморфізму на параметри гемодинаміки такий значний.

Поліморфізм гена *ACE* у стані відносного м'язового спокою впливає на параметри питомого периферичного опору судин ( $p=0,047$ ) та коефіцієнт Блумберга (непрямий показник скоротливості міокарда, що представляє собою відношення тривалості періоду вигнання (без протодиастолічного періоду) до тривалості періоду напруження) ( $p=0,027$ ). Після прийому дротаверина у осіб з різним генотипом за цим поліморфізмом відрізняються параметри вмісту рідини у грудній клітині ( $p=0,047$ ), індекс вмісту рідини ( $p=0,016$ ), тонуусу середніх та дрібних артерій ( $p=0,019$ ), коефіцієнту асиметрії ( $p=0,016$ ), реографічного систолічного індексу ( $p=0,04$ ), що характеризує сумарну величину кровонаповнення, базового імпедансу верхніх кінцівок ( $p=0,033$ ). У чоловіків з генотипом І/І спостерігалась тенденція до більш високого УО, ніж з генотипом



D/D (табл. 5.6.), але більш низького УІ, ХОК, що свідчить про економізацію функцій у цих осіб.

Таблиця 5.6.

**Параметри центральної та периферичної гемодинаміки у осіб з I/I та D/D-генотипами за геном ACE**

Показник	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
	I/I-генотип		D/D-генотип	
УО, мл	63,89±5,98	50,77±3,68	60,45±4,34	50,08±6,91
УІ	31,71±3,08	30,82±2,16	32,23±2,07	31,74±3,05
ХОК, л/хв	3,88±0,48	3,26±0,32	3,27±0,28	3,35±0,59
ЗПОС	1904,99±299,71	2065,75±212,55	2136,89±206,22	1993,66±355,99
ППОС, дин с м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	3905,25±660,92	3426,03±389,58	3937,62±298,00	3124,75±608,06
КПО	88,10±1,87	83,59±2,62	91,73±3,85	90,14±7,13
ТВАНК	1,10±0,14	0,99±0,07	0,78±0,04*	1,07±0,07
ТСДНК	0,52±0,03	0,61±0,02	0,53±0,03	0,49±0,06*

\*– вірогідно порівняння осіб з I/I та D/D-генотипами

У чоловіків генотип D/D призводить до більш високого загального та периферичного опору судин. Як у чоловіків, так і у жінок, генотип D/D сприяє вищому коефіцієнту периферичного опору (КПО), але нижчому тонуусу великих артерій нижніх кінцівок (ТВАНК) ( $p < 0,05$ ). Тонус середніх та дрібних артерій нижніх кінцівок (ТСДНК) вищий у жінок з I/I-генотипом ( $p < 0,05$ ). Наші результати підтверджуються висновками, отриманими в ході дослідження гемодинаміки спортсменів методом тетраполярої імпедансометрії російськими дослідниками [128]. Згідно з їх результатами поліморфізм гена ACE впливає на процеси адаптації ССС до фізичних навантажень, що виявляється в асоціації данного гена з показниками УО, ЧД, ЗПОС, індексом периферичної гемодинаміки

(ІІГ). У спортсменів з генотипом І/І за геном *ACE*, на відміну від спортсменів з генотипом D/D, вірогідно нищий загальний периферичний опір судин. Фізіологічний механізм впливу данного поліморфізму на стан гемодинаміки цілком зрозумілий, виходячи з того, що алель D сприяє підвищенню рівня експресії данного гена і синтезу більшої кількості ангіотензинперетворюючого ферменту. При зростанні його рівня збільшується кількість ангіотензину II типу. Дія ангіотензину II реалізується через специфічні ангіотензинові рецептори (AGTR). На теперішній час виокремлено 4 підтипи AGTR, але найбільше значення має AGTR1, через стимуляцію якого реалізується більшість як фізіологічних, так і патофізіологічних ефектів ангіотензину II. До них належать вазоконстрикція, стимуляція клітинного росту та проліферації, зниження ниркового кровотоку та ін. [697].

Таким чином, поліморфізм гена *ACE* здійснює вплив на периферичний опір судин (один з найважливіших факторів кровонаповнення судинного русла) та тонуусу судин. І/І-генотип сприяє більш низькому периферичному опору судин порівняно з генотипом D/D.

Поліморфізм гена *PPARG* у стані відносного м'язового спокою впливає на параметри хвилинного об'єму крові ( $p=0,048$ ), загального периферичного опору судин ( $p=0,016$ ), питомого периферичного опору судин ( $p=0,01$ ), базового імпедансу ( $p=0,036$ ), еластичності великих артерій ( $p=0,043$ ). Після прийому Но-шпи цей поліморфізм вірогідно впливає на ХОК ( $p=0,047$ ), ІВР ( $p=0,01$ ), БІ ( $p=0,036$ ), пульсовий об'єм кровообігу нижніх кінцівок ( $p=0,0025$ ), хвилинний об'єм кровообігу нижніх кінцівок ( $p=0,031$ ), БІ нижніх кінцівок ( $p=0,032$ ), тонуус середніх та дрібних артерій верхніх кінцівок ( $p=0,022$ ), показник тонуусу артерій верхніх кінцівок ( $p=0,042$ ).

У спортсменів з генотипом Pro/Pro за геном *PPARG*, як у чоловіків, так і у жінок, на відміну від спортсменів з генотипами Pro/Ala та Ala/Ala, вірогідно вищі показники УО, УІ, ХОК, ЧСС, СІ, показники роботи лівого шлуночка,

еластичності великих артерій, але нижчі показники ЗПОС та ППОС. Тобто даний поліморфізм зчиняє значний вплив на роботу серця (див. табл.3.48)

Таблиця 5.7.

**Параметри центральної гемодинаміки у осіб з Pro/Pro, Pro/Ala та Ala/Ala-генотипами**

Показник	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
	Pro/Pro-генотип		Pro/Ala-генотип, Ala/Ala-генотип	
УО, мл	68,22±3,79	55,79±2,5	54,46±4,41	46,10±4,45
УІ	35,50±2,25	32,94±2,14	29,80±2,41	28,55±1,98
ХОК, л/хв	4,16±0,18	3,53±0,17	3,04±0,30*	2,81±0,30*
ЗПОС	1619,54±78,11	1829,86±96,81	2388,06±215,04*	2386,18±222,52
ППОС, дин с м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	3177,15±231,28	2987,01±178,06	4379,42±421,94	3765,15±316,18
СІ	2,18±0,15	2,19±0,12	1,67±0,17*	1,73±0,18
Еластичність великих артерій	3,40±0,22	3,36±0,15	2,97±0,16	3,10±0,19

\*– вірогідно у порівнянні осіб з Pro/Pro та Pro/Ala + Ala/Ala-генотипами,  $p<0,05$

Крім багатьох доведених функцій білка PPAR $\gamma$ , а саме: участь у адипогенезі, ліпідному метаболізмі, реалізації дії інсуліну, – все частіше зустрічаються роботи, у яких досліджується вплив даного фактору на стан судинного русла. Одержані докази того, що PPAR $\gamma$  є частиною біологічних шляхів регуляції артеріального тиску. Встановлено, що активація PPAR $\gamma$  призводить до зниження артеріального тиску і може захищати судинне русло [641]. У осіб, які страждають на цукровий діабет II типу Pro12Ala поліморфізм гена асоційований з

гіпертензією [550]. Одним з ймовірних механізмів дії фактору PPAR $\gamma$  на судинне русло вважають його взаємодію з рецепторами ангіотензину. Так, активація PPAR $\gamma$  викликала зниження експресії гена AGT1[660]. Хоча PPAR $\gamma$  експресується у багатьох тканинах організму, високий рівень його експресії спостерігається у ендотелії судин, де він регулює експресію генів, що залучені в такі процеси, як клітинна адгезія, запалення, оксидативний стрес, а також вазоконстрикцію [296, 328, 535, 618]. Крім того, PPAR $\gamma$  експресується у гладеньких м'язах судин, що теж може пояснювати його значний вплив на показники гемодинаміки.

Цікаво відмітити, що до прийому препарату дротаверин було виявлено вплив поліморфізмів генів на 12 показників гемодинаміки, після прийому препарату кількість параметрів, асоційованих з поліморфізмами генів, зросла втричі (з 12 до 48). Очевидно, молекулярно-генетичні особливості зчиняють менший вплив на тонус гладких м'язів судин, ніж на пружно-еластичні властивості. Відомо, що базальний тонус судин визначається структурними і міогенними факторами. Структурна частина створюється жорсткою судинною «сумкою», утвореною колагеновими волокнами, яка визначає опір судин, якщо активність їх гладких м'язів повністю виключена. А на тонус гладких м'язів можуть здійснювати вплив фактори внутрішнього та навколишнього середовища, такі як механічні, гуморальні, нервові стимули. Таким чином, молекулярно-генетичні фактори впливають як на структурні, так і на міогенні чинники базального тону судин, але тонус, обумовлений структурними чинниками, є більш генетично детермінованим.

Відомо, що механізм дії дротаверина заснований на інгібуванні фосфодіестерази IV типу і стабілізації внутріклітинного рівня цАМФ, що перешкоджає входженню  $\text{Ca}^{++}$  в гладком'язові клітини і їх скороченню [1, 7, 8, 10, 11, 13].

Встановлено, що після прийому препарату в обох групах спостерігалось збільшення середніх величин тривалості серцевого циклу (ТСЦ), тривалості періода напруження (ТПН) і зниження індекса роботи лівого шлуночка (ІРЛШ),

об'ємної швидкості викиду крові (ОШВ), загального показника тонуусу артерій (ТА), показника тонуусу розподіляючих артерій (ТАР).

У контрольній групі, крім того, зростали кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку (КДТ), тривалість періоду вигнання (ТПВ), а у спортсменів зменшувалась потужність лівого шлуночка (N). Кластерний аналіз дозволив виявити, що у обох групах спостерігались особи, реакція на дротаверин у яких відрізнялась від загальної. У них спостерігалось збільшення ТСЦ, ударного та серцевого викидів, ОШВ, N, і зниження показників системного артеріального тиску. Їх частка серед спортсменів складала 26,7%, а в контрольній групі – 10%. Можна зробити заключення, що реакція центральної гемодинаміки на дротаверин у спортсменів виражена більш слабо, проте у них частіше спостерігаються її крайні варіанти.

Отримані результати перегукуються з результатами дослідження РЕГ у веслувальників на байдарках і каное у віці 15–16 років та у дорослих чоловіків, де спостерігалась тенденція до підвищення тонуусу магістральних судин мозку і зниження тонуусу магістральних судин гомілки з віком. Це свідчить про активацію з віком парасимпатичних впливів на тонуус судин, що забезпечують необхідну економізацію функцій. Характер судинних реакцій на навантаження у молодших вікових групах мав більш виразливу симпатичну спрямованість, ніж у старших [105].

Отримані результати розширюють уявлення про залежність показників функціонального стану спортсменів від комплексного впливу поліморфізмів генів та підтверджують літературні дані про те, що алельні варіанти генів *ACE* і *eNOS* асоційовані зі станом серцево-судинної системи.

Показники гемодинаміки у спортсменів, поряд із середовищними факторами, залежать від генетично детермінованих властивостей, що обумовлюються комплексом генів та їх поліморфізмами. Очевидно, що при відборі до тих видів спорту, де показники кровообігу мають вплив на спортивну

працездатність, та під час тренувального процесу слід враховувати дані особливості спортсменів.

## Висновки до розділу 5.

1. Аналіз отриманих результатів свідчить про вплив поліморфізмів генів на аеробні здібності у видах спорту з переважним розвитком витривалості. Одним з компонентів аеробної продуктивності є аеробна потужність; що характеризується величиною максимального споживання кисню і залежить від комплексу 6 поліморфізмів у комбінації з індивідуальними показниками (стать, кваліфікація, вид спорту). Дані фактори обумовлюють 71 % розсіювання величини  $\text{VO}_{2\text{max}}$ .

2. Встановлена асоціація поодиноких поліморфізмів на різні характеристики аеробних можливостей організму кваліфікованих спортсменів: I/D поліморфізм гена *ACE* асоційований з максимальною аеробною потужністю, T/C поліморфізм гена *eNOS* асоційований з ефективністю легеневої вентиляції для утилізації  $\text{O}_2$  з повітря, G/C поліморфізм гена *PPARA* асоційований з фізичною працездатністю на рівні порогу анаеробного обміну.

3. У наших дослідженнях методом УЗВ серця при дослідженні стану серця спортсменів, які спеціалізуються в легкоатлетичних стрибках, встановлено, що у спортсменів з D/D-генотипом показники серця в нормі, на відміну від осіб з I/I-генотипом. Вказаний факт може свідчити, що у спортсменів з I/I-генотипом адаптація до роботи швидко-силового характеру, на відміну від осіб з D/D-генотипом, відбувається неадекватно. Тобто, D/D-генотип сприяє адекватній адаптації до роботи швидко-силового характеру.

4. При дослідженні впливу поліморфізмів генів на параметри гемодинаміки спортсменів у стані відносного м'язового спокою було встановлено, що найбільшим впливом на показники гемодинаміки

характеризується поліморфізм гена *HIF1A*, поліморфізм гена *ACE* та *PPARG*. Найменший вплив виявили поліморфізми генів *PPARA*, *ACTN3*, *ELN*. Поліморфізм гена *HIF1A* вірогідно впливає на показники кровонаповнення та периферичного опору судин як еластичного, так і м'язового типу. С/С-генотип за геном *HIF1A* у стані відносного м'язового способу сприяє збільшенню кровотоку як в центральних, так і периферичних судинах, та зменшенню периферичного опору судин. *ACE* здійснює вплив на периферичний опір та тонус судин. І/І-генотип сприяє більш низькому периферичному опору судин порівняно з генотипом D/D. Генотип Pro/Pro за геном *PPARG* сприяє вищим показникам УО, УІ, ХОК, ЧСС, СІ, показникам роботи лівого шлуночка, еластичності великих артерій, але нижчим показникам ЗПОС та ППОС ( $p < 0,05$ ). Структурні чинники базального тону судин є більш генетично детермінованими, ніж міогенні.

Результати цього розділу представлені у публікаціях [67, 69, 70, 73, 74, 75, 77, 80, 81, 85, 87, 88, 90, 91, 103, 197, 338, 341, 342, 343].

## РОЗДІЛ 6

### РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ В СПОРТІ

Завдання створення концепції молекулярно-генетичної діагностики фізичної працездатності у спорті, а отже, системи поглядів, основної точки зору на предмет, вимагає обґрунтування використання молекулярно-генетичних маркерів на різних етапах спортивного відбору. У спортивній генетиці існують різні погляди на класифікацію маркерів. Одні автори називають їх «генетичними маркерами спортивних задатків» і поділяють їх за рівнем спадкової обумовленості [154, 189]. Інші називають «маркерами індивідуального розвитку людини» і класифікують за різними ознаками, виокремлюючи 6 груп: 1) серологічні; 2) морфологічні; 3) іридологічні; 4) функціональні; 5) хромосомні; 6) гормональні. Використовуються як фенотипічні, так і генетичні, якісні та кількісні маркери [179]. Нещодавня класифікація враховує результати останніх наукових досліджень і поділяє маркери на фенотипічні та генетичні [21], вважаючи фенотипічними маркерами – фенотипічні ознаки, що змінюються в тій чи іншій мірі під впливом середовища і проявляються повною мірою у різні періоди онтогенезу. До генетичних маркерів, за даною класифікацією, належать молекулярно-генетичні та цитогенетичні маркери. Під молекулярно-генетичними маркерами автори вважають **алелі** (одна з двох або більше альтернативних форм гена, кожна з яких характеризується унікальною послідовністю нуклеотидів), **генотипи** (комбінація гомологічних алелів), комбінація негомологічних алелів, комбінації генотипів, **гаплотипи** (комбінація алелів генів на одній хромосомі), **гаплогрупи** групи схожих гаплотипів в визначених локусах Y-хромосоми і мітохондріальної ДНК). З огляду на те, що до фенотипічних відносять такі маркери, як функціональну асиметрію (право- та ліворукість), серологічні маркери (еритроцитарні та сироваткові



системи крові), дерматогліфічні та ірідологічні маркери [179, 189 ]. Але ця класифікація не дозволяє вважати генетичними маркерами ряд ознак, які відповідають вимогам, що повинні бути притаманні генетичним маркерам, виокремлені Бубновим Ю.І. [42]. На нашу думку, ці фенотипічні маркери відрізняються за ступенем генетичної детермінованості, і головним критерієм класифікації повинен бути рівень ієрархії, а в кожному рівні слід виділяти кількісні та якісні маркери (тобто, відобразити ступінь спадковості ознаки). Тому вважаємо за доцільне, запропонувати наступну класифікацію маркерів спадковості (табл. 6.1). Об'єктом наших досліджень є молекулярно-генетичні маркери, тому, можливо, наша класифікація не відображає всіх фенотипічних маркерів.

Таблиця 6.1.

**Класифікація маркерів спадкової схильності до напруженої м'язової роботи**

Група маркерів	Генетичні (з високим рівнем генетичної детермінованості)		З більш низьким рівнем генетичної детермінованості
	Якісні маркери	Кількісні маркери	
Системні			Функціональна асиметрія, соматотип, тип темперамент, психологічні маркери, композиція м'язових волокон, функціональні показники КРС
Органні			Морфологічні, функціональні (ЖЄЛ)
Тканинні	Серологічні:(еритроцитарні та сироваткові системи)	Дерматогліфічні, ірідологічні	Гормональні, імунологічні, біохімічні
Клітинні	Цитогенетичні (статевий хроматин), геномні і хромосомні мутації		Кількість органел, концентрація білка
Молекулярно-генетичні	Алелі, генотипи гаплотипи, гаплогрупи	Кількість копій гена	Рівень метилування ДНК рівень експресії генів, довжина теломера

Ряд авторів відносить такі ознаки, як рівень експресії генів, метилування ДНК, до фенотипічних ознак [21]. Хоча за рівнем ієрархії вони належать до молекулярно-генетичних маркерів, але вони відрізняються від таких ознак, як генотип, алель меншим ступенем спадковості, залежністю від зовнішнього середовища і є кількісними показниками.

Інформація накопичена у попередніх дослідженнях, пов'язаних з успадкуванням тих чи інших морфофункціональних ознак, але найчастіше при первинному відборі не аналізують генеалогічне дерево.

При оцінці перспективності дитини в тому чи іншому виді спорту треба опиратися на аналіз фізіологічних процесів адаптації до фізичних навантажень у конкретному виді спорту, на фізичні якості, які обумовлюють успіх у даному виді спорту; тому для кожного виду спорту необхідно створювати свою систему оцінки спадкової схильності. Крім того, значущість критеріїв повинна змінюватися залежно від задач етапу багаторічного вдосконалення (табл. 6.2).

Якщо на первинному та попередньому етапах відбору інформація про молекулярно-генетичні маркери може мати вирішальне значення (схильність до занять спортом, вибір вузької спеціалізації), то на наступних етапах її важливість знижується, оскільки природні схильності є лише основою для прояву фізичних якостей. Фізичні здібності є інтегральним явищем, що формується під впливом тренувань та факторів навколишнього середовища. На цих етапах зростає важливість даних про індивідуальну відповідь організму на ті чи інші навантаження, для корекції педагогічного процесу, для прогнозування результатів, для відбору до змагань та у збірні команди.

Одним з важливих генетичних маркерів є теломери (кінцеві ділянки хромосом). Довжина теломер, що як правило скорочуються при реплікації ДНК, залежить від активності ферменту теломерази.

Таблиця 6.2.

**Використання молекулярно-генетичного аналізу на різних етапах спортивного відбору**

Етап відбору	Завдання	Вид інформації
Первинний	Встановлення схильності до занять спортом, вибір виду спорту.	Аналіз поліморфізмів генів (генетичні маркери основної групи); підрахунок сумарного балу.  Аналіз поліморфізмів, що кодують властивості нервової системи; аналіз поліморфізмів генів, що сприяють розвитку захворювань
Попередній	Вибір вузької спеціалізації, встановлення можливості до перенесення інтенсивних тренувальних та змагальних навантажень	Поліморфізми генів; рівень експресії генів на фізичні навантаження різного характеру. Епігенетичні фактори.
Проміжний	Встановлення схильності до перенесень максимальних навантажень	Рівень експресії генів на фізичні навантаження максимальної потужності (критичної)
Основний	Корекція педагогічного процесу. Підвищення ефективності фармкорекції	Поліморфізми генів, що сприяють утилізації ксенобіотиків.  Поліморфізми генів, що сприяють активному включенню в метаболізм фармакологічних препаратів
Заключний	Встановлення факторів підтримки високої спортивної працездатності. Вияв здібностей до збереження досягнутих результатів, схильності до спортивного довголіття	Встановлення рівня експресії генів, що кодують несприятливі фактори.  Довжина теломер та активність теломерази

Встановлено, що аеробні навантаження призводять до підвищення активності теломерази та попередження скорочення теломер у клітинах міокарда, ендотелія судин, лейкоцитах. Крім того, довжина теломер корелювала з рівнем МСК у спортсменів [551]. У деяких спортсменів спостерігаються надмірно короткі теломери, що супроводжується міопатичним синдромом і може свідчити про підвищену частоту ренегерації м'язів [316]. Тому активність теломерази розглядають як маркер фізіологічних резервів організму, а довжину теломер – як фактор, що обмежує кількість можливих поділів клітини. Вважається, що більш активна та тривала система подовження теломер у клітинах сприяє спортивному довголіттю.

Список поліморфізмів генів, що можуть бути проаналізовані на кожному з етапів відбору, може варіювати в залежності від виду спорту.

Оцінка схильності до занять різними видами спорту повинна завжди проводитися у комплексі педагогічних та біологічних досліджень.

**Алгоритм оцінки загальної спадкової схильності до високої фізичної працездатності у різних видах спорту на підставі аналізу поліморфізмів генів.** На підставі аналізу поширення частоти генотипів та алелів різних поліморфізмів різних генів у вибірках спортсменів, які займаються різними видами спорту, на підставі виділення сприятливих та несприятливих алелів для розвитку необхідних фізичних якостей та їх асоціації з рівнем різних функціональних показників, враховуючи внесок поліморфізмів у розвиток фенотипів нами було створено триетапну систему оцінки спадкової схильності до розвитку високої фізичної працездатності (рис.6.1.).

**Перший етап** полягає у визначення загальної спадкової схильності до трьох груп спорту, поділених згідно з характером механізмів енергетичного забезпечення м'язової діяльності та основними характеристиками виконання тренувальних та змагальних навантажень (характер, тривалість та інтенсивність виконання

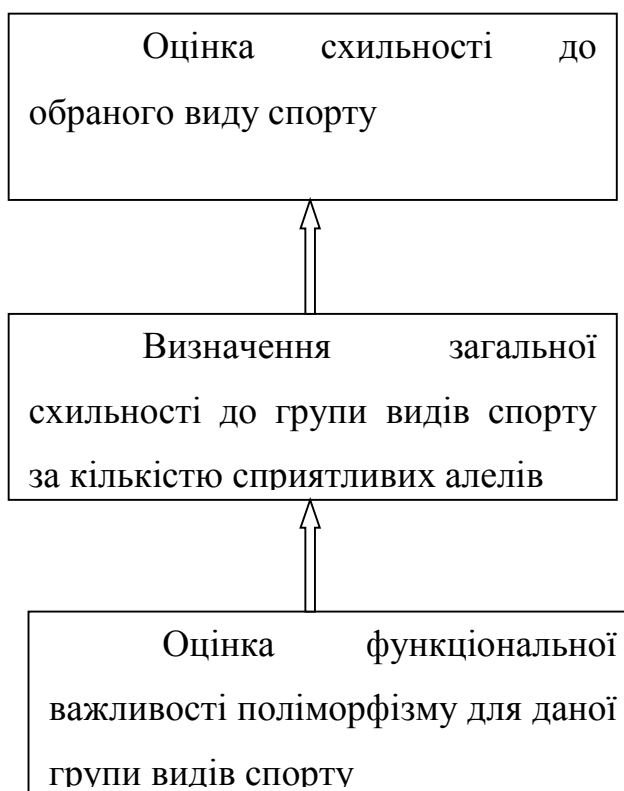


Рис. 6.1. Схема оцінки спадкової схильності до занять різними видами спорту

фізичних вправ). До першої групи ми віднесли види спорту з переважним проявом витривалості (академічне веслування, лижні гонки; біг на довгі та середні дистанції); до другої – види спорту з переважним проявом швидкості/ сили (вертикальні і горизонтальні легкоатлетичні стрибки, метання, біг на короткі дистанції), до третьої – види спорту з проявом змішаних якостей (витривалість, сила/ швидкість) (єдиноборства, художня гімнастика, вітрильний спорт). Бальна оцінка схильності до різних груп видів спорту представлена у табл. 6.3., 6.4., 6.5. Критерії оцінювання: функціональна значущість поліморфізму, наявність вірогідної відмінності у розподілі генотипів чи алелів за цим поліморфізмом. Функціональну значущість визначали на основі типу поліморфізму, його локалізації, впливу на активність білка та значення функції гена для фізіологічного забезпечення адаптації організму до даного виду м'язової діяльності (1 – низький вплив на фенотип; 2 – помірний вплив на фенотип; 3 – високий вплив на фенотип).

Другий етап ґрунтується на результатах функціональних досліджень та їх наступного математичного аналізу, на побудові регресійних моделей та враховує

Таблиця 6.3.

**Критерії бальної системи для оцінки спадкової схильності до видів спорту з переважним розвитком витривалості**

Ген	Поліморфізм	Тип поліморфізму	Локалізація	Функціональний ефект	Сприятливий алель	Бал	Наявність вірогідної відмінності у розподілі	Вплив на функціональні показники	Загальний бал 1 алеля
<i>ACE</i>	I/D	Інерційно-делеційний	16 інтрон	середн.	I	2	—	4	6
<i>HIF1A</i>	C <sup>1744</sup> →T	Місценс неконсерв.	12 екзон	висок	Pro	3	1	—	4
<i>PPARA</i>	G/C		7 інтрон	середн	G	2	—	1	3
<i>PPARG C1B</i>	Ala <sub>203</sub> →Pro	Місценс неконсерв.	екзон	середн	Pro	2	—	—	2
<i>ACTN</i>	R577X	Нонсенс	16 екзон	середн	R	2	—	—	2
<i>PPARG</i>	Pro <sub>12</sub> →Ala	Місценс неконсерв.	Екзон2	високий	Pro	3	1	1	5
<i>DRD2</i>	A <sub>1</sub> /A <sub>2</sub>		3'–некодуючий регіон	низький	A2	1	—	—	1
<i>MMP2</i>	C <sup>-1306</sup> →T		промотоp	високий	C	3	—	—	3
<i>ELN</i>	G <sup>1355</sup> →A	Місценс неконсерв.	екзон	середн	G	2	—	1	3
<i>eNOS</i>	T <sup>-786</sup> →C		промотоp	високий	T	3	—	4	6

внесок поліморфізмів у розвиток інформативних показників фізичної працездатності. Полягає у сумачі попередніх балів з додатковими балами (1 бал

за доведений вплив на 1 функціональний показник, встановлений у наших дослідженнях) (табл. 6.6.).

Наприклад, враховуючи, що І-алель I/D поліморфізму гена *ACE* асоційований з максимальною аеробною потужністю, носії I/I-генотипу отримують додатково 2 бали до сумарної схильності до занять видами спорту з переважним розвитком витривалості, а I/D-генотипу – 1 бал. І т.д.

Таблиця 6.4.

**Критерії бальної системи для оцінки спадкової схильності до швидкісно-силових видів спорту**

Ген	Поліморфізм	Тип поліморфізму	Локалізація	Функціональний ефект	Сприятливий алель	Бал	Наявність вірогідної відмінності у розподілі	Внесок у математичну модель	Загальний бал за 1 алель
<i>ACE</i>	I/D	Інерційно-делеційний	16 інтрон	Середн.	D	2	1	1	4
<i>HIF1A</i>	C <sup>1744</sup> → T	Місенс неконсерв.	12 екзон	Висок.	Ser	3	1	3	7
<i>PPARA</i>	G/C		7 інтрон	Середн.	C	2	–	3	5
<i>PPARG C1B</i>	Ala <sub>203</sub> → Pro	Місенс неконсерв.	екзон	Середн.	Pro	1	–	–	1
<i>ACTN</i>	R577X	Нонсенс	16 екзон	Висок.	R	3	–	2	5
<i>PPARG</i>	Pro <sub>12</sub> → Ala	Місенс неконсерв.	Екзон 2	Висок.	Ala	2	1	2	5
<i>DRD2</i>	A <sub>1</sub> /A <sub>2</sub>		3'– некодуючий регіон	Низьк.	A1	1	–	–	1
<i>MMP2</i>	C <sup>–1306</sup> T		промотор	Висок.	T	3	1	–	4
<i>ELN</i>	G <sup>1355</sup> → A	Місенс неконсерв.	екзон	Серед.	G	2	–	–	2
<i>eNOS</i>	T <sup>–786</sup> → C		промотор	Висок.	T	3	1	2	6

Таблиця 6.5.

**Критерії бальної системи для оцінки спадкової схильності до видів спорту з проявом змішаних якостей**

Ген	Поліморфізм	Тип поліморфізму	Локалізація	Функціональний ефект	Сприятливий алель	Бал	Наявність вірогідної відмінності у розподілі	Внесок у математичну модель	Загальний бал за 1 алель
<i>ACE</i>	I/D	Інерційно-делеційний	16 інтрон	Середн.	D	2	–	1	3
<i>HIF1A</i>	C <sup>1744</sup> → T	Місенс неконсерв.	12 екзон	Висок.	Ser	3	–	–	3
<i>PPARA</i>	G/C		7 інтрон	Середн.	G	2	–	1	3
<i>PPARG C1B</i>	Ala <sub>203</sub> → Pro	Місенс неконсерв.	екзон	Середн.	Pro	2	–	–	2
<i>ACTN</i>	R577X	Нонсенс	16 екзон	Висок.	R	3	–	1	4
<i>PPARG</i>	Pro <sub>12</sub> → Ala	Місенс неконсерв.	Екзон 2	Висок.	Ala	2	1	–	3
<i>DRD2</i>	A <sub>1</sub> /A <sub>2</sub>		3'–некодуючий регіон	Середн.	A1	2	–	–	2
<i>MMP2</i>	C <sup>-1306</sup> T		промотор	Висок.	T	3	–	–	3
<i>ELN</i>	G <sup>1355</sup> → A	Місенс неконсерв.	екзон	Серед.	G	2	–	–	2
<i>eNOS</i>	T <sup>786</sup> → C		промотор	Висок.	C	3	1	6	10

Оцінка схильності до видів спорту з переважним розвитком витривалості:

особи з кількістю балів від 0 до 24 – низька схильність, від 25 до 46 – помірна схильність, від 47 до 70 – висока схильність.



Таблиця 6.6.

**Бальна система оцінки загальної спадкової схильності до видів спорту  
(оціночна таблиця)**

Ген поліморфізм	Генотип	Види спорту з розвитком витривалості		Швидкісно-силові види спорту		Види спорту із проявом змішаних якостей	
<i>eNOS</i>	T/T	12		12		0	
	T/C	6		6		10	
	C/C	0		0		20	
<i>ACE</i>	I/I	12		0		0	
	I/D	6		4		3	
	D/D	0		8		6	
<i>ACTN3</i>	R/R	4		10		8	
	R/X	2		5		4	
	X/X	0		0		0	
<i>HIF3A</i>	Pro/Pro	8		0		6	
	Pro/Ser	4		7		3	
	Ser/Ser	0		14		0	
<i>PPARG</i>	Pro/Pro	10		0		0	
	Pro/Ala	5		5		3	
	Ala/Ala	0		10		6	
<i>PPARA</i>	G/G	6		0		6	
	G/C	3		5		3	
	C/C	0		10		0	
<i>ELN</i>	A/A	6		0		0	
	A/G	3		2		2	
	G/G	0		4		4	
<i>MMP2</i>	C/C	6		0		0	
	C/T	3		4		3	
	T/T	0		8		6	
<i>PPARGC1B</i>	Ala/Ala	0		0		6	
	Ala/Pro	2		1		3	
	Pro/Pro	4		2		0	
<i>DRD2</i>	A2/A2	2		0		0	
	A2/A1	1		1		2	
	A1/A1	0		2		4	
Сумарні	Max/min	70	0	80	0	70	0

Оцінка схильності до швидкісно-силових видів спорту: від 0 до 25 – низька схильність, від 26 до 62 – помірна схильність, від 63 до 80 – висока схильність до швидкісно-силових видів спорту.

Оцінка схильності до видів спорту з зі проявом змішаних якостей: особи з кількістю балів від 0 до 24 – низька схильність, від 25 до 46 – помірна схильність, від 47 до 70 – висока схильність

**Третій етап**, що ґрунтується на особливостях спеціальної працездатності обраного виду спорту, визначає схильність до досягнення високої спортивної результативності у конкретному виді спорту (табл.6.7.).

Таблиця 6.7.

**Значення поліморфізмів генів при визначенні спадкової схильності до обраного виду спорту**

Ген	Академічне веслування	Лижні гонки	Стрибкові види легкої атлетики	Метан ня	Біг на короткі дистанції	Єдин обор ства	Вітрил ьний спорт
<i>eNOS</i>	0	+	+	+	+	+	0
<i>ACE</i>	0	+	0	0	0	+	0
<i>ACTN3</i>	0	+	+	+	0	0	0
<i>HIF3A</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>PPARG</i>	0	+	–	0	+	0	0
<i>PPARA</i>	0	–	–	+	0	0	0
<i>PPARG</i> <i>C1B</i>	+	+	0	0	0	0	0
<i>ELN</i>	+	0	0	0	0	0	0
<i>MMP2</i>	0	0	+	+	+	0	0
<i>DRD2</i>	0	0	0	0	0	+	0

Загальний алгоритм підрахунку спадкової схильності: загальний бал схильності = бал першого етапу + бал другого етапу + або (–) бал функціональної значущості поліморфізму, розподіл алельних варіантів якого вірогідно відрізняється у висококваліфікованих спортсменів даного виду спорту. Знак «–» означає, що для даної групи сприятливим є протилежний алель даного поліморфізму.

Під низькою схильністю до розвитку високої фізичної працездатності у розглянутих видах спорту мається на увазі, що в даній групі видів спорту індивідуум має низькі шанси стати кваліфікованим спортсменом через присутність несприятливих алелів різних генів. Під помірною схильністю до розвитку високої фізичної працездатності у обраному виді спорту мається на увазі, що існує ймовірність досягнення високих спортивних результатів в даній групі видів спорту. Під високою схильністю до розвитку високої фізичної працездатності у обраному виді спорту мається на увазі, що є велика ймовірність досягнення високих спортивних результатів у даному виді спорту. Дану градацію можна зробити більш точною і різноманітною при проведенні дослідження більшої кількості поліморфізмів. Окрім цифрового узагальнюючого виразу молекулярна-генетична діагностика дозволяє прогнозувати розвиток окремих фенотипів (сильно детермінованих фізичних якостей (сили, швидкості тощо), ймовірність розвитку захворювань, паталогічних та передпатологічних станів.

Запропонований нами метод визначення спадкової схильності слід використовувати у комплексі з педагогічними та іншими методами, які використовуються у процесі відбору спортсменів.

До переваг створеної нами системи належать:

- одноразове проведення забору ДНК і використання цієї інформації протягом усього часу підготовки спортсмену та всього життя;
- неінвазивність методу дослідження;
- можливість оновлення та розширення методу після отримання нових наукових даних (відкриття нових значущих поліморфізмів);

- дає інформацію про сильні та слабкі сторони організму.

Точність методу залежить від потужностей та модернізації наукового обладнання, від кількості проаналізованих поліморфізмів генів та їх функціонального значення.

Результати цього розділу представлені у публікації [21, 79].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз результатів досліджень у галузі молекулярної генетики дозволяє виокремити основні тенденції та проблеми використання молекулярно-генетичних маркерів у сфері фізичного виховання та спорту.

Початок 21 століття демонструє стабільність зусиль науковців, бізнесменів та урядів країн, спрямованих на створення персоналізованої медицини. Існують декілька стратегій, що сприятимуть просуванню спортивної науки та використанню фізичних вправ у комплексі персоналізованої медицини. До них належать: оцінка відповіді на тренування (як індивідуальної так і групової), ідентифікація причин варіабельності відповідей на тренування, оптимізація фізичних вправ для досягнення максимальних переваг та мінімізації перешкод, оцінка ефективності використання вправ у різних популяціях, збільшення клінічної вірогідності популяційних досліджень та результатів фізичних тестувань [293]

Не зважаючи на знання про типову відповідь організму на фізичні навантаження та шляхи адаптації до них, багато помилок виникає через оцінку багатьох процесів шляхом встановлення середніх величин [601]. Дуже рідко справджуються прогнози розвитку фізичних якостей, що ґрунтуються на орієнтації на середньостатистичні показники. Відповідь організму на фізичні навантаження широко відрізняється у індивідуумів. Прикладом можуть бути широко вивчені відповіді організму на тривалі аеробні фізичні навантаження, що виявлялися у змінах максимального споживання кисню, у рівні холестеролу та глюкози [277, 279]. Індивідуальна варіабельність у відповіді чи адаптації до фізичних вправ – це нормальне явище, і використання середніх показників сприяє неповноцінному опису змін. Більше того, така варіабельність є загальною для

майже всіх фізичних якостей, фенотипів та рис. Для будь-якого фенотипу спостерігається широкий діапазон значень у популяції. Більшість значень лежить у вузькому діапазоні, що оточує середнє значення, а частина – у діапазоні стандартного відхилення. Джерелами такої варіабельності можуть бути три причини: експериментальні помилки, фактори навколишнього середовища і генетичні фактори.

Наукові роботи в області генетики м'язової діяльності проводяться у кількох напрямках: «генетика і рухова поведінка, непереносимість (intolerance) фізичних навантажень», «вплив генетичних особливостей на м'язову силу», «взаємозв'язок генетики і аеробної працездатності спортсменів», «генетика, маса тіла, ожиріння», «генетика і метаболізм (глюкози і інсуліну, ліпідів)», «генетика і особливості гемодинаміки» [556].

Щорічні огляди, що аналізують дослідження, які стосуються генетики м'язової діяльності (у англomовному варіанті «exercise genomics»), публікуються у журналі *Medicine and Science in Sports and Exercise* [287, 582 ].

Кількість генів, які претендують на звання генів, що посилюють спортивну працездатність та на використання у спорті, зростає щороку. Вчені вважають, що існує кілька варіантів використання генів у майбутньому: 1) змагання будуть продовжуватися, як демонстрація можливостей спортсменів, які народилися з генетичними перевагами; 2) інший варіант – використання методів врівноваження можливостей, надання переваг спортсменам, які не мають сприятливих генів; 3) дозволити спортсменам, які не мають генних переваг, якщо це буде безпечно, використовувати генну терапію. На сьогоднішній день офіційна боротьба з використанням генетичної інформації та генної модифікації чітко прослідковується, але деякі автори вважають, що рано чи пізно генетична модифікація буде звичайним явищем [353].

Відмінності та протиріччя у розподілі генотипів та алельних варіантів у групах спортсменів різних видів, які встановлені нами та в роботах інших дослідників, можна пояснити тим, що в дослідженнях цієї вузької галузі науки для

поділу спортсменів на групи за кваліфікацією використовують кілька різних класифікацій. Так, у англomовній літературі при визначенні статусу спортсмена зустрічаються терміни «елітні спортсмени», «професіональні спортсмени» [389, 486, 487]. На пострадянському просторі використовується спортивна класифікація, розроблена у Радянському Союзі (Единая Всесоюзная спортивная классификация), що ґрунтується на програмно-нормативних документах, що регламентують норми для присвоєння спортивних звань і розрядів, умов і порядку виконання встановлених нормативів. Ряд авторів намагається узгодити обидві класифікації, пропонуючи власну [344]. Пропонується наступний поділ: 1) елітні спортсмени високого рівня (включаються переможці чемпіонатів світу, кубків світу, та ігор Олімпіад); 2) елітні спортсмени (срібні та бронзові медалісти чемпіонатів світу, кубків світу, ігор Олімпіад та переможці континентальних змагань); 3) субелітні (кваліфіковані спортсмени, учасники змагань міжнародного рівня); 4) кваліфіковані спортсмени (учасники змагань національного рівня з досвідом занять не менше 4-х років у обраному виді спорту). Деякі автори вважають таку класифікацію застарілою, тому що вона не враховує особливий статус спортсменів ультраекстремальних видів спорту (таких як триатлон), що стають популярними у світі [549]. Крім того, неоднозначним є питання класифікації видів спорту. У роботах різних дослідників одні й ті ж види спорту відносять до різних груп. Зокрема, академічне веслування за характеристиками основних шляхів ресинтезу енергії під час змагальних вправ відносять до видів з переважним розвитком витривалості, тоді як ряд авторів розглядають його як вид спорту, в якому основні вимоги ставляться до силових здібностей [238].

Аналіз літературних джерел дозволив зробити висновок про необхідність включення в комплекс маркерів поліморфізмів з плейотропним ефектом, з широким ефектом дії. Наприклад, важливий вплив поліморфізму гена *eNOS* пов'язаний з різноманітністю функцій NO. Як відомо, ці молекули функціонують у трьох групах клітин: ендотеліальних (під впливом NO відбувається розслаблення ендотелія), нейронах (NO бере участь в передачі сигналу між

нейронами), в клітинах імунної системи (бере участь в клітинно-опосередкованій імунній відповіді). Важливим маркером з плеiotропним ефектом є поліморфізм гена *ACE*. Узагальнений вплив поліморфізмів генів на фізичну працездатність представлено на рис.7.1., 7.2.

Крім того, інформативна значущість деяких маркерів зростає при їх сукупному аналізі. Зокрема, інформативність поліморфізму гену *ACE* зростає при поєднаному аналізі з *UCP2*, *UCP3* [334].

Значущі поліморфізми у будь-яких генах включені у процеси адаптації організму до фізичних навантажень і, безумовно, можуть вплинути на потенціал індивідуума. Можна припустити, що чим більше сигнальних шляхів і, відповідно, систем полігенів залучено у певну м'язову діяльність або деяку ознаку, що є важливою для спорту (наприклад, довжина тіла у баскетболі), тим більше поліморфізмів генів визначають індивідуальні відмінності у ступені розвитку фенотипу. У зв'язку з цим стає очевидним, що чим більше успадковується якась ознака, тим менше генів (і поліморфізмів) її визначають. Відповідно, такі фенотипи з високим ступенем успадкування, як вибухова сила, склад м'язових волокон, повздовжні розміри тіла, гнучкість та інше детерміновані обмеженою кількістю генів та їх поліморфізмів, і навпаки, маса тіла, аеробна витривалість, спритність та інші фенотипи, що легко змінюються під впливом зовнішніх стимулів (з найменшим ступенем успадкування і високим ступенем тренуваності), обумовлені взаємодією великої кількості генів та їх варіацій. Різний прогрес у виявленні алелів витривалості (більша кількість) і алелів швидкості/сили (обмежена кількість) деякою мірою відображає цей феномен [3]. Крім того, чим більше генів контролюють процес адаптації, тим менша інформаційна цінність маркерів. Саме цим пояснюється той факт, що при секвенуванні повного геному спортсменів, які спеціалізуються у видах з переважним розвитком витривалості, не було встановлено специфічного генетичного профайлу [576].

У роботі проведено дослідження частоти поліморфізмів генів, що сприяють адаптації до м'язової діяльності серед спортсменів. Серед них 11 поліморфізмів



генів, а саме: T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотору гена *eNOS*, G<sup>894</sup>→T поліморфізму 7-го екзону гена *eNOS*, I/D поліморфізму гена *ACE*, C<sup>1744</sup>→T поліморфізму 12 екзону гена *HIF1A*, Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG*, G<sup>2528</sup>→C поліморфізму 7-го інтрона гена *PPARA*, Ala<sub>203</sub>→Pro поліморфізму гена *PPARGC1B*, G<sup>1355</sup>→A (Gly<sub>422</sub>→Ser) поліморфізму гена *ELN*, C<sup>-1306</sup>→T поліморфізму промотору гена *MMP2*, A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> поліморфізму гена *DRD2*, R/X поліморфізму гена *ACTN3*.

Хоча аналогічні дослідження проводились серед спортсменів у інших популяціях [7, 13, 53, 385], але в нашій роботі вперше до цього переліку включені T<sup>-786</sup>→C поліморфізм промотору гена *eNOS*, G<sup>894</sup>→T поліморфізм 7-го екзону гена *eNOS*, G<sup>1355</sup>→A поліморфізм гену *ELN*, C<sup>-1306</sup>→T поліморфізм промотору гена *MMP2*, A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> поліморфізм гена *DRD2*. Тому наша робота розширяє перелік поліморфізмів генів, які можуть використовуватися у якості генетичних маркерів фізичної працездатності.

Частота генотипів та алелів вказаних поліморфізмів відрізняється від частоти у інших популяціях, що можна пояснити тим, що генетичні особливості індивідуума значною мірою визначаються належністю до певного географічного регіону, етнічної групи, популяції. Відомо, що на частку між популяційних відмінностей у глобальному масштабі припадає 10 – 15 % генетичної різноманітності людини. Закономірності проявляються і у менших масштабах (для континентальних і субконтинентальних груп популяцій). Сила біологічного ефекту генетичного маркера (поліморфізму) визначається етно- або популяційно-специфічними факторами як генетичної, так і негенетичної природи (гаплотипи, взаємодія ген-ген та ген-середовище) [193]. Чим більш гомогенною є популяція за ознакою, яку вивчають, тим менш перспективним є відбір за цим маркером. Крім того, чим на більш ранній стадії онтогенезу виявляється ген, тим більш вираженим є його плейотропний ефект, тобто його вплив на множину ознак. Тому підходи до вивчення поліморфізмів, їх функціонального значення та поширення у популяціях мають свої особливості і вимагають дослідження частоти алельних варіантів генів у кожній популяції.

У нашій роботі встановлено, що аеробна потужність, яка характеризується величиною максимального споживання кисню, залежить від комплексу шістьох поліморфізмів у комбінації з індивідуальними показниками (стать, кваліфікація, вид спорту), які зумовлюють 71 % розсіювання величини  $\text{VO}_2\text{max}$  (максимального споживання  $\text{O}_2$ ). У літературі зустрічаються дослідження ролі комплексу поліморфізмів генів у процесах адаптації організму до інтенсивних фізичних навантажень та розвитку фізичної працездатності. Ряд авторів пропонують модель з 11 поліморфізмів, що пояснює 23% відмінностей у прирості  $\text{VO}_2\text{max}$  у волонтерів під впливом тренувань на витривалість [670]. Але, крім поліморфізмів, автор використовує оцінку експресії у стані спокою 30 генів, які він називає предикторами, тобто генами, що можуть дати інформацію про передбачувану реакцію організму на фізичні навантаження. У дослідженнях за програмою «Heritage Family Study» виявлено, що 39 поліморфізмів мають асоціацію з приростом  $\text{VO}_2\text{max}$ , з них 21 поліморфізм обумовлює 49 % варіативності максимального споживання кисню у відповідь на тренувальний процес [274]. У осіб, які мали 9 сприятливих алелів цих поліморфізмів,  $\text{VO}_2\text{max}$  покращився на  $221 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ , а у осіб, які мали більше 19 сприятливих алелів, приріст максимального споживання кисню складав у середньому  $604 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ . За даними російських дослідників, сумарний внесок сприятливих алелів 10 поліморфізмів складав 21% фенотипічної дисперсії максимального споживання кисню у спортсменів, які спеціалізуються у академічному веслуванні [14]. Дослідження за програмою HERITAGE, що було присвячене вивченню відповіді на тренувальну програму з навантаженнями субмаксимальної потужності ( $60\% \text{ VO}_2$ ), дозволило створити модель, що включала 13 SNPs та гаплотипів, які сумарно пояснювали 20% фенотипічної дисперсії  $\Delta \text{VO}_{260}$  [587]. Наші результати не суперечать результатам, отриманим при дослідженні інших популяцій, але вимагають розширення переліку поліморфізмів.

У нашій роботі вперше визначено роль  $\text{T}^{-786} \rightarrow \text{C}$  поліморфізму промотору гена eNOS в механізмах адаптації людини до м'язової діяльності, описана його

інформативність як маркера спадкової схильності до розвитку різних фізичних якостей та використано його в комплексній оцінці схильності до занять спортом. Нами встановлено, що Т-алель  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізму промотору гена *eNOS* є маркером схильності до розвитку високої фізичної працездатності у швидко-силових видах спорту. У той же час іспанськими дослідниками було встановлено, що Т-алель корелює з показниками з деякими показниками аеробних можливостей, а саме:  $VO_{peak}$  та об'ємом форсованого видиху за 1 сек [724].

Поліморфізми вказаного гену вже потрапляли в поле зору фахівців зі спортивної генетики, але найчастіше у спортсменів досліджується частота 4-го інтрону (4b/4a). Встановлено, що b-алель асоційований зі статусом елітних спортсменів у видах спорту з переважним проявом витривалості [714].

Велика різноманітність функцій NO частково пов'язана з його впливом на процес фосфорилування білків під дією кіназ. Зокрема, NO реагує з SH (тіоловими) групами білків, а також з білками, що містять іони металів. Тому точками прикладення NO є білки іонних каналів, ферменти, поверхневі рецептори і фактори транскрипції – всі білки, до складу аллостеричних або активних центрів яких входять або іони металів, або тілові групи [201].

Важлива роль оксиду азоту у забезпеченні довготривалої адаптації організму до фізичних навантажень значного обсягу й інтенсивності доведена багатьма дослідженнями [260, 267, 496, 507, 696, 711]. Відомо, для у осіб, які систематично виконують м'язову роботу, характерний більш високий рівень синтезу оксиду азоту [40].

Багато робіт досліджують ефект механічної стимуляції ендотелію під час гемодинамічних стресів, в тому числі і під час навантаження [241, 455, 658, 696]. Основна частина досліджень стосується застосування фізичних вправ хворими на серцево-судинні захворювання, оскільки більшість дослідників вважають, що виникнення ендотеліальної дисфункції – це результат зменшення продукції NO. Як правило для дослідження впливу фізичних вправ у цих випадках

використовують дозовані навантаження субмаксимальної потужності [120, 354, 696].

Встановлено, що основна роль у забезпеченні поточних адаптивних можливостей серцево-судинної системи організму належить ендотеліальній ізоформі NOS [41]. Систематичні фізичні вправи викликають підвищення генної експресії *eNOS* в клітинах ендотелію аорти, лівому шлуночку та нирках [241, 455, 395, 696].

Фізичні вправи зменшують віковий вплив, збільшуючи експресію *eNOS* та синтез білка [658]. При цьому спостерігалися статеві відмінності як у співвідношенні шляхів утворення оксиду азоту, так і у вмісті *eNOS* у ендотеліальних клітинах осіб жіночої та чоловічої статі [41].

Інтенсивні фізичні вправи супроводжуються розвитком гіпоксії, яка також чинить зміни в експресії *eNOS*. Але через різні методичні підходи до моделювання гіпоксії було встановлено асоціацію гіпоксії як з підвищеною, так і пониженою регуляцією експресії *eNOS* [672, 468, 256, 418]. Разом результати цих досліджень свідчать про регіональну варіабельність експресії *eNOS* під впливом системної гіпоксії, яка підтверджує реакції системного характеру [525], та про видоспецифічні реакції.

У нашій роботі вперше вивчено зміни експресії гена *eNOS* при м'язовій діяльності у кваліфікованих спортсменів. Встановлено, що фізичні навантаження призводять до збільшення рівня експресії гена *eNOS* та NO-синтазної активності у тромбоцитах та їх зменшення у моноцитах крові кваліфікованих спортсменів. Хоча зростання експресії *eNOS* під впливом фізичних вправ багаторазово демонструвалися як в експериментах на тваринах, так і спостерігалися у людей, але деякі дослідження вказують на відсутність ефекту впливу вправ на експресію *eNOS* у практично здорових осіб [394]. Багато факторів можуть вносити пояснення у ці протиріччя. Найважливішими серед них можуть бути: час який пройшов після тренування, у який відбувається вимірювання; стан тренуваності чи фізичної активності обстежуваних, носійство різних алелів поліморфізмів гена

*eNOS*. Так, за даними літератури, підвищення експресії *eNOS* в аорті та міокарді мишей після 9 тижневого тренування не спостерігалось, тоді як після 3-х тижневого тренування експресія зростала значно [375]. Очевидно, підвищення експресії *eNOS*, викликане фізичними тренуваннями, носить короткочасний характер. З іншого боку, рівень експресії може залежити від інтенсивності та тривалості навантаження. Фізичні тренування різної інтенсивності (помірної та надмірної) викликали різний за характером вплив на показники оксидативного та нітрозативного стресу. Хоча обидва режими тренувань у щурів призводили до активності конститутивних NO-синтаз (*eNOS* та *iNOS*), надмірні тренування викликають надмірну оксигенацію мітохондрій і надпродукцію нітрит- і нітрат-аніонів [64].

Ряд даних свідчить про те, що у мишей, які в нормі активно рухаються, фізичні тренування викликають мінімальну відповідь зі сторони експресії *eNOS*. Низька інтенсивність фізичної активності може бути достатньою для підтримки нормальної ендотеліальної функції у молодих здорових осіб [656]. Отже, *eNOS* бере участь у процесі адаптації серцево-судинної системи до фізичних навантажень, але у адаптованих осіб її рівень не підвищується. Очевидно, що підвищена потреба у NO пов'язана з його модулюючим ефектом на споживання вуглеводів [283, 496, 711] та кисню [5], а також його впливом на базальний мітохондріальний біогенез у кістяковій м'язовій тканині [496, 691].

Фізична працездатність залежить від адекватної адаптації організму до гіпоксії навантаження. Одним з вирішальних факторів цього процесу є фактор, що індукується гіпоксією (HIF). Цей білок є регулятором транскрипції багатьох генів-мішеней, що кодують білки, залучені до процесу адаптації до гіпоксії [502, 490]. Активуючись, в умовах відсутності кисню, HIF $\alpha$  забезпечує адекватні адаптаційні реакції на гіпоксію, регулюючи еритропоез, ангіогенез, енергетичний метаболізм та інші важливі процеси [632]. Існують декілька ізоформ HIF $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$ , HIF3 $\alpha$ ). Нещодавно були отримані нові дані про антагоністичний ефект різних

ізоформ HIF, зокрема встановлено, що деякі сплайс-варіанти HIF3 $\alpha$  можуть перешкоджати транскрипції генів-мішеней білків HIF1 $\alpha$  і HIF2 $\alpha$  [661].

Визначення ролі різних генетичних факторів у регуляції роботи кістякових м'язів дозволяють здійснити різноманітні методи генної інженерії та функціональної геноміки. Найбільш вживаними з них є нокаут гена або делеція [502, 253, 638], використання химерних генних конструкцій [254, 402], плазмідних конструкцій [432], RNA-інтерференції (siRNA-індукований сайленсинг) [469]. Ми використали у роботі метод RNA-інтерференції, що припускає повне виключення гена, що залучений до того чи іншого механізму адаптації до фізичних вправ. Нами встановлено, що РНК-приглушення гену *HIF-3 $\alpha$*  у щурів викликає підвищення загальної витривалості, що виявляється у збільшенні часу виконання фізичного навантаження.

Погляди більшості дослідників збігаються на тому, що різні сплайсингові варіанти HIF-3 $\alpha$  (їх за даними останніх досліджень налічується 10 [584]) виконують домінант-негативну функцію щодо HIF-1 $\alpha$ . В умовах недостатності HIF-1 $\beta$ , HIF-3 $\alpha$  приєднуються до субодиниці HIF-1 $\alpha$  і утворюють димер, що не здатний зв'язуватися з гіпоксія-респонсивним елементом (HRE) генів-мішеней, і таким чином, знижують рівень експресії цих генів. Відсутність CTAD і NTAD доменів у деяких варіантів (HIF3 $\alpha$ 4) знижує трансактиваційний потенціал HIF-3 $\alpha$ . Вони протидіють транскрипційній активності HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$ , але не викликають специфічної транскрипційної відповіді [414]. Але існують дослідження, що свідчать про те, що деякі довгі ланцюги, синтез яких стимулюється гіпоксією, підвищують експресію певних генів-мішеней, таких як ген еритропоетина, GLUT1 та ANGPTL4 (angiopoietin-like 4). Очевидно тому застосування siRNA-індукованого приглушення гена *HIF3 $\alpha$*  призводить до зростання фізичної працездатності у щурів і свідчить про негативний ефект активації цього гена для розвитку адаптації до гіпоксії навантаження.

Поєднання аеробного тренування та siRNA-індукованого приглушення гена *HIF3 $\alpha$*  викликає більш низький приріст кількості мітохондрій порівняно з

ефектом поодинокого аеробного тренування та порушення структурної цілісності м'язових волокон. Раніше були отримані докази того, що HIF-1 $\alpha$  придушує мітохондріальний біогенез у нормальних умовах [475]. Вилучення HIF-1 $\alpha$  викликає у кістякових м'язах мишей ефект, подібний тренуванню на витривалість [503]. Оскільки siRNA-інтерференція гена *HIF3 $\alpha$*  призводить до HIF-1 індукованої експресії генів-мішеней, тому зрозумілим є вплив інтерференції на MX. Доведено, що фізичні вправи на розвиток витривалості можуть збільшувати об'ємну щільність MX на 40 %, особливо за рахунок міжміофібрилярних MX [421, 489]. У нашій роботі значне збільшення об'ємної щільності MX спостерігалось тільки в ЕГ1. У литковому м'язі тварин ЕГ2 відбулось навіть зменшення цього показника. У першу чергу збільшення об'ємної щільності відбувається за рахунок MX гіпертрофії. В ЕГ1, збільшилась як об'ємна, так і кількісна щільність, тоді як в ЕГ2 кількісна щільність в m. Gastrocnemius змінилась не значно, а в m. Soleus навіть зменшилась. Добре відомо, що об'ємна швидкість MX [489] корелює з кількістю швидкоскоротливих волокон, тому у m. Gastrocnemius відбулися більш помітні кількісні та якісні зміни MX в обох групах. Таким чином, використання siRNA-індукованого приглушення гена *HIF3 $\alpha$*  сприяє погіршенню мітохондріального біогенезу через активацію HIF-1 $\alpha$ .

Дослідження закономірностей функціонування організму спортсменів в умовах інтенсивних фізичних навантажень, розкриття молекулярно-генетичних механізмів адаптації за умов інтенсивних фізичних навантажень та впливу фізичних навантажень на розвиток фізичної працездатності, яким присвячене дане дослідження, мають широке прикладне значення, дозволяють отримати теоретичне підґрунтя для створення системи молекулярно-генетичної діагностики в спорті.

У нашій роботі було створено технологію та алгоритм молекулярно-генетичної діагностики фізичної працездатності у спорті, що ґрунтується на аналізі поліморфізмів генів. Схожу до нашої методику визначення схильності до занять спортом запропоновано росіянами [14]. Залежно від носійства алелів та генотипів, що сприяють руховій діяльності, у обстежуваних визначають кілька типів

схильності до розвитку і прояву фізичних якостей: дуже низька схильність, низька схильність, схильність нижче середнього, помірна схильність, схильність вище за середній, висока схильність, виразна схильність, яскраво виразна схильність. Недоліком цієї системи оцінювання є невраховування генетичної специфіки виду спорту. До уваги беруть лише маркери швидкості/сили. Крім того, автори при визначенні вагомості маркеру враховують кількість публікацій, у яких зображено результати його досліджень, що є суб'єктивною ознакою. Інформативність та точність системи оцінювання залежить від вибору генетичних маркерів та від кількості проаналізованих поліморфізмів. Чим більше поліморфізмів включено до системи, тий більша ймовірність точності прогнозу.

Ефективність спортивної підготовки і результативність виступів спортсменів великою мірою залежить від процесу відбору. Однією з найважливіших умов ефективного відбору є знання та усвідомлення вимог конкретного виду спорту. Прогнозування спортивних здібностей можна здійснювати тільки стосовно обраного виду спорту або в групі видів спорту, що мають спільні риси механізмів енергозабезпечення, виходячи з положень, характерних для системи відбору. При цьому, перш за все, слід звертати увагу на ті ознаки, які є стабільними або мало змінними і обумовлюють успішність у майбутній спортивній діяльності.

У спортивній практиці виробилися певні уявлення про морфотип спортсмена, показники спеціальної підготовленості та темпи їх зростання. Критеріями, на підставі яких, за звичай, формують судження про спортивну обдарованість дитини, є дані про зріст, масу тіла, тіло будову, рухові здібності. Найчастіше саме їх використовують у практиці спортивного відбору, хоча найбільш ефективним є відбір за комплексом критеріїв педагогічного, медико-біологічного, психологічного і соціального характеру протягом тривалого часу [219, 513]

Для вірного вибору критеріїв відбору в обраному виді спорту необхідний аналіз вимог, що ставить специфіка тренувальної та змагальної діяльності виду



спорту до морфо-функціонального стану спортсмена. Тому для кожного виду спорту вкрай необхідне створення комплексу власних, специфічних критеріїв, які групуються на стабільних показниках, серед яких і спадкові. Таким чином, застосування методів молекулярно-генетичного аналізу у спорті, створення наукового обґрунтування для них, широке впровадження у практику спортивного відбору є цілковито логічними наслідками наукового прогресу та відповіддю на потреби часу.

Ще на початку проекту «Геном людини» науковці, залучені до нього, очікували, що повне розшифрування геному буде мати значні наукові наслідки для передбачення захворювань, розвитку генетичної медицини і для суспільства в цілому. Частина бюджету проекту (3–5 %) була витрачена на дослідження етичних, юридичних та соціальних проблем, що можуть виникнути при використанні генної інформації. До можливих проблем відносять генетичну дискримінацію, порушення приватності, протиріччя, пов'язані з використанням генної терапії, генного допінгу.

У ході аналізу результатів, отриманих у роботі, нами була створена модель, що дозволяє оцінити спадкову схильність розвитку високої фізичної працездатності у швидкісно-силових видах спорту і враховує взаємодію алельних варіантів шести поліморфізмів: I/D поліморфізму гена *ACE*, T<sup>-786</sup>→C поліморфізму гена *eNOS*, R577X поліморфізму гена *ACTN3*, G<sup>2528</sup>→C поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA*, Pro<sub>582</sub>→Ser поліморфізму гена *HIF-1α*, Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* і володіє прогностичною цінністю 65%. Подібну модель для оцінки спадкової схильності до прояву високої фізичної працездатності у видах спорту з переважним проявом витривалості встановити не вдалось через те, що витривалість більшою мірою залежить від середовищних факторів, ніж сила та швидкість [34, 35].

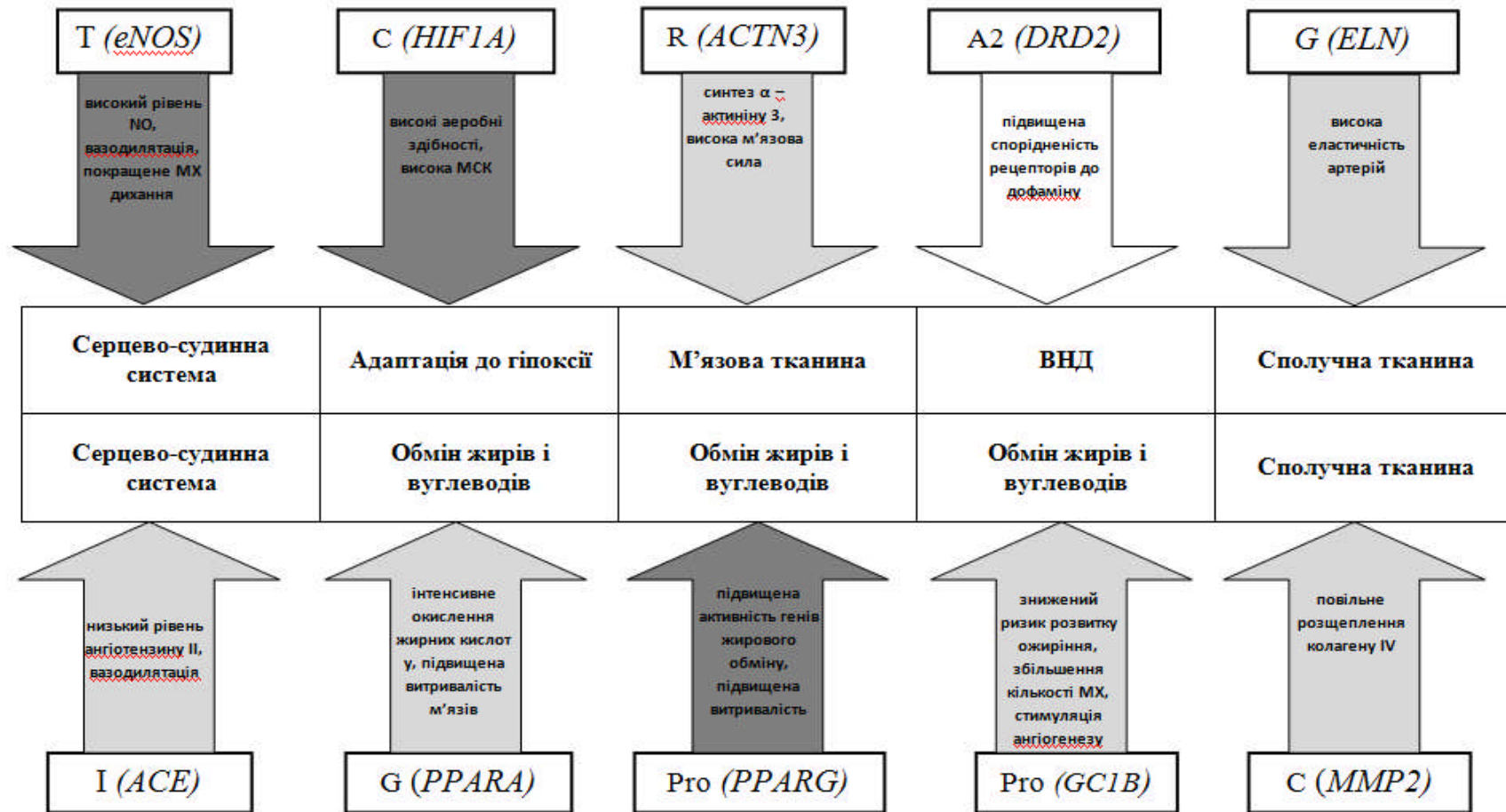


Рис. 7.1. Функціональний ефект поліморфізмів генів на фізичну працездатність у видах спорту з переважним розвитком витривалості, де:

□ низький функціональний ефект

□ середній функціональний ефект

■ сильний функціональний ефект

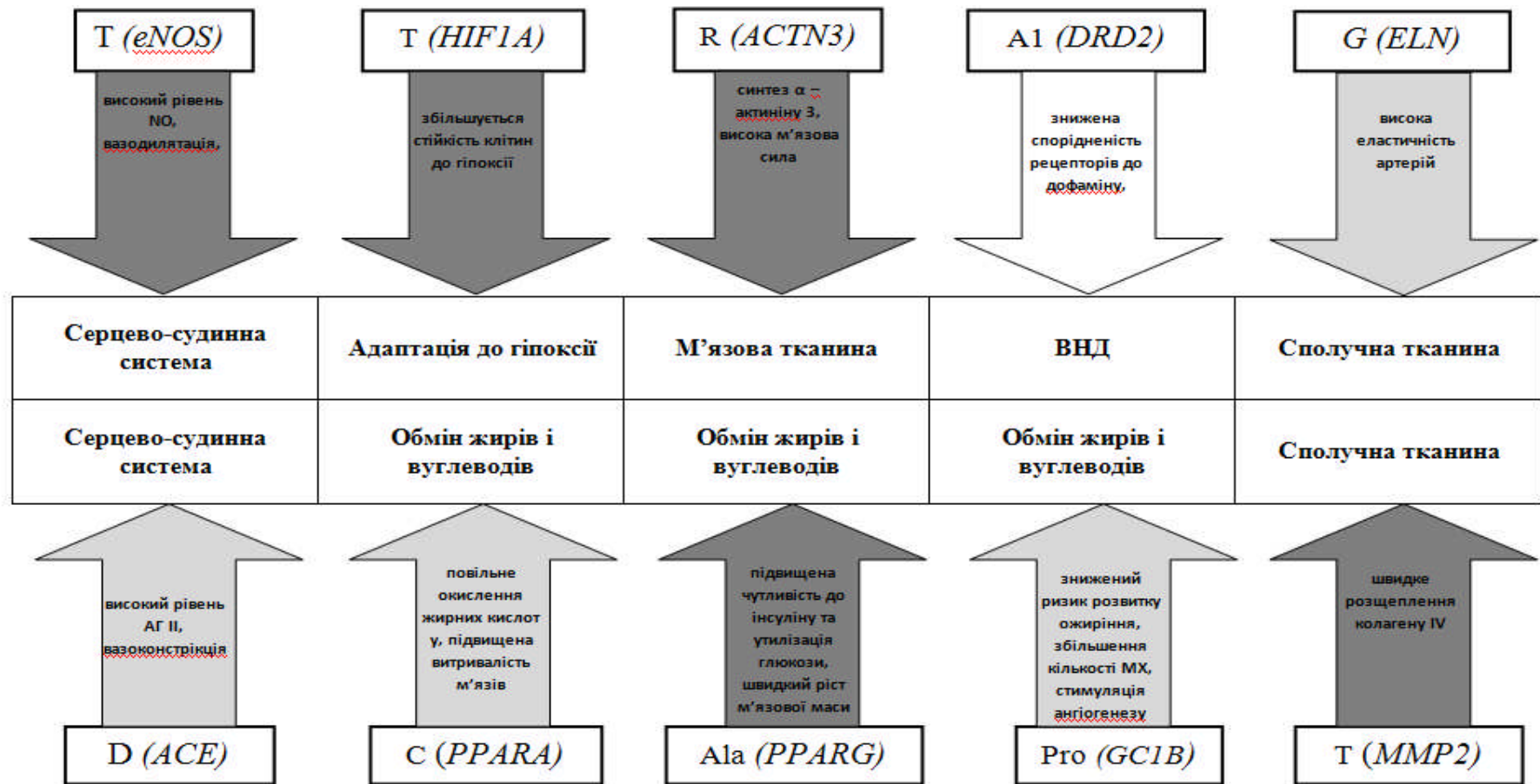


Рис.7.2. Функціональний ефект поліморфізмів генів на фізичну працездатність у швидко-силових видах спорту, де:

□ низький функціональний ефект      □ середній функціональний ефект      ■ сильний функціональний ефект

Це означає, що більша кількість генів бере участь у механізмах адаптації організму до фізичних вправ даного характеру, і тому необхідна велика вибірка спортсменів для доведення впливу того чи іншого поліморфізму на фізичну працездатність у видах спорту на витривалість. Крім того, передчасність спроб створення моделей для прогнозування фізичної працездатності у видах спорту з переважним розвитком витривалості підтверджується результатами досліджень, проведених методом секвенування на величезній вибірці спортсменів [576, 701]. Соціальні фактори в Україні, зниження рівня мотивації до занять спортом, механізми спортивного відбору унеможливлюють процес утворення великої вибірки кваліфікованих спортсменів у видах спорту на витривалість, що створює труднощі на шляху вивчення ролі поліморфізмів в окремо взятій країні і потребує об'єднання зусиль дослідників кількох близько розташованих країн.

Зазначені труднощі свідчать про передчасність розмов про ретельне вивчення геному людини, його впливу на функціональні можливості та можливість стовідсоткової точності діагностики спадкової схильності до виконання інтенсивної фізичної роботи. Заяви комерційних організацій, що пропонують оцінку спадкової схильності спортсмена у спорті на підставі аналізу поліморфізмі, не позбавлені підстав. Ряд поліморфізмів здійснює важливий вплив на функціонування організму, але ще зарано говорити про цілковиту діагностику, тому що до сих пір не вивчений вплив всіх поліморфізмів на організм людини, відсутні комплекси поліморфізмів, специфічних для обраних видів спорту, не встановлена індивідуальна важливість кожного з молекулярно-генетичних маркерів у комплексній системі оцінки, що ґрунтується на типі поліморфізму, його локалізації, не вивчено вплив епігенетичних та посттрансляційних факторів, особливості міжгенної взаємодії. Говорити ж про оцінку успішності у спорті шляхом аналізу поліморфізмів цілком недоречно, оскільки окрім генетичних факторів на успішність у спорті впливають тренувальні фактори, харчування, особливості мотивації, технологічні досягнення, особливості обладнання та ін.

## Висновки до розділу 7.

У результаті дисертаційного дослідження було отримано три групи даних.

Перша група підтверджує існуючі положення:

- схильність до занять швидко-силовими видами спорту є більш генетично детермінованою, ніж схильність до розвитку витривалості;
- один зі значних, вагомих показників аеробної продуктивності – максимальне споживання кисню – є генетично детермінованим, залежить від комплексу поліморфізму генів.

Друга група даних дозволила розширити існуючі положення:

- розширено спектр поліморфізмів, які можуть входити в комплекс молекулярно-генетичних маркерів визначення схильності до занять спортом;
- розширено коло поліморфізмів генів, які вірогідно впливають на показники газоаналізу у спортсменів у видах спорту з переважним проявом витривалості;
- запропоновані найсприятливіші комбінації поліморфізмів генів для конкретних видів спорту;

Новими є наступні положення:

- вперше вивчено роль Т→С поліморфізму промотору гена *eNOS* в механізмах адаптації людини до м'язової діяльності, описана його інформативність як маркера спадкової схильності до розвитку різних фізичних якостей та використано його в комплексній оцінці схильності до занять спортом;
- вперше проведено дослідження поширення поліморфізмів генів, що сприяють адаптації до м'язової діяльності серед українських спортсменів та в українського населення;
- вперше вивчено значення Т/С поліморфізму гена *eNOS*, А/Г поліморфізму гена *ELN*, С– 1306Т поліморфізму гена *MMP2*, Таq А1/А2 гена *DrD2* в комплексній оцінці спортивної працездатності;
- вперше вивчено зміни експресії гена *eNOS* при м'язовій діяльності;
- структурні чинники базового тону судин є генетично детермінованими більшою мірою, ніж міогенні чинники;

- за результатами досліджень створено метод визначення спадкової схильності до занять видами спорту з переважним розвитком витривалості, до швидко-силових видів, до видів спорту з комбінованим розвитком сили та витривалості.

Отримані дані мають як теоретичну, так і практичну значущість. Теоретичне значення полягає у розширенні знань, що стосуються процесів адаптації до інтенсивних навантажень, розкриття та уточнення молекулярно-генетичних механізмів, що лежать в основі здійснення м'язової роботи. Отримання нових знань відносно особливостей індивідуального розвитку фізичних якостей спортсменів на основі прояву геному дозволяє в умовах тренувального процесу об'єктивно визначати потенціальні можливості спортсменів, вносити своєчасну корекцію у процес підготовки на всіх його етапах і тим самим підвищити якість процесу підготовки спортсменів і зберегти їх здоров'я. Впровадження системи контролю і керування розвитком фізичних якостей спортсменів дозволить об'єктивно оптимізувати всі складові підготовки спортсменів: науково-методичної, фармакологічної, медичної тощо. Обґрунтована система комплексної діагностики, контролю та управління розвитком фізичних якостей на підставі прояву геному дозволить впорядкувати роботу тренерів всіх ланок, ефективно здійснювати підготовку спортсменів на всіх етапах багаторічного вдосконалення, що має економічний та соціальний ефект.

Практичне значення полягає в тому, що впровадження даної системи у процес підготовки спортсменів сприяє оптимізації системи спортивного відбору, встановленню об'єктивних критеріїв спортивної обдарованості, призведе до економії зусиль та часу тренерського складу на пошук і спортивну орієнтацію дітей та молоді у різних видах спорту, дозволить уникнути розвитку несприятливих патологічних станів у спортсменів, спрямувати населення до занять фізичними вправами, що призводять до покращення індивідуального здоров'я.

Аналіз отриманих результатів дозволив створити алгоритм оцінки спадкової схильності до розвитку високої фізичної працездатності у спорті. Розроблені етапи визначення, загальна схема оцінки, критерії оцінки, бальна системи оцінки загальної спадкової схильності для трьох груп видів спорту (з переважним розвитком витривалості, швидко-силових видів спорту, видів спорту з поєднаним розвитком сили та витривалості), оцінено значення кожного з поліморфізмів при визначенні спадкової схильності до 7 обраних видів спорту (академічне веслування, лижні гонки, стрибкові види легкої атлетики, метання, біг на короткі дистанції, єдиноборства, вітрильний спорт).

Проведене дослідження дозволило розробити ряд нових наукових положень та дійти висновків, які у сукупності вирішують важливу наукову проблему – покращення системи підготовки спортсменів та спортивного відбору шляхом розробки та впровадження системи молекулярно-генетичної діагностики у спорті, що базується на результатах пошуку молекулярно-генетичних маркерів фізичної працездатності у спорті та дослідженнях молекулярно-генетичних механізмів і закономірностей функціонування організму в умовах напруженої м'язової діяльності.

## ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено дані про співвідношення фізіологічних і молекулярно-генетичних детермінант функціональних можливостей у спорті та досліджено закономірності і молекулярні механізми адаптації до фізичних навантажень спортсменів з різними генотипами, що є базисом підвищення фізичної працездатності. Шляхом вивчення асоціацій поліморфізмів генів з функціональними показниками організму спортсменів проведено пошук молекулярно-генетичних маркерів схильності до прояву високої фізичної працездатності та створено технологію їх використання у практиці спортивної підготовки.

1. Аналіз частоти генотипів та алелів одинадцяти вивчених поліморфізмів у групах спортсменів та контрольній групі показав, що  $C^{1744} \rightarrow T$  поліморфізм гена *HIF1A*,  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізм промотору гена *eNOS*,  $Pro_{12} \rightarrow Ala$  поліморфізм гена *PPARG* та  $R \rightarrow X$  поліморфізм гена *ACTN* асоційовані зі статусом спортсмена, що є інформативним показником рівня фізичної працездатності. С-алель (*HIF1A*), Т-алель (*eNOS*), Ala-алель (*PPARG*) асоційовані зі статусом спортсменів швидкісно-силових видів спорту.

2. Спортсмени, які спеціалізуються у єдиноборствах, вірогідно відрізняються від контрольної групи за розподілом генотипів генів *ACE* та *eNOS* (частота генотипів D/D (*ACE*) на 33,7% ( $P_{\chi^2}=0,004$ ), C/C (*eNOS*) на 15,2% ( $p_{\chi^2}=0,01$ )); C/C-генотип (*PPARG*) та G/G-генотип (*ELN*) є сприятливими для прояву високої фізичної працездатності в академічному веслуванні; група спортсменів, які спеціалізуються у легкоатлетичних метаннях, відрізняється вірогідно високою частотою G-алеля за геном *PPARA*, у бізі на короткі дистанції – високою частотою Ala-алеля, низькою частотою Pro-алеля (*PPARG*) ( $p_{\chi^2}=0,04$ ) та високою частотою Т-алеля  $T^{(-786)} \rightarrow C$  (*eNOS*) ( $p=0,03$ ).

3. Встановлено асоціацію одонуклеотидних поліморфізмів з різними характеристиками аеробних можливостей організму кваліфікованих спортсменів: I/D поліморфізм гена *ACE* асоційований з максимальною аеробною потужністю,



T<sup>-786</sup>→C поліморфізм гена *eNOS* – з ефективністю легеневої вентиляції, G<sup>2528</sup>→C поліморфізм гена *PPARA* – з фізичною працездатністю на рівні порогу анаеробного обміну. Аеробна потужність залежить від комплексу шести поліморфізмів у комбінації з індивідуальними показниками (стать, кваліфікація, вид спорту), які зумовлюють 71 % розсіювання величини  $\dot{V}O_2 \text{ max}$ .

4. Параметри гемодинаміки спортсменів у стані відносного м'язового спокою найбільшою мірою асоційовані з поліморфізмами генів *HIF1A*, *ACE* та *PPARG*. C<sup>1744</sup>→T поліморфізм гена *HIF1A* асоційований з показниками кровонаповнення (індексом вмісту рідини (p=0,03); базового імпедансу (p=0,02)). C/C-генотип (*HIF1A*) сприяє збільшенню кровотоку як в центральних, так і периферичних судинах, зменшенню периферичного опору судин. I/D поліморфізм гена *ACE* асоційований з показниками питомого периферичного опору судин (p=0,047) та скоротливості міокарду (коефіцієнт Блумберга, p=0,02). I/I-генотип (*ACE*) сприяє зниженню периферичного опору судин. Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізм гена *PPARG* асоційований з параметрами хвилинного об'єму крові (p=0,048), загального периферичного опору судин (p=0,016), питомого периферичного опору судин (p=0,01), базового імпедансу (p=0,036), еластичності великих артерій (p=0,043).

5. У тромбоцитах спортсменів спостерігається більш високий рівень експресії гена *eNOS* (у 20,8 % разів, p<0,01) та NO-синтазної активності (на 29,5 %), ніж у осіб, які не займаються спортом, що свідчить про участь цього білка в адаптації до тривалих фізичних навантажень. Встановлено, що рівень експресії гена *eNOS* та NO-синтазна активність у тромбоцитах нижчі, ніж у моноцитах крові як контрольної групи, так і осіб, які адаптовані до фізичних навантажень. Фізичні навантаження призводять до збільшення рівня експресії гена *eNOS* (у 16 разів, p<0,01) і NO-синтазної активності (на 21,8 %) у тромбоцитах та їх зменшення у моноцитах крові кваліфікованих спортсменів.

6. Застосування siRNA-індукованого заглушення гена *Hif3α* у щурів призводить до зростання у них аеробної витривалості (тривалість плавання у групі тварин із заглушеним геном *Hif3α* більша на 32 % порівняно із щурами,

яким вводилися індиферентні РНК), що свідчить про те, що HIF3 $\alpha$  гальмує адаптацію організму до гіпоксії навантаження. Заглушення гена *Hif3 $\alpha$*  уповільнює приріст кількості мітохондрій та спричиняє порушення структурної цілісності м'язових волокон.

7. Спадкова схильність до видів спорту, що ставлять вимоги до прояву сили та витривалості, формується за рахунок взаємодії алельних варіантів чотирьох поліморфізмів генів: I/D поліморфізму гена *ACE* і T<sup>-786</sup>→C поліморфізму гена *eNOS*, R577X поліморфізму гена *ACTN3*, G<sup>2528</sup>→C поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA* (прогностична цінність створеної моделі – 64 %). Спадкова схильність до швидко-силових видів спорту визначається комбінацією алельних варіантів шести поліморфізмів: I/D поліморфізму гена *ACE*, T<sup>-786</sup>→C поліморфізму гена *eNOS*, R577X поліморфізму гена *ACTN3*, G<sup>2528</sup>→C поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA*, Pro<sub>582</sub>→Ser поліморфізму гена *HIF-1 $\alpha$* , Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* (прогностична цінність створеної моделі – 65%).

8. Розроблено алгоритм визначення спадкової схильності до розвитку високої фізичної працездатності у різних видах спорту, що базується на аналізі поліморфізмів генів, застосовується у комплексі з педагогічними та іншими методами у процесі відбору спортсменів і дозволяє підвищити ефективність спортивного відбору. Встановлені етапи визначення, критерії оцінки, бальну систему оцінювання, оцінено значення кожного з поліморфізмів у визначенні спадкової схильності до семи обраних видів спорту (веслування академічне, лижні гонки, швидкісні і швидко-силові види легкої атлетики (стрибки, метання, біг на короткі дистанції) єдиноборства, вітрильний спорт).

### Список використаних джерел

1. Алёшин С. Е. Взаимосвязь между ядерными рецепторами PPAR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и её роль в регуляции воспалительного ответа: дис. на соиск. канд. биол. наук: 03.00.03/ С. Е. Алёшин – 2009. – 143 с.
2. Амнуэль Л. Ю. Сосудистые сопротивления, сократимость сердца и регуляция частоты сердечных сокращений в покое и при мышечной работе: автореф. дисс. на соиск. к.б.н.: спец. 03.00.13 / Л. Ю. Амнуэль – 2007. – 183 с.
3. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико– биологических данных/ М. Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558с.
4. Антропова М.В. Физическое развитие подростков и их работоспособность/ М. В. Антропова, В. И. Козлов // [“Физиология подростка”] М.: Педагогика, 1988. – С. 158– 183.
5. Артюхов В. Г. Динамика оксигенации нативного и УФ-модифицированного гемоглобина человека в присутствии оксида азота/ В. Г. Артюхов, Е. А. Калаева, О. В. Путинцева // Физиология человека – 2004.– Т. 30, №2 – С. 110– 116.
6. Астранд. П. О. Факторы, обуславливающие выносливость спортсмена/ П.О. Астранд – Київ: Наука в Олимпийском спорте, 1994.– С. 43– 47.
7. Астратенкова И. В. Оценка суммарного вклада аллелей генов в определение предрасположенности к спорту /И. В.Астратенкова, А. И. Комкова, И. И. Ахметов, А. М. Дружевская [и др.] //Теория и практика физической культуры.– 2008. – №3. – С. 67– 72.
8. Астратенкова И. В. Полиморфизм гена эндотелиальной NO–синтазы и физическая активность //Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: Сб. научных трудов. – СПб., 2006. – С.62– 83.
9. Астратенкова И. В. Анализ полиморфизма гена ACE у спортсменов/ И. В. Астратенкова, А. И. Комкова // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: Сб. научных трудов. – СПб., 2006. – С.43– 62.

10. Аулик И. В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте / И. В. Аулик – М.: Медицина, 1990. – 192 с.
11. Ахметов И. И. Анализ полиморфизма гена *PPARGC1B* у спортсменов / И. И. Ахметов, Д. В. Попов, С. С. Миссина, О. Л. Виноградова, В. А. Rogozkin // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2009. – Т. 95. – № 11. – С. 1247–1253.
12. Ахметов И. И. Молекулярная генетика спорта: монография / И. И. Ахметов. – М.: Советский спорт, 2009. – 268 с.
13. Ахметов И. И. Ассоциация полиморфизмов генов– регуляторов с физической деятельностью, адаптацией сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам и типом мышечных волокон: автореф. дисс. на соиск. ученой степени канд. мед. н.: спец. 14.00.51 «Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия», 03.00.15 «Генетика» / И. И. Ахметов. – Санкт-Петербург, 2006 – 22 стр.
14. Ахметов И. И. Молекулярно-генетические маркеры физических качеств человека: автореф. дис. на соиск. науч. степени доктора мед. наук : спец. 03.02.07 «Генетика», 14.03.11 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» / И. И. Ахметов. – М., 2010. – 45 с.
15. Ахметов И. И. Ассоциация полиморфизма гена *NFATC4* с развитием гипертрофии миокарда у спортсменов / И. И. Ахметов, Е. В. Линде, Ю. В. Шихова // Всероссийская медико-биологическая научная конференция молодых учёных «Фундаментальная наука и клиническая медицина». – СПб, 2007. – С. 17– 18.
16. Ахметов И. И. Ассоциация полиморфизма гена митохондриального транскрипционного фактора (TFAM) с физической работоспособности спортсменов / И. И. Ахметов, Д. В. Попов, С. С. Миссина, О. Л. Виноградова, Е. А. Rogozkin // Физиология человека – 2010. – Т. 36, № 2, – С. 121– 125.

- 17.Ахметов И. И. Влияние полиморфизма гена HIF-1 $\alpha$  на мышечную деятельность человека / И. И. Ахметов, А. М. Хакимуллина, Е. И. Любаева, О. Л. Виноградова, В.А. Rogozkin //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т.146, №9. – С. 327–329.
- 18.Ахметов И. И. Взаимосвязь полиморфизмов генов с успешностью соревновательной деятельности элитных гребцов / И. И. Ахметов, Д. В. Ребриков // Вестник спортивной науки. – 2008. – №4. – С. 70–72.
- 19.Ахметов И. И. Молекулярно-генетические маркеры предрасположенности к различным видам спорта / И. И. Ахметов // Ученые записки Университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2010. – Т.65, №7. – С. 3–6.
- 20.Ахметов И. И. Использование молекулярно-генетических методов для прогноза аэробных и анаэробных возможностей у спортсменов /И. И. Ахметов, Д. В. Попов, И. В. Астратенкова, А. И. Дружевская// Физиология человека. – 2008. – Т.34, №3. – С.86–91.
- 21.Ахметов И. И. Молекулярная генетика спорта: состояние и перспективы / И. И. Ахметов // «Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта». – 2007.– Т.4, №5 (4). – С. 87-103.
- 22.Ахметов И. И. Молекулярно-генетические маркеры в спортивном отборе/ И. И. Ахметов, В. Н.Ильин, С. Б. Дроздовская //Наука в Олимпийском спорте. – 2013. – №4. – С.26– 31.
- 23.Ахметов И. И. Роль полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы спортсменов/ И. И. Ахметов, Е. В.Линде, А. М. Хакимуллина //Всероссийская медико-биологическая научная конференция молодых учёных «Фундаментальная наука и клиническая медицина». – СПб, 2007. – С.18– 19.
- 24.Ахметов И. И. Полиморфизм гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и аэробная работоспособность спортсменов /И. И. Ахметов, А. М. Хакимуллина, Д. В. Попов, С.С. Миссина, О. Л. Виноградова, В. А. Rogozkin //Физиология человека. – 2008. – Т.34, №4. – С.97– 101.

- 25.Ахметов И. И. Ассоциация полиморфизмов генов-регуляторов с аэробной и анаэробной работоспособностью спортсменов/ И. И. Ахметов, Д. В. Попов, И. А. Можайская, С. С. Миссина, И. В.Астратенкова, О. Л. Виноградова, В. А. Рогозкин //Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т.93. №8. – С.837– 843.
- 26.Ахметов И. И. Полиморфизм гена *PPARG* и двигательная деятельность человека /И. И. Ахметов, И. А. Можайская, Е. В. Любаева, О. Л. Виноградова, В. А. Рогозкин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008.– Т.146, №11. – С. 567–569.
- 27.Ахметов И. И. Применение ДНК–технологий для повышения эффективности фармакологического обеспечения процесса подготовки спортсменов: методические рекомендации /И. И. Ахметов, А. Г. Тоневицкий.– М. Изд– во ВНИИФК, 2008. – 40 с.
- 28.Ахметов И. И. Ассоциация полиморфизма гена *PPARG* с предрасположенностью к развитию скоростно– силовых качеств/ И. И. Ахметов, И. А. Можайская, Е. В. Любаева [и др.] // Медико– биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок: Сб. статей – №3. – М., 2007. – С. 22– 28.
- 29.Ахметов Р. Ф. Теоретико-методичні основи управління системою багаторічної підготовки спортсменів швидкісно-силових видів спорт (на матеріалі дослідження стрибків у висоту): дис. доктора наук з фізичного виховання і спорту: 24.00.01/ Р.Ф.Ахметов. – Житомир, 2006.– 40 с.
- 30.Бабак О. Я. Роль рецепторов *PPAR* в регуляции основных звеньев патогенеза метаболического синдрома / О. Я. Бабак, Н. Н. Клименко //Сучасні медичні технології. – 2010. – №2.– С.70– 80.
- 31.Базян А. С. Детерминизм и неопределенность процессов в нервной системе/ А. С. Базян // Нейроинформатика – 2006.– Ч. 1.– С. 130– 137.
- 32.Баранов В .С. Геном человека и молекулярная медицина. Геномика – медицине/ В. С Баранов, Л. Л. Киселев – М: ИКЦ Академкнига, 2005. – С. 3– 13.

33. Белоцерковский З. Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов / З. Б. Белоцерковский. – М.: Советский спорт, 2005. – 312 с.
34. Белоцерковский З. Б. Сердечная деятельность и функциональная подготовленность у спортсменов/ З. Б. Белоцерковский, Б. Г. Любина. – М.: Советский спорт, 2012. – 548 с.
35. Березовский В. А. Кислотно-основное состояние крови при адаптации к горным условиям у моно- и дизиготных близнецов /В.А. Березовский, Т.А. Мельник, Т.В. Серебровская // Физиологический журнал – 1984.– Т.30, №6 – С.687– 692.
36. Березовский В. А. К вопросу о механизме формирования различий в естественной резистентности крыс к острой гипоксической гипоксии / В. А. Березовский, О. А. Бойко, Л. А. Курбаков, Т. Н. Гридина // Физиологический журнал – 1985.– Т.31, №3.– С. 257– 262.
37. Березовский В. А. Реактивность и резистентность при гипоксии / В. А. Березовский// Адаптация и резистентность организма в условиях гор. – К.: Наук. думка, 1986. – С. 10 – 22.
38. Березовский В. А. Индивидуальная реактивность системы дыхания человека и её оценка /В. А. Березовский, Т. В. Серебровская //Физиологический журнал. – 1988. – Т.34, №6. – С. 3– 7.
39. Бобровник В. И. Формирование технического мастерства легкоатлетов – прыгунов высокой квалификации в системе спортивной подготовки. : дис. доктора наук по физическому воспитанию и спорту: 24.00.01 / Бобровник Владимир Ильич – К., 2007. – 581 с.
40. Богдановська Н. В. Оксид азоту як регулятор адаптивних можливостей організму практично здорових юнаків і дівчат/ Н.В. Богдановська// Вчені записки Таврійського національного університету ім.В. І. Вернадського. – 2012. – Т.25, №4. – С.3–11.
41. Богдановська Н. В. Синтез оксиду азоту у період довгострокової адаптації до інтенсивної м'язової роботи у спортсменок./ Н. В. Богдановська, Г. М. Свядух,

- А. В. Коцюрuba, Ю. П. Коркач, М. В. Маліков // Фізіологічний журнал. – 2009. – Т. 55, №3. – С. 94– 99.
42. Бубнов Ю. И. Генетические маркеры и предрасположенность человека к заболеваниям сердечно-сосудистой системы // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: Тез. 4-го Всесоюзного симпозиума. – 1988. – С. 170 – 180.
43. Булатова М. М. Теоретико-методические основы реализации функциональных резервов спортсменов в тренировочной и соревновательной деятельности: автореф. дис. на соискание учен. степени докт. пед. наук / М. М. Булатова. – Киев, 1996. – 50 с.
44. Бо Ли. Аэробная производительность, её значение и факторы совершенствования у квалифицированных спортсменов в спортивных танцах / Бо Ли, А. Дьяченко // Теорія і методика фізичного виховання і спорту. – 2010. – №2. – С. 22– 28.
45. Вінник О. О. Про модельні характеристики відносно оцінки спеціальної підготовленості спортсменів високої кваліфікації / О. О. Вінник, Д. Смірнова, В. Н. Нестеров, В. В. Єфінова, Ю. С. Фомін // Молода спортивна наука України: зб. наук. праць. – Львів, 2006. – Вип. 10, т. 2 – С. 75– 80.
46. Волков Л. В. Теория и методика детского и юношеского спорта / Л. В. Волков – К. : Олимпийская литература, 2002. – С. 38– 43.
47. Волков Н. И. Биоэнергетика спорта: монография / Н. И. Волков, В. И. Олейников. – М.: Советский спорт, 2011. – 160 с.
48. Волков Н. И. Метаболические эффекты выполнения с различными интервалами кратковременных упражнений максимальной мощности / Н. И. Волков, В. А. Страж, С. П. Кузнецов, О. Г. Курбанов // Физиология человека. – 1987. – Т. 13, №6. – С. 979– 986.
49. Ворошин И. Н. Зависимость общей выносливости от полиморфизма гена ACE у спортсменов / И. Н. Ворошилов, И. В. Астратенкова // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, №1. – С. 129– 131.



50. Гайдукевич И. В. Роль полиморфизма генов *SLC6A4* и *MAOA* серотонинергической системы в предрасположенности к занятиям различными видами спорта / И. В. Гайдукевич, А. А. Гилеп, С. А. Усанов // Спорт: медицина, генетика, физиология, биохимия, педагогика, психология: материалы I Междунар. Школы– конф. молодых ученых (Уфа, 21– 25 ноября 2011 г.) / Минобрнауки России, Башкирский государственный педагогический универ. им. М. Акмуллы. – Уфа.: БГПУ, 2011. – С. 25– 34.
51. Галеева А. Р. Изучение полиморфизма гена D2– рецептора дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом / А. Р. Галеева, Е. Б. Юрьев, И. Р. Валинурова, Э. К. Хуснутдинова. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 7. – С. 37– 40.
52. Глотов А. С. Гени, спорт, здоровье / А. С. Глотов, О. С. Глотов, В. В. Пакин, В. С. Баранов // журнал Національної академії медичних наук України. – 2012. – Т. 18, [додаток Науково– практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми регенеративної медицини» 4– 5 жовтня]. – Київ, 2012. – С. 33– 34.
53. Гилеп И. Л. Роль полиморфизма генов *ACE*, *ACTN* и *CYP17A1* в развитии физической работоспособности человека: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. хим. наук: спец. 03.00.04. «Биохимия» / И. Л. Гилеп. – Минск, 2010. – 24 с.
54. Горбунова В. Н. Коллагены и коллагеновые гены / В. Н. Горбунова, Т. И. Кадурина // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 3– 10.
55. Гошовська Ю. В. Зміни експресії генів *UCP2* та *UCP3*, функціонального стану і кисневої вартості роботи міокарда в умовах старіння та ішемії – реперфузії / Ю. В. Гошовська, О. О. Лісовий, Т. В. Шиманська, В. Ф. Сагач // Фізіологічний журнал. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 27– 36.
56. Гужаловский А. А. Физическое состояние спортсмена и его оценка / А. А. Гужаловский // Теория и практика физической культуры. – 1973. – № 3 – 1973 С.

57. Гумерова О. В. Оценка роли межгенных взаимодействий генов серотонинергической нейромедиаторной системы в формировании невербального интеллекта /О. В. Гумерова, В. Ю. Горбунова // Спорт: медицина, генетика, физиология, биохимия, педагогика, психология: материалы I Междунар. Школы-конф. молодых ученых– Уфа.:БГПУ, 2011. – С. 36– 42.
58. Дембо А. Г. Актуальные проблемы современной спортивной медицины / А. Г. Дембо – М.: Физкультура и спорт, 1980. – С.150 – 233.
59. Дикхут Ганц-Германн. Генетика и пределы человеческих возможностей / Г.-Г. Дикхут //Наука в олимпийском спорте.– 2004. – №2.– С.56–64.
60. Доломан Л. Б. Влияние высокогорной гипоксии на содержание стабильных метаболитов монооксида азота в крови человека / Л. Б. Доломан, А. В. Коцюруба, А. С. Хромов, В. Ф. Сагач // Нур. Med. J. – 2004. – Т. 12, № 3– 4.– С. 56–59.
61. Дондуковская Р. Р. Физическая работоспособность, фитнес и полиморфизм генов / Р. Р. Дондуковская, И. И. Ахметов, А. А. Топанова // Сборник трудов СПбНИИФК. Итоговая научная конференция. – СПб., 2006. – С.201– 205.
62. Дорофеева Г. Д. Недифференцированные синдромы дисплазии соединительной ткани и внутренняя патология /Г. Д. Дорофеева, А. В. Чурилина, А. Э. Дорофеев. – Донецк: ООО «Лебедь», 1998. – 144 с.
63. Дорофеева Е. Е. Профилактика адаптационных нарушений у спортсменов высокого класса с дисплазией соединительной ткани / Е. Е. Дорофеева // Вестник гигиены и эпидемиологии – 2004. – Т.8, №2. – С.258– 262.
64. Дорофеева Н. О. Фізичне тренування відновлює спряження конститутивних NO-синтаз та кардіогемодинаміку при гіпертензії / Н. О. Дорофеева, А. В. Коцюруба, Б. С. Коп'як, В.Ф. Сагач // Фізіологічний журнал. – 2015. – Т.61, №4. – С. 11-21.

65. Досенко В. Є. Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази та його функціональні прояви /В. Є. Досенко, В. Ю. Загорій, Н. В. Хайтович // Фізіологічний журнал.– 2005. – Т.51, №2.– С.39– 45.
66. Досенко В. Є. Роль алельного поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази та протеасоми в патогенезі серцево-судинних захворювань: молекулярно-генетичні аспекти – дис. доктора мед. наук: 14.03.04 /Досенко Віктор Євгенович – К., 2006 – 310 с.
67. Древицька Т. І. Експресія  $\alpha$ -субодиниць гена фактора, що індукується гіпоксією (HIF), його алельний поліморфізм за нормоксичних і гіпоксичних умов: автореф. дис. на здобуття наук. ст. канд. біол.н. 03.00.13. / Т.І. Древицька. – Київ, 2010. – 24 с.
68. Дроздовська С. Б. Алельний поліморфізм генів, асоційованих з фізичною працездатністю, у спортсменів різних видів спорту / С. Б. Дроздовська, В. Є. Досенко, В. М. Ільїн //Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. – 2012. – Т.10, №2. – С.235– 244.
69. Дроздовська С. Б. Аналіз поліморфізмів генів *ACE*, *ACTN3*, *ENOS*, *PPARG*, *PPARA*, *HIF-1A*, *PPARGC1B* при визначенні спадкової схильності до різних видів спорту// С. Б. Дроздовська, В. Є. Досенко, Д. О. Строй, В. М. Ільїн //Медична інформатика та інженерія.– 2012. – №4. – С.24– 28.
70. Дроздовська С. Б. Асоціація G/C поліморфізму 7-го інтрону гена  $\alpha$ -рецептора, що активує проліферацію пероксисом (*PPARA*) з фізичною діяльністю у спорті/ С.Б. Дроздовська // Вісник «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». –2013. – Вип.3 (117). – С. 12-21.
71. Дроздовська С. Б. Використання молекулярно-генетичних методів для досліджень особливостей м'язової діяльності та спадкової схильності у спорті /С. Б. Дроздовська// Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2013. – №2. – С.11– 16.
72. Дроздовська С. Б. Асоціація поліморфізмів генів ангіотензинконвертуючого ферменту, ендотеліальної NO-синтази та  $\alpha$ -рецептора, що активується

проліфераторами пероксисом, з показниками адаптаційних реакцій кардіореспіраторної системи спортсменів до фізичних навантажень //Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. – 2014. – 3, (68). – С. 71-75.

- 73.Дроздовська С. Б. Залежність адаптаційних реакцій кардіореспіраторної системи спортсменів на фізичні навантаження від поліморфізмів генів ACE, eNOS, PPARA// Науковий часопис Національного педагогічного університету ім.. М.П. Драгоманова – Серія 15, (науково– педагогічні проблеми фізичної культури (фізична культура і спорт)). – К., 2011.– Випуск 13 – С.156– 161.
- 74.Дроздовська С. Б. Залежність аеробних можливостей спортсменів від поліморфізмів генів / С.Б. Дроздовська, О.М. Лисенко, В.Е. Досенко, В.М. Ільїн // Вісник Черкаського університету. Серія Біологічні науки. – 2012. – №2, (215). – С.43– 52.
- 75.Дроздовська С. Залежність аеробної працездатності спортсменів від поліморфізмів генів / С. Дроздовська // Матеріали XVI наукова конференція „ Молода спортивна наука України”. – Львів, 2012. — Т.1.– С. 69– 74.
- 76.Дроздовська С. Б. Залежність особливостей ВНД спортсменів від поліморфізмів генів/ В. М. Ільїн, С. Б. Дроздовська //Вісник Чернігівського національного педагогічного університету ім. Т.Г. Шевченка . – Т IV, Вип. 98. – Чернігів: ЧНПУ. – 2012. – С.77– 81.
- 77.Дроздовська С.Б. Комплексний аналіз поліморфізмів генів, що сприяють фізичній працездатності в академічному веслуванні/ С. Б. Дроздовська //Теорія і методика фізичного виховання і спорту. – 2013. – №1. – С.91– 95.
- 78.Дроздовська С. Б. Комплексний аналіз поліморфізмів генів, що сприяють фізичній працездатності в академічному веслуванні/ С. Б. Дроздовська //Теорія і методика фізичного виховання і спорту. – 2013. – №1. – С. 91- 95.
- 79.Дроздовська С. Б. Комплексна молекулярно-генетична діагностика фізичної працездатності у спорті. /С.Б.Дроздовська //Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – №4. – С. 380– 386.

80. Дроздовська С. Б. Поліморфізм генів, що визначають результативність виступів легкоатлетів – стрибунів / С. Б. Дроздовська // Матеріали тринадцятої міжнародної наукової конференції «Молода спортивна наука України – Львів, 2009. – Т.3. – С.60– 66.
  81. Дроздовська С.Б. Поліморфізм гена  $\gamma$ -рецептора, що активує проліферацію пероксисом (*PPARG*) у українських спортсменів / С.Б. Дроздовська // Вісник «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – 2013. – Вип.2 (114). – С.13– 23.
  82. Дроздовська С. Б. Поліморфізми генів, що сприяють високій спортивній працездатності у лижних гонках/Світлана Дроздовська //Теорія і методика фізичного виховання і спорту – 2012. – №3. – С. 83-85.
  83. Дроздовська С. Б. Поліморфізми генів, що сприяють високій фізичній працездатності у швидкісно-силових видах легкої атлетики/ С. Б. Дроздовська, В. І. Бобровнік, О. В. Криворученко, В. М. Ільїн // Слобожанський науково–спортивний вісник.– 2013. – №2. – С. 49– 54.
  84. Дроздовська С. Проблеми та передумови створення системи молекулярно–генетичної діагностики аеробної працездатності в спорті/ С. Дроздовська //Зб. наук. праць «Молода спортивна наука України». – 2011 – Випуск 15, Т.3.– С.113– 119.
- Дроздовська С. Б.  $T^{786} \rightarrow C$  поліморфізм промотора гена ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*) та фізична працездатність у спорті/ С. Б. Дроздовська, О. М. Лисенко, В. Є. Досенко, В. М. Ільїн, О. О. Мойбенко //Фізіологічний журнал. – 2013. – №6.– С.63-71.
85. Дроздовська С. Б. « $T^{786} \rightarrow C$  поліморфізм промотору гена *eNOS* (ендотеліальної NO – синтази) у українських спортсменів»/ С. Б. Дроздовська // Вісник «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – 2012. – Вип.6 (114). – С.46– 53.
  86. Дроздовська С. Б. Структурні зміни скелетних м'язів щурів під впливом поєднаного застосування фізичних навантажень та РНК-інтерференції гена

- фактора, що індукується гіпоксією 3α (*HIF3A*) / С. Б. Дроздовська, В. А. Пастухова, С. Н. Чухрай, Б. Л. Гавенаускас, В. Є. Досенко // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т.11, №2. – С. 44-47.
- 87.Дроздовская С. Б. Аллельный полиморфизм Pro<sub>582</sub>→Ser гена *HIF1A* при адаптации спортсменов к гипоксии нагрузки /С. Б. Дроздовская В. Е. Досенко, В. Н. Ильин // Фізіологічний журнал – 2012. – Т.58, №4. – с.13– 20.
- 88.Дроздовская С. Б. Зависимость адаптационных реакций кардиореспираторной системы спортсменов на физические нагрузки от комплекса полиморфизмов генов /С. Б. Дроздовская, В. Е. Досенко, В. Н. Ильин // Медицина для спорта (матер. I всероссийского конгресса) – Москва, 2011. – С.151– 155.
- 89.Дроздовская С. Б. О возможности применения молекулярно– генетических методов в рекреации/ С. Б. Дроздовская, Е. В. Андреева, О. А. Боровик // Спортивная медицина. – 2012. – №1. – С.102– 109.
- 90.Дроздовская С. Б. Полиморфизм гена γ-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом как маркер предрасположенности к занятиям спортом / С. Б. Дроздовская, О. А. Боровик, В. Е. Досенко, В. Н. Ильин //Педагогіка, психологія та медико– біологічні проблеми фізичного виховання і спорту : зб. наук. пр. – 2012. – №4. – С. 52–57.
- 91.Дроздовская С. Б. Полиморфизм генов, определяющих свойства соединительной ткани, и спортивная работоспособность /С. Б. Дроздовская, В. Е. Досенко, В. Н. Ильин //Спортивная медицина. – 2011. – №1– 2. – С. 28– 33.
- 92.Дружевская А. М. Полиморфизмы генов миогенного фактора 6 и α-актинина -3, их ассоциация с физической активностью и структурой скелетных мышц человека / А. М. Дружевская, И. В. Астратенкова // Материалы конгресса «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» – Санкт-Петербург, 2010 – С.179.
- 93.Дружевская А. М. Полиморфизмы генов миогенного фактора 6 и альфа– актинина-3 и их ассоциация со структурой и функцией скелетных мышц

- человека: автореф. дис.. на стиск. учен. степ. канд. биол. наук: спец. 03.01.04 «биохимия» – Снкт– Птб, 2010. – 20 с.
94. Дружевская А. М. Анализ полиморфизма гена MYF6 у спортсменов / А. М. Дружевская, Е. В. Любаева, И. И. Ахметов // Всероссийская медико-биологическая научная конференция молодых учёных «Фундаментальная наука и клиническая медицина». – СПб, 2007. – С.127–128.
  95. Дьяченко А. Ю. Специальная выносливость квалифицированных спортсменов в академической гребле / А. Ю. Дьяченко. – Киев: НПФ «Славутич– Дельфин», 2004. – 338 с.
  96. Егорова М. С. Психология индивидуальных различий/ М. С. Егорова. – М., Планета детей. – 1997.– 328 с.
  97. Елисеева Ю. Е. Структурно-функциональные особенности ангиотензин–превращающего фермента/Ю. Е. Елисеева // Биоорганическая химия. – 1998. – Т.24, №4. – С.262– 270.
  98. Захарова В. В. Отбор и прогнозирование в легкой атлетике: методические указания /В. В. Захарова – Ульяновск: УлГТУ, 2003.– 51 с.
  99. Земцова І. І. Спортивна фізіологія./ І.І. Земцова. Київ, Олімпійська література, 2008. – 208 с.
  100. Зимкин Н. В. Физиологическая характеристика силы, быстроты и выносливости. / Н. В. Зимкин. – М.: Физкультура и спорт, 1970.– 150 с.
  101. Иванов В. П. Полиморфизм ARG25PRO гена трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  и его роль в патогенезе гипертонической болезни в русской популяции Центрально-Черноземного региона России / В. П. Иванов, М.А. Солодилова, А.В. Полоников, Д.А. Белугин, А. М. Шестаков, Д.В. Ушачев, И.В. Хорошая, Л.Н. Катаргина, М.А. Кожухов, О.Е. Колесникова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т.144, №7. – С.72– 74.
  102. Ильин В. Н. Ассоциация TAG1 А полиморфизма гена дофаминового рецептора II типа (DRD2) с нейродинамическими свойствами ВНД у высококвалифицированных спортсменов / В. Н. Ильин, С. Б. Дроздовская, Г. В.

- Коробейников, С. Б. Коваль, Я. О. Маковоз //Материалы международной научной конференции «Адаптация в спорте: состояние, перспективы, проблемы», посвященной 90-летию кафедры физиологии НГУ им. Лесгафта. – Санкт- Петербург, 2009. – С.109– 110.
103. Ильин В. Н. Вариативность генов, определяющих результативность выступлений спортсменов в легкоатлетических прыжках / В. Н. Ильин, С. Б. Дроздовская, В. Е. Досенко // Наука в олимпийском спорте.– 2009. – №2. – С. 24– 32.
104. Ильин В. Н. Проблемы и перспективы развития молекулярной генетики физической активности/ В. Н. Ильин, С. Б. Дроздовская //Спортивная медицина. – 2007. –№ 2.– С. 10– 19.
105. Иорданская Ф. А. Мониторинг функциональной подготовленности юных спортсменов – резерва спорта высших достижений (этапы углублённой подготовки и спортивного совершенствования): монография /Ф. А. Иорданская. – М.: Советский спорт, 2011. –142 с.
106. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова – СПб.: Элби– СПб, 2009. – 704 с.
107. Кайданов Л. З. Генетика популяций / Л. З. Кайданов.–Учебн. для биол., мед. и с– х. спец. вузов. М.: Высш. шк., 1996. – 320 с.
108. Казначеев В.П. Соединительная ткань и стромально– паренхиматозные взаимоотношения при патологии / В. П. Казначеев, Д. Н. Маянский // Патология, физиология и экспериментальная терапия. – 1988. – №4. – С.79– 83.
109. Кармели Э. Металлопротеиназы матриц типов 2, 9 и супероксиддисмутаза как биологические маркеры структуризации процесса индивидуальной тренировки / Э. Кармели, М. Вертайм // Спортивная медицина. – 2005. – №1. – С.93– 97.
110. Карпман В. Л. Двухосевая эхокардиография в диагностике гипертрофии миокарда и дилатации полости левого желудочка у спортсменов / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, С. Арслан // Клинико-физиологические



- характеристики сердечно-сосудистой системы у спортсменов: сб., посвящ. двадцатипятилетию каф. спорт. медицины им. проф. В.Л. Карпмана / РГАФК. – М., 1994. – С. 146– 153.
111. Карпман В. Л. Тестирование в спорте/ В. Л.Карпман, З. В. Белоцерковский, И. А. Гудков – М.: Физкультура и спорт, 1988. – С.4– 10.
  112. Карпман В. Л. Динамика кровообращения у спортсменов / В. Л. Карпман, Б. Г. Любина— М.: Физкультура и спорт, 1982. – 135 с.
  113. Карпман В. Л. Максимальные режимы кровообращения/ В. Л. Карпман // Физиологический журнал СССР, 1984. – Т.70. – №12. – С.1645– 1650.
  114. Киселев Л. Л. Геном человека и биология XXI века //Вестник РАН, 2000.– Т. 70, № 5. – С. 412– 424.
  115. Козлова О. Рейтинг країн у легкій атлетиці і умовах професіоналізації / О. Козлова// Теорія і методика фізичного виховання і спорту. – 2010. – №2. – С. 17– 21.
  116. Колчанов Н. А. Генные сети липидного метаболизма / Н. А. Колчанов, М. И. Воевода, Т. Н. Кузнецова, В. А. Мордвинов, Е. В. Игнатьева – Бюллетень СО РАМН – 2006. – №2, 120.– С. 29– 42
  117. Колчинская А. З. Кислород. Физическое состояние. Работоспособность /А. З. Колчинская. – Киев: Наук. думка, 1991. – 208 с.
  118. Колчинская А. З. О классификации гипоксических состояний. // Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний. – Киев: Наук. думка, 1979. – 1. – С.11– 16.
  119. Коршунов А. М. Значение Д1– и Д2– рецепторов в механизмах регуляции произвольных движений / А. М. Коршунов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2008. – Т.146, №7. – С.18– 21.
  120. Кравченко Н. А. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии/ Н. А. Кравченко, Н. В. Ярмыш // Цитология и генетика. – 2008. –Т. 42, № 4. – С. 69– 81.

121. Крылов М. Ю. Полиморфизм гена трансформирующего фактора роста бета 1 при постменопаузальном остеопорозе / М. Ю. Крылов, К. А. Маслова, Т. А. Короткова, Н. А. Торопцова, О. А. Никитинская, Н. В. Демин, В. А. Мякоткин, Л. И. Беневоленская // Научно– практическая ревматология. – 2009. – №1. – С.18– 23.
122. Куликова М. А. Влияние функционального полиморфизма Val158Met катехол-о-метилтрансферазы на физическую агрессивность /М. А. Куликова, Н. В. Малюченко, М. А. Тимофеева, В. А. Шлепцова, Ю. А. Щеголькова //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.– 2008.– Т.145, №1.– С.68– 70.
123. Куликова М. А. Перспективы изучения полиморфизмов ключевых генов нейромедиаторных систем. Сообщение 1. Дофаминергическая система /М. А. Куликова, Н. В. Малюченко, М. А. Тимофеева, В. А. Шлепцова, Ю. А. Щеголькова // Физиология человека.– 2007.– Т.33, №6.– С. 105– 112.
124. Кургалюк Н. М. Оксид азота как фактор адаптационной защиты при гипоксии / Н. А. Кургалюк// Успехи физиол. наук.– 2002. –Т. 33., № 4. – С. 65– 79.
125. Лапач С. Н. Планирование, регрессия и анализ моделей PRIAM (ПРИАМ)/ С. Н. Лапач, С. Г. Радченко, П. Н. Бабич// Каталог “ Програмные продукты Украины”. – К., 1993. – С. 24 – 27.
126. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel/ С. Н. Лапач, А.В.Чубенко, П.Н. Бабич – К.: Морион, 2000. – 320 с.
127. Лебедева И. С. Влияние генетических вариантов, модулирующих активность дофамина, на обработку слуховой информации головным мозгом (парадигма 3300) / И. С. Лебедева, Г. И. Коровайцева, Т. В. Лежейко, В. Г. Каледа, Л. И. Абрамова, А. Н. Бархатова, В. Е. Голимбет // Физиология человека. – 2009. – Т.35, №1. – С.26– 30.

128. Леконцев Е. В. Исследование влияния полиморфных вариантов генов ACE и BDKRB2 на показатели гемолиномики спортсменов/ Е. В. Леконцев, В. Ю. Вишнев, В. П. Пушкарёв, Е. Д. Пушкарёв, Л. В. Рахманина и др. //Спорт: медицина, генетика, физиология, биохимия, педагогика, психология и социология: Материалы I Международной Школы– конференции молодых учёных – Уфа: БГПУ, 2011. – С.101– 110.
129. Майданюк О. В. Адаптація серцево– судинної системи кваліфікованих спортсменок у синхронному плаванні протягом річного циклу підготовки. Автореф. дис. канд. з фіз. виховання та спорту: 24.00.01 / О. В. Майданюк; — К., 2003. — 18 с.
130. Майданюк О. В. Стан кровообігу м'язів у спортсменів, які спеціалізуються в циклічних видах легкої атлетики (біг на середні та довгі дистанції)/ О. В. Майданюк, Л. В. Колодяжна // Актуальні проблеми фізичної культури і спорту. – 2007. – № 13. – С. 38– 42.
131. Макаров С. В. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента. альфа– актинина – 3 и антропометрические характеристики / С. В. Макаров, М. А. Негашева, А. Б. Мильготина, И. В. Пискорская //Медицинская генетика. – 2007. – Т.6, №1. – С.43– 47.
132. Максимович Н. Е. Переносимость гипоксической гипоксии при ишемии головного мозга у крыс на фоне использования модуляторов по-синтаз // Нур. Med. J. – 2004. – Т. 12., № 1– 2.– С. 19– 22.
133. Малюченко Н. В. Гендерные влияния на ассоциацию полиморфизма гена серотонинового транспортера с симптомами центрального утомления / Н. В. Малюченко, Ю. В. Щеголькова, М. А. Куликова, М. А. Тимофеева, В. А. Шлепцова, О. В. Сысоева, А. Г. Тоневицкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т.147, №4. – С. 445– 448.
134. Маньковська І. М. Особливості перебудов функціональної системи дихання після тривалого перебування в умовах Антарктики /І. М. Маньковська,

- Є. В. Мойсєєнко, М. П. Дяченко // Фізіологічний журнал.— 2005— Т51, №3 — С.25— 31.
135. Марышева Е. Ф. Тромбоцитарный гемостаз при физической нагрузке: автореф.дис. на соиск. уч.степ. к.б.н.: 03.00.13 «физиология»/ Е. Ф. Марышева — Тюмень, 2003. — 26 с.
  136. Матвеев Л. П. К теории построения спортивной тренировки/ Л. П. Матвеев // Теория и практика физической культуры. — 1991. — №12. — С.11— 20.
  137. Матвеев Л. П. Общая теория спорта и её прикладные аспекты/ Л. П. Матвеев. —М.: Известия, 2001. — 333 с.
  138. Миронов П. И. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа при сепсисе/ П. И. Миронов, В. Ф. Альес // Реаниматология и интенсивная терапия. Анестезиология. — 2000. — №4. — С. 1— 10.
  139. Мищенко В. С. Реактивные свойства кардиореспираторной системы как отражение адаптации к напряженной физической тренировке в спорте: монография / В. С. Мищенко, Е. Н. Лысенко, В. Е. Виноградов. — К.: Науковий світ, 2007.— 351 с.
  140. Міщенко В. С. Типи фізіологічної реактивності системи дихання та особливості прояву фізичної працездатності спортсменів/ В. С. Міщенко, О. М. Лисенко, В. Є. Виноградов //Фізіологічний журнал. — 2006 — Т.52, №4, — С.69— 77.
  141. Мищенко В. С. Физиологические механизмы долговременной адаптации системы дыхания человека к напряженной мышечной деятельности: автореферат дисс. докт.биол.наук: 03.00.13. — Киев, 1985. — 49с.
  142. Мищенко В. С. Чувствительность и устойчивость реакций системы дыхания к гипоксии как отражение адаптации к напряженной спортивной тренировке/ В. С. Мищенко, А. И. Павлик // Спортивная медицина — 2008, №1. — С. 55— 65.
  143. Мищенко В. С. Функциональная подготовленность, как интегральная характеристика предпосылок высокой работоспособности спортсменов/ В. С.

- Мищенко, А. И. Павлик, В. Ф. Дяченко: Методическое пособие – Киев: ГНИИФКиС, 1999. – 129 с.
144. Мищенко В. С. Реализация анаэробных возможностей как компонента специальной выносливости спортсменов/ В. . Мищенко, Т. Томек, А. Ю. Дьяченко // Наука в олимпийском спорте. – 2003. – №1. – С.57– 63.
  145. Мищенко В. С. Функциональные возможности спортсменов / В. С. Мищенко – К.: Здоров'я, 1990 – 200 с.
  146. Мойбенко О. О. Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази у хворих на серцево-судинні захворювання/ О. О. Мойбенко, В. Є. Досенко, Я. М. Лутай, М. В. Хайтович, О. М. Пархоменко // Доповіді НАН України.– 2005.– №12.– С.173– 176.
  147. Мойбенко А. А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А. А. Мойбенко, В. Е. Досенко, А. М. Пархоменко – К.: «Наукова думка». – 2008. – 520 с.
  148. Мойсеєнко Є. В. Залежність дизадаптаційних розладів функціональних систем організму від поліморфізму гена HIF-1 $\alpha$  при тривалому перебуванні людини в Антарктиці /Є. В. Мойсеєнко, Т. І. Древицька // Фізіологічний журнал. – 2008 – Т.54, № 3 – С. 65– 73.
  149. Можайская И. А. Ассоциация Gly482Ser полиморфизма гена PGC1A с аэробной выносливостью у спортсменов/ И. А. Можайская, И. И. Ахметов // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов. Сборник научных трудов. – СПб. – 2006. – С.91– 94.
  150. Москатова А. К. Влияние генетических и средовых факторов на развитие моторных способностей: Лекция/ А. К. Москатова.– М.:ГЦОИФК, 1983. – 39 с.
  151. Москатова А. К. Генетическая обусловленность функциональных возможностей спортсмена: метод. разраб. для слушателей фак. усовершенствования и аспирантов ГЦОЛИФКа / А. К. Москатова – М.: ГЦОЛИФК, 1984. – 44 с.

152. Моссэ И. Б. Генетика спорта: вчера, сегодня, завтра/ И.Б. Моссэ// Труды БГУ.– 2012. – Т.7., Ч.1. – С.57– 68.
153. Начинская С. В. Основы спортивной статистики / С. В. Начинская. – К.: Вища школа, 1987. –190 с.
154. Никитюк В. А. Генетические маркеры и роль в спортивном отборе / В. А. Никитюк // Теория и практика физической культуры. – 1985. – №11. – С.38– 40.
155. Оганов В. С. Анализ ассоциации костной массы у спортсменов с биохимическими и молекулярно– генетическими маркерами ремоделирования костной ткани / В. С. Оганов, О. Л. Виноградова, Н. С. Дудов, В.С. Баранов, А. С. Миненков // Физиология человека.– 2008. – Т.34, №2. – С.56– 65.
156. Основні показники розвитку зимових олімпійських видів спорту в Україні у 1998 – 2000 роках. Інформаційний довідник. Під ред. В. П. Карленка, Київ – 2000. – 89 с.
157. Основні показники розвитку зимових олімпійських видів спорту в Україні 1998 – травень 2001р.р. Інформаційний довідник під ред. В. П. Карленка – 2001. – 132 с.
158. Основні показники розвитку літніх олімпійських видів спорту в Україні у 2005– 2008 р. Частина I,II –Київ.– 2009. – С.303, с.238.
159. Основні показники розвитку літніх олімпійських видів спорту в Україні у 1997–1999 р. Інформаційний довідник під ред. Донцова І.П. Київ – 2000.– 247 с.
160. Основні показники розвитку літніх олімпійських видів спорту в Україні у 2000 році та за олімпійський цикл 1997–2000 р.р. Інформаційний довідник. Під ред. Карленка В.П. Київ. – 2001. – 346 с.
161. Платонов В. Н. Адаптация в спорте/ В. Н. Платонов. – Киев: Здоровье, 1988. – 216 с.
162. Платонов В. Н. Общая теория подготовки спортсменов в олимпийском спорте / В. Н. Платонов. – Киев, Олимпийская литература, 1997 – 583 с.

163. Платонов В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения в 2 кн. / В. Н. Платонов. – К.: Олимп. лит., 2015. – Кн. 1. – 680 с. , Кн. 2. – 752 с.
164. Платонов В. Н. Спорт высших достижений и подготовка национальных команд к Олимпийским играм / В. Н. Платонов. — М.: Сов. спорт, 2010. — 310 с.
165. Платонов В. Н. Теоретические аспекты отбора в современном спорте / В. Н. Платонов, В. А. Запорожанов // Отбор, контроль и прогнозирование в спортивной тренировке: Сб. науч. тр. – К., 1990. – С.5– 16.
166. Попов Д. В. Факторы, ограничивающие аэробную работоспособность на уровне отдельной мышцы у людей с различным уровнем тренированности : автореф. диссерт. на соискание ученой степени канд. биол.н.: спец. 03.00.13 «Физиология» / Д. В. Попов . – Москва, 2007 – 25 с.
167. Попцов В. Некоторые аспекты спортивной физиологии применительно к видам спорта на выносливость / В. Попцов // Лыжные гонки. – 1998. –№1, (7) – С.3–8.
168. Радзієвський П. О. Механізми адаптації до нормобаричної гіпоксії в курсі інтервального гіпоксичного тренування у висококваліфікованих спортсменів // Фізіол. журн. – 2005. – №. 2 – С. 90–96.
169. Ребриков Д. В. ПЦР «в реальном времени» / Д. В. Ребриков, Г. А. Саматов, Д. Ю. Трофимов и др. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009 – 223с.
170. Rogozkin V. A. Генетическая предрасположенность человека к выполнению физических нагрузок. /В. А. Rogozkin // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов. Сб. научных трудов. – СПб., 2006. – С.28– 42.
171. Rogozkin V. A. Методы биохимического контроля в спорте/В. А. Rogozkin. – Ленинград, 1990. – 178 с.

172. Рогозкин В. А. Генетические маркеры физической работоспособности человека /В. А. Рогозкин, И. Б. Назаров, В. И. Казаков // Наука в олимпийском спорте – 2005, 2. – С. 97– 100.
173. Рогозкин В. А. Перспективы использования ДНК – технологий в спорте / В. А. Рогозкин, И. И. Ахметов, И. В. Астратенкова //Теория и практика физической культуры.– 2006 – № 7. – С.45– 47.
174. Рогозкин В. А. Гены-маркеры предрасположенности к скоростно– силовым видам спорта / В. А. Рогозкин, И. В. Астратенкова, А. М. Дружевская, О. Н. Федотовская // Теория и практика физической культуры. – 2005– №1. – С.2– 4.
175. Руженцова У. Ю. Взаимосвязь между симпатической нервной системой и эндотелином-1 в капиллярном кровотоке у больных ишемической болезнью сердца – значение GNB3 C825T полиморфизма / У.Ю. Руженцова //Лечащий врач. – 2009. – №9. — Режим доступа до журн.: <http://www.lvrach.ru/doctore/2008/01/4759338/>.
176. Саватеева Л. А. Влияние наследственных задатков и некоторых факторов внешней среды на двигательную подготовленность детей младшего школьного возраста: Автореф. дис.... канд биол. наук/ Л. А.Саватеева: – Минск, 1975. – 23.
177. Сергиенко Л. П. Генетика и спорт/ Л. П. Сергиенко – М.: Физкультура и спорт, 1990. – 171 с.
178. Сергиенко Л. П. Близнецы в науке/ Л. П. Сергиенко – К.: Вища школа, 1992. – 234 с.
179. Сергиенко Л. П. Основы спортивной генетики. Учеб. пособие для вузов/ Л.П. Сергиенко – К.: Вища шк. – 2004. – 632.
180. Сергиенко Л. П. Дерматоглифика, здоровье, спорт / Л. П. Сергиенко : монографія – Тернополь: Навчальна книга, Богдан.– 2012. – 272 с.
181. Серебровская Т. В. Гипоксия – индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания/ Т. В. Серебровская // Український пульмонологічний журнал – №3 – 2005. – С.77– 81.



182. Серебровская Т. В. Сравнительная оценка степени генетической обусловленности реакций кардиореспираторной системы человека на гипоксию и гиперкапнию/ Т. В. Серебровская // Космич. биология и авиакосмич. медицина –1982.– №6. – С.54– 57.
183. Серебровская Т. В. К исследованию генотипической обусловленности показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови при различных воздействиях на организм / Т. В. Серебровская, М. М. Филиппов // Физиологический журнал–1983.– Т. XXIX, №1.– С.48– 52.
184. Серебровская Т. В. Чувствительность к гипоксическому и гиперкапническому стимулу как отражение индивидуальной реактивности человека/ Т. В. Серебровская // Патол. физиология и экспериментальная терапия. –1985.– №5.– С.65– 69.
185. Серебровская Т. В. Особенности индивидуальной адаптации человека к гипоксии в зависимости от реактивности системы дыхания Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. доктора биол. наук, 03.00.13/ Т. В. Серебровская. –1988. – 37 с.
186. Серебровська Т. В. Індивідуальні особливості адаптації людини до періодичної гіпоксії: пошук можливих генетичних механізмів / Т. В. Серебровська, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Е. О. Асанов, В. О. Іщук, Є. В. Мойсеєнко, Т. І. Древицька, І. М. Маньковська // Фізіологічний журнал – Т. 53, №2 – 2007. – С. 16– 24.
187. Синелев В. А. Связь полиморфизма генов BDKRB2 и NOS3 с физической работоспособностью человека /В. А. Синелев, А. С. Бабенко, О. А. Межнина, С. А. Усанов // Материалы Международной конференции «Научно – практические проблемы спорта высших достижений».– Минск, 2008. – С. 241– 245.
188. Слозина Н. М. Анализ генетических полиморфизмов генов рецептора витамина D CollA1 у мужчин с метаболическими остеопатиями /Н. М. Слозина, Е. Г. Неронова, И. В. Трофимова, О. А. Саблин // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010.– №2– 3. – С. 177.

189. Сологуб Е. Б. Спортивная генетика: Учебное пособие/ Е. Б. Сологуб, В. А. Таймазов – М.: Терра – Спорт, 2000. – 127 с.
190. Солодков А. С. Адаптация к мышечной деятельности: состояние, проблемы, перспективы/ А. С. Солодков// Физиология человека. – 2000. – Т.26, №6. – С. 87– 93.
191. Солодков А. С. Работоспособность спортсменов: ее критерии и способы коррекции / А. С. Солодков, В. А. Бухарин, Д. С Мельников // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2007. – № 3 (25). – С. 74-79.
192. Сулимова Г. Е. ДНК-маркеры в генетических исследованиях: типы маркеров, их свойства и области применения — Режим доступа до журн. : <http://www.lab-cga.ru/articles/jornal01/index.htm>
193. Степанов В. А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина/ В. А. Степанов// Acta Naturae. – 2010. – Т2., №4 (7). – С. 18– 34.
194. Сычев Д. А. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие /Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатъев, В. Г. Кукес, Н. П. Бочков. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2007. – 248 с.
195. Тимофеева М. А. Перспективы изучения полиморфизмов ключевых генов нейромедиаторных систем /М. А. Тимофеева, Н. В. Малюченко, М. А. Куликова, В. А. Шлепцова, Ю. А. Щеголькова // Физиология человека.– 2008. – Т.34, №3. – С.114– 124.
196. Тоневицкий Е. А. Изменение профиля экспрессии генов регуляторов сплайсинга в ответ на физические нагрузки /Е. А. Тоневицкий, Е. В. Трушкин, М. Ю. Шкурников, Е. Б. Акимов, Д. А. Сахаров // Бюллетень экспериментальной биологии медицины.– 2009. – Т.147, №6. – С.674– 678.
197. Тронь Р. Взаємозв'язок поліморфних варіантів гена ACE та рівнів фізичної підготовленості спортсменів швидко-силових видів спорту / Р.Тронь, В. Ільїн, С. Дроздовська //Теорія і методика фізичного виховання і спорту –2010. – №4. – С.81– 84.

198. Уилмор Дж. Физиология спорта и двигательной активности/ Дж. Уилмор, Д.Костилл – К.: Олимпийская литература, 1997. – 505 с.
199. Ускоренные методы исследования энергетического метаболизма мышечной деятельности: Метод. рекомендации.– Сост. Душанин С.А. – К.,1984. – 31 с.
200. Фаламеева О. В. Молекулярно-генетические механизмы развития остеопороза как мишени для создания новых лекарственных препаратов / О. В. Фаламеева, А. В. Графов, Ю. В. Храпова, Е.А. Куляев, М. М. Рзаев и др.// Клинико-лабораторный консилиум – 2010. – №2 - 3. – С. 178.
201. Фаллер Д. М. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. Пер. с англ./ Д.М. Фаллер, Д. Шилдс. М.: Издательство БИНОМ. – 2011. –256 с.
202. Фасхутдинова Г.Г. Анализ полиморфизма генов дофаминовой системы у больных алкоголизмом, якутов и чукчей по этнической принадлежности /Г. Г. Фасхутдинова, С. С. Куличкин, Н. П. Матвеева // Медицинская генетика – 2008. – №4. –С.3– 8.
203. Федотовская О. Н. Ассоциация полиморфизмов генов *AMPD1*, *СКММ*, *G6PC2* и *MCT1* человека с мышечной деятельностью различной метаболической направленности авторе. на соиск. канд. биол.н. 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия; 03.02.07 – Генетика – 2012.– 22 с.
204. Федотовская О. Н. Влияние С34Т полиморфизма в гене АМФ– дезаминазы (*AMPD1*) на физическую работоспособность человека / О.Н. Федотовская // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: Сб. научных трудов. – СПб., 2006. – С.106– 119.
205. Федотовская О. Н. Ассоциация А/Г полиморфизма гена мышечной креатинкиназы (*СКММ*) с физической работоспособностью/ О. Н. Федотовская, И. В. Астратенкова // Материалы конгресса «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» – Санкт-Петербург, 2010 – С. 181.

206. Физиологическое тестирование спортсменов высокого класса [Беркус Р.Д., Банистер Е.У., Бушар К. и др.]; под ред. Дж. Д. Мак– Дугалла, Г.Э. Уэнгера, Г.Дж. Грина. – К.: Олимпийская литература, 1998. – 432 с.
207. Хакимуллина А. М. Ассоциация полиморфизма гена VEGF с гистоморфометрическими показателями мышечных волокон /А. М. Хакимуллина, И. И. Ахметов, Е. В. Любаева // Всероссийская медико-биологическая научная конференция молодых учёных «Фундаментальная наука и клиническая медицина». – СПб, 2007. – С.477– 479.
208. Хохлов И. Н. Методические детерминанты совершенствования тренировочного процесса в видах спорта с преимущественным проявлением выносливости: Дис. докт. пед. наук.: 13.00.04. / И. Н. Хохлов – СПб., 1996. – 197 с.
209. Цебржинский О. И. Гены семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом и предрасположенность к занятиям академической греблей / О. И. Цебржинский, А. В. Козырев, И. И.Ахметов // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2011. – №1, 71. – С.54– 58.
210. Четина Е. В Ассоциация аллельного полиморфизма трансформирующего фактора бета1 (TGFB1) T(861– 20)C с уровнем минеральной плотности костной ткани и экспрессией гена TGFB1 в периферической крови молодых здоровых и больных остеопорозом женщин / Е. В. Четина, М. Ю.Крылов, Н. В.Демин, В. А. Мякоткин //Медицинский совет. – 2008. – №11–12.
211. Шахлина Л.Я.-Г. Медико– биологические основы спортивной тренировки женщин / Л. Я.-Г. Шахлина – К.: Наукова думка, 2001 –327 с.
212. Шварц Б. В. О роли наследственных и средовых факторов в развитии физической работоспособности у детей и подростков (исследование близнецов): Автореф. дис. канд. мед. наук/ Б. В. Шварц –Тарту, 1972. – 35 с.
213. Шварц Б. В. Близнецовые данные о максимальном потреблении кислорода/ Б. В. Шварц // Теория и практика физической культуры. – 1973. – №10. – с.28– 31.

214. Шварц В. Б. Медико-биологические аспекты спортивной ориентации и отбора / В. Б. Шварц, С. В. Хрущев – М.: ФиС. – 1984. – 151 с.
215. Шварц Б. В. Медико– биологические критерии спортивной ориентации и отбора детей по данным близнецовых и лонгитудинальных исследований. – Автореф. дис...докт.мед.наук/ Б. В. Шварц – Л.: I– й Лен.мед. ин– т им. И.П. Павлова, 1991. – 54 с.
216. Шевченко А. В. Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ– 2 и 9 у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. В. Шевченко, О. В. Голованова, В. И. Коненков, О. М. Толкачева, В. Н. Максимов, М. И. Воевода, А. Г. Ромащенко //Терапевтический архив. – 2010. –№1 – С.31– 34.
217. Шенкман Б. С. Стратегия и клеточные механизмы адаптации мышц при развитии выносливости/ Б. С. Шенкман, Т. Л. Немировская, А. Н. Некрасов, В. С. Иванов //Теория и практика физической культуры. – 1994. – №1– 2. – С.13– 15.
218. Шехонин Б. В. Коллаген I, III, IV, V типов и фибронектин в биоптатах кожи больных синдромом Элерса-Данлоса и cutis laxa / Б. В. Шехонин, А. Н. Семячкина, Х. М. Макеев, и др.// Арх. патол. – 1988.–№12. – С.41– 48.
219. Шинкарук О. А. Отбор спортсменов и ориентация их подготовки в процес многолетнего совершенствования (на материале олимпийских видов спорта). Дис. на соискание ученой степени доктора наук по физ. восп.и спорту/ О.А. Шинкарук – Киев , 2011. – 523 с.
220. Шинкарук О. А. Теорія і методика підготовки спортсменів: управління, контроль, відбір, моделювання та прогнозування в олімпійському спорті / О. Шинкарук О. – К.: Поліграф експрес, 2013. – 136 с.
221. Шихова Ю. В. Полиморфизм гена NFATC4 и аэробная работоспособность спортсменов/ Ю. В. Шихова, И. И. Ахметов, Д. В. Попов, С. С. Миссина // Всероссийская медико– биологическая научная конференция молодых учёных «Фундаментальная наука и клиническая медицина». – СПб, 2007. – С.523– 524.

222. Шихова Ю. В. Полиморфизм гена *CNB* и физическая работоспособность у спортсменов/ Ю. В. Шихова, И. И. Ахметов, И. В. Астратенкова, Д. В. Попов, С. С. Миссина, О. Л. Виноградова, В. А. Рогозкин // IV Всероссийская с международным участием школа-конференция по физиологии мышц и мышечной деятельности «Инновационные направления в физиологии двигательной системы и мышечной деятельности». – М., 2007. – С.128– 129.
223. Шихова Ю. В. Ассоциация полиморфизма гена *CnB* с гипертрофией миокарда у спортсменов/ Ю. В. Шихова, И. И. Ахметов // Материалы IX Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2006 – С.401– 402
224. Шишкин С. С. Биомедицинские аспекты в исследовании биохимического полиморфизма активнов и некоторых актин-связывающих белков / С. С. Шишкин, Л. И. Ковалёв, И. Н. Крахмалева, М. А. Ковалёва, Л. С. Ерёмина, В. О. Попов. – В кн. Молекулярный полиморфизм человека. Под ред. Варфоломеева С.Д. М.: Изд- во РУДК. – 2007. – Т.2. – С.483– 539.
225. Шлепцов В. А. Участие ренин–ангиотензиновой системы в формировании эмоционального состояния человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, №4. – С. 368– 371.
226. Шульговский В. В. Основы нейрофизиологии / В. В. Шульговский. – М., Аспект Пресс, 2002. –278с.
227. Этико–правовые аспекты проекта "Геном человека" (международные документы и аналитические материалы). – М.: РНКБ РАН, 1998. – 190 с.
228. Этические принципы проведения геномных исследований человека и связанных с ними медицинских процедур //Генетика. 1999. Т.35, № 10, с. 1437– 1438.
229. Ященко А. Г. Ознаки порушення адаптації периферичної ланки системи кровообігу у висококваліфікованих важкоатлетів / А.Г.Ященко // Актуальні проблеми фізичної культури і спорту. – 2003. – №1. – Р.168– 172.

230. Ященко А. Г. Насосна функція серця – інформативний чинник функціональної підготовленості спортсменів різної спеціалізації /А. Г. Ященко, О. В. Майданюк // Актуальні проблеми фізичної культури і спорту. – 2006. – №10. – С. 68– 74
231. Abecasis G. R. An integrated map of genetic variation from 1092 human genomes/ G. R. Abecasis, A. Auton, L. D. Brookset al. // Nature.– 2012. – V.489, №7414. – P.56-65.
232. Abilleira S. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis / S Abilleira, S. Bevan and H. S. Markus // Med.Genet.2006. – V.43.– P.897– 901.
233. Adamo K. B. Influence of Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 polymorphism on glucose response to exercise training in type 2 diabetes/ K. B. Adamo, R. J. Sigal, K. Williams, G. Kenny, D. Prud'homme, F. Tesson // Diabetologia.– 2005. – V. 48.– P. 1503-1509.
234. Aguiar A. F. Myogenin, MyoD and IGF-1 regulate muscle mass but not fiber – type conversion during resistance training in rats / A. F. Aguiar, I. J.Vechetti – Junior, R. W. Alves de Souza, E. P. Castan, R. C. Milanezi-Aguiar //I nt.J. Sports Med. – 2013. – V.34. – P.293– 301.
235. Ahmetov I. I. Current progress in sport genomics/ I. I.Ahmetov, O. N. Fedotovskaya // Advances in clinical chemistry. – 2015. – 68 p.
236. Ahmetov I. I. Effect of HIF1A gene polymorphism on human muscle performance/ I. I. Ahmetov, A. M. Hakimullina, E. V. Lyubaeva, O. L. Vinogradova, V. A. Rogozkin //Bull Exp Biol Med. – 2008 . – V.146, №3. – P. 351– 3.
237. Ahmetov I. I. Association of the VEGFR2 gene His472Gln polymorphism with endurance– related phenotypes// I. I. Ahmetov, A. M. Hakimullina, D. V. Popov et all// Eur. J. Appl. Physiol. – 2009. – V.107. – P.95– 103.
238. Ahmetov I. I. The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status and related phenotypes / I. I. Ahmetov, A. G. Williams, D. V. Popov, E. V. Lyubaeva, A. M. Hakimullina, O. N. Fedotovskaya, I. A. Mozhayskaya,

- O.L. Vinogradova, I.V. Astratenkova, H. E. Montgomery, V. A. Rogozkin // Human Genetics. – 2009. – V.126, №6. – P.751–761.
239. Ahmetov I. I. Sport genomics: current state of knowledge and future directions / I. I. Ahmetov // Cellular and Molecular Exercise Physiology.– 2012. – V.1, N.1. – P.1– 24.
240. Ahsan A. Simultaneous selection of the wild-type genotypes of the G894T and 4B/4A polymorphisms of NOS3 associate with high– altitude adaptation/ A. Ahsan, T.Norboo, M. A. Baig, M. A. Qadar Pasha //Ann. Humgenet. – 2005.– V.69, №3. – P.260.
241. Ai– Lun Yang. Chronic Exercise Increases Both Inducible and Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells of Rat Aorta /Yang, Ai– Lun; Tsai Shaw– Jenq; Jiang, Meei Jyh; Jen, J. Chauying, Chen Hsiuning//Journal of Biomedical Science – 2002. – V. 9, № 2. – P.149.
242. Aldhoon B. PPAR gamma polymorphism in obesity: Weight– loss maintenance, psychobehavioral indexes and energy intake during 4– year follow– up/ B. Aldhoon , V. Hainer, B. Bendlová, M. Kunešová, J. Pařízková , K. Kabrnová, R. Braunerová, M.Wagenknecht, D. Šrámková, P. Hlavatý // International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. – 2004. – 28 (Suppl 1). – S. 105.
243. Allen J. B. Sailing and sports medicine: a literature review/J. B. Allen, M. R. De Jong //Br J Sports Med. – 2006. – V.40. – P. 587–593.
244. Alvarez R. Genetic variation in the rennin-angiotensin system and athletic performance / R. Alvarez, N. Terrados, R.Ortolano et al. //Eur. J.Appl.Physiol. – 2000. – V.82. – P.117– 120.
245. Ameln H. Physiological activation of hypoxia inducible factor– 1 in human skeletal muscle/ H. Ameln, Th. Gustafsson, C. J. Sundberg, K. Okamoto, E. Jansson, L. Poellinger, Yu. Makino // The FASEB Journal. – 2005. – V. 19. –P.1009– 1011.
246. Amir O. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes/ Offer Amir, Ruthie Amir, Chen Yamin, E. Attias, Nir Eynon, et al. // Exp. Physiol. – 2007. – V.92, N.5. – P.881– 886.



247. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome //Nature. – 2012. – V. 489 (7414). – P. 57-74.
248. An P. Familial aggregation of exercise heart rate and blood pressure in response to 20 weeks of endurance training: the HERITAGE family study / P. An, L. Perusse, T. Rankinen, et al.// Int.J.Sports Med. – 2003. – V.24, N.1. – P.57– 62.
249. Andersen G. Evidence of an association between genetic variation of the coactivator PGC- 1 $\beta$  and obesity/ G. Andersen, L. Wegner, K. Yanagisawa, C.S. Rose, J. Lin et al.// J.Med.Genet. – 2005. – V.42. – P.402– 407.
250. Andries L. J. Morphoregulatory interactions of endocardial endothelium and extracellular material in the heart/ L. J. Andries, S. U. Sys, D. L. Brutsaert // Herz.– 1995.– V.20 – P. 135– 145.
251. Aoyama T. Altered constitutive expression of fatty acid– metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator– activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ )/ T. Aoyama, J.M. Peters, N. Iritani, T. Nakajima, K. Furihata, T. Hashimoto et al. // J Biol Chem. – 1998.– 273.– P.5678– 5684.
252. Appelhoff R. Differential Function of the Prolyl Hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the Regulation of Hypoxia– inducible Factor/ R. Appelhoff, Tian Ya– Min, R.R. Raval, H. Turley, A. L. Harris, Ch. W.Pugh., P. Ratcliff, J. Gleadle //The Journal of Biological Chemistry. –2004. – V.279. – P. 38458– 38465.
253. Aragonés J. Deficiency or inhibition of oxygen sensor Phd1 induces hypoxia tolerance by reprogramming basal metabolism / J. Aragonés, M.Schneider, K.Van Geyte, P. Fraisl, T. Dresselaers, M. Mazzone et al. // Nature Genetics. – 2008. – V. 40. –P. 170 – 180.
254. Arany Z. The Transcriptional Coactivator PGC– 1 $\beta$  Drives the Formation of Oxidative Type IIX Fibers in Skeletal Muscle/ Z. Arany, N. Lebrasseur, C. Morris, et al. // Cell Metab. – 2007. – V.5(1). – P.35– 46.
255. Arany Z. PGC– 1 $\alpha$  and metabolic control in skeletal and cardiac muscle. NC coregulators and human diseases/ Z. Arany, B.M.Spiegelman – Wold Scientific, 2008.– P.301– 318.

256. Arnet U. A. Regulation of endothelial nitric- oxide synthase during hypoxia/ U. A. Arnet, A.McMillan, J.L. Dinerman, B.Ballermann, C.J. Lowenstein // *J Biol Chem.* – 1996. – 271. – P. 15069–15073.
257. Astrup A. Impact of the v/v 55 polymorphism of the uncoupling protein 2 gene on 24- h energy expenditure and substrate oxidation/ A.Astrup, S.Toubro, L.T. Dalgaard, et al. // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1999. – V.23, №10. – P.1030– 4.
258. Award M.R. Genotypic variation in the transforming growth factor- beta I gene: association with transforming growth factor- beta I production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation/ M. R. Award, A. El Gamel, P. Hasleton et al // *Transplantation.* – 1998.–V. 66. – P. 1014 – 20.
259. Bahadori B. Polymorphisms of the hypoxia-inducible factor 1 gene and peripheral artery disease /B. Bahadori, E. Uitz, A. Mayer, J. Harauer, K. Dam, M. Truschnig- Wilders, E. Pilger, W.Renner// *Vascular Medicine.*– 2010. – V.15, №5. – 371–374.
260. Bailey S. J. The nitrate- nitrite- nitric oxide pathway: Its role in human exercise physiology / S.J. Bailey, A.Vanhatalo, P.G. Winyard, A.M. Jones // *European Journal of Sport Science.* – 2012. – V.12, №4. – P.309– 320.
261. Bailey S. J. Dietary nitrate supplementation reduces the O<sub>2</sub> cost of low- intensity exercise and enhances tolerance to high- intensity exercise in humans / S. J. Bailey, P. G. Winyard, A.Vanhatalo, J. R. Blackwell, F.J. Dimenna, D.P. Wilkerson // *Journal of Applied Physiology.* – 2009. –107. – P. 1144– 1155.
262. Bagos P. G. The GNB3 C825T polymorphism and essential hypertension: a meta- analysis of 34 studies including 14,094 cases and 17,760 controls/ P. G. Bagos, A. L. Elefsinioti, G. K. Nikolopoulos, S.J. Hamodrakas // *J. Hypertens.* – 2007. – V.25, №3. – P. 487–500.
263. Barger P. M. Deactivation of peroxisome proliferator- activated receptor- alpha during cardiac hypertrophic growth/ P. M. Barger, J. M. Brandt, T. C. Leone, C. J. Weinheimer, D. P. Kelly // *Journal of Clinical Investigation* – 2000.– V. 105. – P. 1723– 1730.

264. Beggs A. H. Cloning and characterization of two human skeletal muscle  $\alpha$ -actinin genes located on chromosomes 1 and 11/ A. H. Beggs, T. J. Byers, J. H. Knoll, F. M. Boyce, G. A. Bruns et al. // Journal of biological chemistry. – 1992. – V.267, №13. – P.9281– 9286.
265. Benson S. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)– gamma expression in human vascular smooth muscle cells: Inhibition of growth, migration, and c– fos expression by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)– gamma activator troglitazone /S. Benson, J. Wu, S. Padmanabhan, T. W. Kurtz, H. A. Pershadsingh.// Am J Hypertens.– 2000. – 13.– P.74– 82.
266. Berman Y. A. Gene for speed: the emerging role of alpha– actinin– 3 in muscle metabolism / Y.Berman , K.N. North //Physiology. – 2010 . –V. 25, №4. – P. 250– 9.
267. Bescós R. The Effect of Nitric– Oxide– Related Supplements on Human Performance/ R. Bescós, A. Sureda; J. A. Tur, A. Pons // Sports Medicine – 2012. – V. 42, №2 – P. 99 – 117.
268. Bescós R. Acute administration of inorganic nitrate reduces  $VO_{2peak}$  in endurance athletes /R. Bescós, F.A. Rodriguez, X. Iglesias, M.D. Ferrer, E. Iborra, A. Pons // Medicine and Science in Sports and Exercise. – 2011. – V.43. – P. 1979-86.
269. Billat V. Training and bioenergetic characteristics in elite male and female Kenyan runners./ Billat V, Lepretre PM, Heugas AM, Laurence MH, Salim D, Koralsztein JP. // Med Sci Sports Exerc.– 2003. – V.35, №2. – P. 297– 304.
270. Biswas M. Role of Nrf1 in antioxidant response element– mediated gene expression and beyond/ M.Biswas, J.Y. Chan //Toxicol. Appl. Pharmacol – 2010. – V. 244, №1. – P. 16–20.
271. Bohuslavová R. Gene expression profiling of sex differences in HIF1– dependent adaptive cardiac responses to chronic hypoxia/ R. Bohuslavová, F. Kolář, L. Kuthanová, J. Neckář, Tichopád, G. Pavlinkova. //JAppl Physiol. – 2010. – V.109. – P. 1195–1202.

272. Botstein B. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms / B. Botstein, R. L. White, M. Skolnick, R. V. Davis // *Amer. J. Hum. Genet.* –1980. – V.32.– P.314– 331.
273. Bouchard C. Genetics of aerobic and anaerobic performances/ C. Bouchard, F. T. Dionne, J.-A. Simoneau, M. R. Boulay // *Exercise and Sport Sciences Reviews.* – 1992. – V. 20. – P. 27– 58.
274. Bouchard C. Genomic Predictors of Maximal oxygen Uptake response to standardized exercise training programs / C. Bouchard, M.A. Sarzynski, T.K. Rice, W.E. Kraus, T.S Church, Y.J. Sung, D.C. Rao, T. Rankinen // *J.Appl. Physiol.* – 2011. – V.110, №5. – P. 1160-70.
275. Bouchard C. Aerobic performance in brother, dizygotic and monozygotic twin / C. Bouchard, R. Lesage, G. Lortie, J.–A. Simoneau, P. Hamel, M.R. Boulay, L. Perusse, G.A. Theriault, C. Leblanc // *Medicine and Science in Sports and Exercise.* – 1986. – V.18. – P. 639– 646.
276. Bouchard C. Overcoming barriers to progress in exercise genomics / C. Bouchard // *Exercise and sport sciences rewiews.* – 2011. – V.39, № 4. – P.212– 217.
277. Bouchard C. Familial aggregation of VO<sub>2</sub>max response to exercise training: result from the HERITAGE Family Stady/ C.Bouchard, P. An, T. Rice, J.S. Skinner, J.H. Wilmore, J. Gagnon, L.Perusse, A.S. Leon, D.C. Rao // *J Appl Physiol.*– 1999. – № 87. – P.1003– 1008.
278. Bouchard C. Genetics and Physical Performance/ C. Bouchard, R. Malina, L. Perusse – *Human Kinetics*, 1997.– 400 p.
279. Bouchard C. Individual differences in response to regular physical activity/ C. Bouchard, T. Rankinen // *Med Sci Sport Exerc.* – 2001. – № 33. – P. 446– 51.
280. Bouchard C. Exercise genomics: a Paradigm shift is needed/ C.Bouchard // *British journal of Sports Medicine.* – 2015. – P.1 – 16.
281. Boulé N. G. Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study/ N. G. Boulé, S. J. Weisnagel, T. A. Lakka, A. Tremblay, R. N. Bergan, et al.// *Diabetes Care.* – 2005. – V. 28, №1. – P. 108– 14.

282. Boyd S. D. Everything you wanted to know about small RNA were afraid to ask // Laboratory Investigation. – 2008. – 88 p.
283. Bradley S. J. Nitric oxide synthase inhibition reduces leg glucose uptake but not blood flow during dynamic exercise in humans/ S. J. Bradley, B. A. Kingwell, G. K. McConnell // Diabetes. – 1999. – 48. – P. 1815– 21.
284. Braissant O. Differential expression of peroxisome proliferator– activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- $\alpha$ , - $\beta$  and - $\gamma$  in the adult rat/ O.Braissant, F. Foufelle, C. Scotto, M. Dauca, W. Wahli // Endocrinology.– 1996. – 137, P.354–366.
285. Braun A. Polymorphisms in the gene for the human B2– bradykinin receptor: new tools in assessing a genetic risk for bradykinin– associated diseases / A. Braun [et al.] // Immunopharmacology. – 1996. – 33. – P. 32–35.
286. Bray M. S. The human gene map for performance and health– related fitness phenotypes: the 2006–2007 update / M. S. Bray, J. M. Hamberg, L. Perrusse, T.Raikinen, S. M. Roth, B. Wolfarth, C. Bouchard // Medicine &Science in Sports & Exercise. – 2009. – V.41, N1.– P.35– 73.
287. Bray M. S. Implications of gene behavior interactions: prevention and intervention for obesity/ M. S. Bray // Obesity (Silver Spring). – 2008. –16(Supl).–72– 78.
288. Breitbach S. Circulating cell-free DNA: an up-coming molecular marker in exercise physiology/ S. Breitbach, S. Tug, P. Simon //Sports Medicine. – 2012. – V. 42, № 7.– P. 565– 586.
289. Brookes A. J. The essence of SNPs/ A. J. Brookes // Gene. 1999. – V.234. – N.2. – P. 177.
290. Brull D. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left– ventricular growth response / D. Brull [et al.] // Lancet. – 2001. – 358. – P. 1155–1156.
291. Brutsaert T. D. Regional differences in expression of VEGF mRNA in rat gastrocnemius following 1hr exercise or electrical stimulation/ T. D. Brutsaert, T.P. Gavin, Z. Fu et al.// BMC Physiol. – 2002.– V.19. – P.2 – 8.

292. Buemann B. The association between the val/ala-55 polymorphism of the uncoupling protein 2 gene and exercise efficiency/ B. Buemann, B. Schierning, S.Toubro, et al. // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2001. – V. 25, №4. – P.467– 71.
293. Buford Th.W. Toward Exercise as Personalized Medicine/ Th. W. Buford, M. D. Roberts, T. S. Church // *Sports Medicine.* – 2013. – V.43(3). – P. 157-65.
294. Caballero V. Preliminary molecular genetic analysis of the receptor interacting protein140 in women affected by endometriosis / V. Caballero, R. Ruiz, J. A. Sanz, M. Cruz, M. A. Lopez-Nevot et al. // *Journal of experimental & clinical assisted reproduction.* – 2005. – V. 2, №11. – P. 1– 9.
295. Caldú X. Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects / X. Caldú, P. Vendrell, D. Bartres-Faz et al. // *Neuroimage.* – 2007. – V. 37, N.4. – P.1437.
296. Calnek D. S. Peroxisome proliferator- activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells/ D. S. Calnek, L. Mazzella, S. Roser, J. Roman, C. M. Hart // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – V. 23. – P. 52–57.
297. Callis T. E. MicroRNAs in skeletal and cardiac muscle development/ T. E. Callis, J. F. Chen, D. Z. Wang // *DNA Cell Biol.* – 2007. – V. 26, N4. – P. 219– 225.
298. Cam F. S. Association Between the ACE I/D Gene Polymorphism and Physical Performance in a Homogeneous Non- Elite Cohort /F. S. Cam, Muzaffer Colakoglu, Cevad Sekuri, Sule Colakoglu, Çagatay Sahan // *Can J. Appl. Physiol.* – 2005. – V.30, №1. – P. 74– 86.
299. Cambien F. Polymorphisms of the transforming growth factor-beta 1 gene in relation to myocardial infarction and blood pressure. The Etude Cas-Témoin de VInfarctus du Myocard (ECTIM) Study / F. Cambien, S. Ricard, H. Molloy et al. // *Hypertension.* – 1996. – V. 28. – P. 881–7.
300. Cao H. Promoter polymorphism in PCK1 (phosphoenolpyruvate carboxykinase gene) associated with type 2 diabetes mellitus / H. Cao, van der Veer E, M.R. Ban, A. J. Hanley, B. Zinman, S.B. Harris, T.K. Young, J.G. Pickering, R.A. Hegele // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – V.89. – P. 898–903.

301. Carey G. Personality and psychopathology: genetic perspectives/ G. Carey, D.L. DiLalla //J. Abnorm. psychol. –1994. – V.103, №1. – P.32– 43.
302. Carter D. R. Mechanical loading histories and cortical bone remodeling / D. R. Carter // Calcified Tissue Int. –1984. –V.36. – P.19– 24.
303. Castagna O. Assessment of energy demand in Laser sailing: influences of exercise duration and performance level/ O. Castagna, J. Brisswalter //Eur J Appl Physiol. – 2007. – V. 99. – P. 95–101.
304. Castro R. 5,10–methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T and 1298A>C mutations are associated with DNA hypomethylation/ R. Castro, I.Rivera, P.Ravasco, M.E. Camilo, C.Blom // J. of Medical Genetics.– 2004. – V.41. – P.454– 458.
305. Chambers J. C. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance/ J. C. Chambers, P. Elliott, D. Zabaneh, W. Zhang, et al. // Nature Genetics. – 2008. – V.40. – P. 716 – 718.
306. Chan J. Y. Cloning of Nrfl, an NF– E2– related transcription factor, by genetic selection in yeast/ J. Y. Chan, X. L. Han, Y. W. Kan //Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1993. – V.90, №23. – P.11371–5.
307. Chang W.T. A novel function of transcription factor alpha– Pal/NRF– 1: increasing neurite outgrowth/ W.T. Chang, H .I. Chen, R. J. Chiou, C. Y. Chen, A. M. Huang //Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. –V.334, №1. – P. 199–206.
308. Chen J. F. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation/ J. F. Chen, E. M. Mandel, J. M. Thomson, Wu Q., T. E. Callis et al.//Nature genet. – 2006.– V.38. – P.228– 233.
309. Chen X. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases/X. Chen, Y. Ba, L. Ma, X. Cai, Y. Yin et al // Cell Res.– 2008. – V.18, №10. – P.997– 1006.
310. Chinchilla A. MicroRNA profiling during mouse ventricular maturation: a role for miR–27 modulating Mef2c expression/ A. Chinchilla, E. Lozano, H. Daimi,

- F.J.Esteban, C. Crist, A. E. Aranega, D. Franco //Cardiovascular Reasearch – 2010 – V.89, 1. – P.98– 108.
311. Chiu H.–Ch. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy / Hsiu– Chiang Chiu, A. Kovacs, D.A. Ford, Fong-Fu Hsu, R. Garcia, P. Herrero, J. E. Saffitz, J.E. Schaffer// J Clin Invest.– 2001. – V.107, N. 7. – P. 813–822.
312. Cieszczyk P. Variation in peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$  gene in elite combat athletes / P.Cieszczyk , M. Sawczuk, A. Maciejewska, K. Ficek, J. Eider // European Journal of Sport Science. – 2011. – V.11, №2. – P.119– 123.
313. Cieszczyk P. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in polish power–orientated athletes/ P. Cięszczyk, J.Eider, A. Arczewska, M. Ostanek, A. Leońska–Duniec, S. Sawczyn, K. Ficek, N. Jascaniene, K. Kotarska, K. Sygit // Biology of sport. – 2011. – V.28, №2.– 111– 114.
314. Clarkson P. M. ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women / P. M. Clarkson, J. M. Devaney, H. Gordish–Dressman, P. D.Thompson, M. Hubal, et al. // J Appl Physiol –2005. – №99. – P.154–163.
315. Cloninger C. R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants: A proposal / C. R. Cloninger // Arch.Gen.Psychiatry.– 1987.– V.44. – P.573.
316. Collins M. Athletes with exercise– associted fatigue have abnormally short muscle DNA telomeres/ M. Collins, V. Renault, L.A. Grobler, A.St Clair Gibson, Lambert M.I., et al. // Med. Sci. Sports Exerc. – 2003. – V.35, №9. – P.1524– 1528.
317. Collins M. The Col5A1 Cene and musculoskeletal soft tissue injuries / M. Collins, M. Posthumus, A.V. September, M.P. Schwellnus // Book of Abstracts of the 14th Annual Congress of the European College of Sport Science – Oslo , 2009. – P. 55– 56.
318. Collins M. Genetics and Sport / M. Collins // Medicine and Sport Science. – 2009. – V.54. – 200 p.



319. Coming D. E. A multivariate analysis of 59 candidate genes in personality traits: the temperament and character inventory // Clin. Genet. – 2000. – V. 58. – P.375– 385.
320. Cortese–Krott M. M. Human red blood cells at work: identification and visualization of erythrocytic activity in health and disease/ M. M. Cortese–Krott, A. Rodriguez– Mateos, R. Sansone, G. C. Kuhnle, S. Thasian-Sivarajah et al.// Blood. – 2012. – 120. – P.4229– 4237.
321. Costa V. Characterization of a novel polymorphism in PPARG regulatory region associated with type 2 diabetes and diabetic retinopathy in Italy / V. Costa, A. Casamassimi, K. Esposito, A. Villani, M. Capone, R. Iannella, B. Schisano, M. Ciotola, et al.// Journal of biomedicine and biotechnology. – 2009. – doi: 10.1155/2009/126917
322. Cravchik A. Functional Analysis of the Human D2 Dopamine Receptor Missense Variants / A.Cravchik, D. R. Sibley, P. V. Gejman V. Pablo // Journal of biological chemistry. –1996.– V. 271, № 42. – P. 26013– 26017
323. Cresci S. Activation of a novel metabolic gene regulatory pathway bychronic stimulation of skeletal muscle/ S. Cresci, L. D. Wright, J. A. Spratt, F. N. Briggs, and D.P. Kelly // Am J Physiol Cell Physiol –1996. –V. 270 – P.1413–P.1420.
324. Cruz–González I. Association between – T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study /I. Cruz-González, E. Corral, M. Sánchez-Ledesma, Sánchez-Rodríguez, C. Martín-Luengo, R. González-Sarmiento // BMC Cardiovascular Disorders – 2009. – V.9, №35. – P.1–6. doi:10.1186/1471– 2261– 9– 35.
325. Dang C. V. Muscle fatigue from losing your PHD/ C.V . Dang, P. Gao //Cell Metab. – 2008. – V.7, №3. – P.191– 2.
326. Danoviz M. E. Hypertension, obesity and GNB 3 gene variants / M. E. Danoviz, A. C. Pereira, J. G. Mill, J. E. Krieger // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2006. – V.33. – P. 248– 252.

327. Deeb S. S. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S. S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto, et al. // Nat Genet. – 1998. – V.20, №3. – P.284– 7.
328. Delerive P. Peroxisome proliferator– activated receptor activators inhibit thrombin– induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein– 1 signaling pathway/ P.Delerive, F. Martin-Nizard, G.Chinetti, F.Trottein, J.C. Fruchart, J.Najib, P. Duriez, B.Staels //Circ Res.– 1999. – 85. – P. 394–402.
329. De Moor M. H. Genome– wide linkage scan for athlete status in 700 British femail DZ twin pairs / M. H. De Moor, T. D. Spector, L. F. Cherkas, M. Falchi, J. J. Hottenga, D. I. Boomsma, E. J. De Geus// Twin Res Hum Genet. – 2007. – V.10. – P. 812– 820.
330. Deng L. A Study on polymorphisms of elastin gene in Chinese han patients with isolated systolic hypertension / L. Deng, R. Huang, Z. Chen, L. Wu, D.L. Xu // American Journal of Hypertension – 2009. – V. 22, №6. – P. 656– 62.
331. Denis L. J. Matrix metalloproteinase inhibitors: present achievements and current prospects / L. J. Denis, J. Verweij // Investig. New Drugs –1997.– V.15.– P. 175– 185.
332. Dennis R. A. Muscle expression of genes associated with inflammation, growth, and remodeling is strongly correlated in older adults with resistance training outcomes / R. A. Dennis, H. Zhu, P. M. Kortebein, H. M. Bush, J. F. Harvey, D. H. Sullivan, Ch. Peterson //Physiol. Genomics – 2009. – V.38, № 169 – P.175.
333. Dhamrait S. S. Variation in the uncoupling protein 2 and 3 gened and human performance / S.S.Dhamrait, A.G. Williams, S.H. Day // J.Appl. physiol. –2012. – V.112, №7. – P.1122– 7.
334. Dhamrait S. S. Mitochondrial uncoupling proteins regulate angiotensin– converting enzyme expression: crosstalk between cellular and endocrine metabolic regulators suggested by RNA interference and genetic studies/ S. S. Dhamrait, C. Maubaret, U. Pedersen–Bjergaard, D. J. Brull Peter Gohlke, J. R. Payne, M. World,

- B. Thorsteinsson, S. E. Humphries and H. E. Montgomery // Inside the Cell. – 2015. – P.1–12.
335. Dickhuth H. African runners: nature or nurture? // Book of Abstracts of the 14th Annual Congress of the European College of Sport Science – Oslo , 2009. – P. 316.
336. Döring F. A common haplotype and Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF1A) gene in elite endurance athletes/ F. Döring, S. Onur, A. Fischer, M. R. Boulay, L. Pérusse, T. Rankinen, R. Rauramaa, B. Wolfarth, Claude Bouchard //J Appl Physiol. – 2010.– V. 108 – P.1497– 1500.
337. Doshi A. A. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in Failing human myocardium/ A. A. Doshi, M. T. Ziolo, H. Wang, E. Burke, A. Lesinski, P. Binkley // Card Fail. – 2010. – V.16, № 4. – P.314– 319.
338. Drevytska T. HIF-3 $\alpha$  mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise / T. Drevytska, B. Gavenauskas, S. Drozdovska, V. Nosar, V. Dosenko, I. Mankovska //Pathophysiology. –2012. –V. 19, №3. – P.205– 14.
339. Dreyer H. Effect of 12 weeks of water exercise on gene expression following essential amino acid and carbohydrate ingestion in older adults/ H. Dreyer, M. Drummond, S. Fujita, E. Volpi // Med & Sci in Sports & Exercise – 2009. – V.41, N 5. – P.57.
340. Dreissigacker U. Positive correlation between plasma nitrite and performance during high-intensive exercise but not oxidative stress in healthy men / U. Dreissigacker, M. Wendt, T. Wittke, D. Tsikas, N. Maassen // Nitric Oxide. – 2010. – 23. – P.128– 135.
341. Drozdovska S. B. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase (eNOS) associate with exercise-induced hypoxia adaptation/ S. B. Drozdovska, V. E. Dosenko, V. N. Ilyin, M. M. Filippov, L. M. Kuzmina // Baltic Journal of health and physical activity (Research Yearbook).– 2009.–V.1, №1. – P.13– 18.

342. Drozdovska S. B. The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians / S. B. Drozdovska, V. E. Dosenko, I.I. Ahmetov, V. N. Ilyin // *Biology of sport*. – 2013. – V.30, №3. – P.163– 167.
343. Drozdovska S. T(–786)→C polymorphism of endothelial no– synthase (enos) is a marker of sportsmen's resistance to exercise–induced hypoxia / S.Drozdovska , M.Filippov, V.Dosenko, L.Kuzmina // 14 th Annual Congress of the ECSS, Oslo, Norway – 2009. – P. 502.
344. Druzhevskaya A. M. Association of the *ACTN3* R577X polymorphism with power athlete status in Russians/ A. M. Druzhevskaya, I. I. Ahmetov, I. V. Astratenkova, V. A. Rogozkin // *Eur. J. Appl. Physiol.*– 2008.– V.103. – P. 631–34
345. Edge J. Ammonium chloride ingestion attenuates exercise-induced mRNA level in human muscle / J. Edge, T. Mundel, H. Pilegaard, E. Hawke, M. Leikis et al. // *PLoS ONE* – 2015. – V.10, №12. – P.1-14.
346. Ehlert T. Epigenetics in Sports/ T. Ehlert, P Simon,. D. A.Moser // *Sports medicine*. – 2013. – V. 43. – P.93– 110.
347. Eider J. The *VEGFR2* gene His472Gln polymorphism in Polish endurance athletes/ J. Eider, A. Leonska– Duniec, A. Maciejewska– Karłowska, M. Sawczuk, K. Ficek, S.Sawczuk, P. Cieszczyk//*International SportMed Journal*. – 2013. – V.14, N1.– P. 29– 35.
348. Ek J. Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferation– activated receptor.gamma2 (*PPAR– gamma2*): Divergent modulating effects on body mass index in obese Caucasian men / J. Ek, S.A. Urhammer, T. I. Sorensen , T. Andersen, J. Auwerx , O. Pedersen // *Diabetologia* . – 1999. – V.42. – P. 892– 895.
349. Ek J. Studies of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferators– activated receptor– g2 (*PPAR– g2*) gene in relation to insulin sensivity among glucose tolerant Caucasians / J. Ek, G. Andersen, S.A. Urhammer, B. Carstensen, K. Borch– Johnsen, T. Drivsholm et al. // *Diabetologia*. – 2001. – V.164.– P.1170– 1176.

350. Ellis J. M. Adipose acyl-CoA synthetase-1 (ACSL1) directs fatty acids towards  $\beta$ -oxidation and is required for cold thermogenesis /J. M. Ellis, L. O. Li, P.- Chi Wu, T. R. Koves, O. Ilkayeva, R. D.Stevens, S. M. Watkins, D. M. Muoio, and R. A. Coleman// Cell Metab.– 2010.– V.12, №1. – P. 53–64.
351. Ellis J. M. Mouse Cardiac Acyl Coenzyme A Synthetase 1 Deficiency Impairs Fatty Acid Oxidation and Induces Cardiac Hypertrophy / J. M. Ellis, S. M. Mentock, M. A. DePetrillo, T. R. Koves, Sh. Sen, S. M. Watkins, D. M. Muoio, G. W. Cline, H.Taegtmeyer, G. I. Shulman, M. S. Willis, and R. A. Coleman //Mol Cell Biol.– 2011.– V. 31, №6. –P. 1252–1262.
352. Ellsworth D. L. Influence of the beta2- adrenergic receptor Arg16Gly polymorphism on longitudinal changes in obesity from childhood through young adulthood in a biracial cohort: the Bogalusa Heart Study/ D.L. Ellsworth, S. A. Coady, W. Chen, S. R. Srinivasan, A. Elkasabany et al.// Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.– 2002. – №26. – P.928–37.
353. Enriquez J. Genetic enhanced Olympic are coming / J. Enriquez, S. Gullans// Nature. – 2012. – V.487. – P.297.
354. Erbs S. Promoter but not exon polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction/ S. Erbs, Y. Baither, A. Linke et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2003.– V.23.– P.1814– 1819.
355. Ericsson K. A. Toward a science of exceptional achievement: attaining superior performance through deliberate practice. Ann N Y Acad Sci – 2009. – V.1172. – P. 199– 217.
356. Esposti R. D. Influence of eNOS gene polymorphism on cardiometabolic parameters in response to physical training in postmenopausal women / R. D. Esposti, C. H. G. Sponton, P. A. Malagrino, F. C. Carvalho, E. Peres, G. M. Puga, I. P. Novais, D. M. Albuquerque, C. Rodovalho, M. Bacci, A. Zanesco // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2011 – N44. – P.855– 863.
357. Eynon N. Do *PPARGC1A* and *PPAR $\alpha$*  polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? N. Eynon, Y. Meckel, M. Sagiv, C. Yamin, R. Amir, M.

- Sagiv, E. Goldhammer //Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.– 2010. – V. 20, №1. – P.145–150
358. Eynon N. PPARA intron 1 A/C polymorphism and elite athlete status/N. Eynon, A. J. Alves, C. Y.Amin, Y. Meckel //European Journal of Sport Science. – 2011. – V.11, №3. – P. 177– 181.
359. Eynon N. The guanine nucleotide binding protein beta polypeptide 3 gene C825T polymorphism is associated with elite endurance athletes /N. Eynon, J.Oliveira, Y. Meckel, M. Sagiv, C.Yamin, R.Amir, J.A.Duarte // Exp. Physiol 2009. – V.94 – P.344– 349.
360. Eynon N. Genes and elite athletes: A roadmap for future research / N. Eynon, J.R. Ruiz, J. Oliveira, J.A. Duarte, Birk R., Lucia A.// J. Physiol.– 2011. – V.589, №13. – 3063– 3070.
361. Eynon N. Physiological variables and mitochondrial-related genotypes of an athletes who excels in both short and long-distance running/ N. Eynon, R. Birk, Y. Mekel, A. Lusua, D. Nemet, A. Eliakim// Mitochondrion. – 2011. – P.774– 777.
362. Eynon N. The rs12594956 polymorphism n theNRF-2 genes associated with top-level Spanish athlete's performance status/ N. Eynon, J. R Ruiz, D. J. Bishop, C Santiago, F Gómez-Gallego, A Lucia, R Birk//J Sci Med Sport. – 2013. – V.16, №2. – P.135– 9.
363. Eynon N. Is there an interaction between BDKRB2 – 9/+9 and GNB3 C825T polymorphisms and elite athletic performance? / N. Eynon, Y. Meckel, A. J. Alves, D. Nemet, A. Eliakim //Scand J Med Sci Sports. – 2011. – V. 21. – e242– 246.
364. Eynon N. Is the interaction between HIF1A P582S and ACTN3 R577X determinant for power/sprint performance? / N. Eynon , A.J. Alves, Y. Meckel, C. Yamin, M. Ayalon, M. Sagiv, M. Sagiv // Metabolism. – 2010. – V.59, №6. – P. 861– 5.
365. Faruque M. U. Association of GNB3 C825T Polymorphism with Peak Oxygen Consumption/ M. U. Faruque, R. M. Millis, G. M. Dunston, J. Kwagyan, V. Jr. Bond,

- C. N. Rotimi, T. Davi, R. Christie, A. L. Campbell // *Int J Sports Med* – 2009. – № 30. – P. 315– 319.
366. Faury G. Developmental adaptation of the mouse cardiovascular system to elastin haploinsufficiency / G. Faury, M. Pezet, R.H. Knutsen et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – V.112. – P.1419 – 1428.
367. Fernstrom M. Effects of acute and chronic endurance exercise on mitochondrial uncoupling in human skeletal muscle/ M. Fernstrom, M. Tonkonogi, K. Sahlin // *J Physiol.* –2004.– №554. – P. 755-63.
368. Flavell D. M. Peroxisome proliferator-activated receptor gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease/D. M. Flavell, Y. Jamshidi, E. Hawe, I. P. Torra, M.– R. Taskinen, M. H. Frick, M. S. Nieminen, Y. A. Kesäniemi, A. Pasternack, B. Staels, G. Miller, S. E. Humphries, Ph. J. Talmud, M. Syväanne, // *Circulation.* – 2002. – V.105. – P.1440– 1445.
369. Fogelholm M. ECSS position statement: Exercise and obesity/ M. Fogelholm, B. Stallknecht, M. Van Baak // *European Journal of Sport Science* – 2006. – V. 6, N1. – P.15 – 24.
370. Folland J. Angiotensin– converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload/ J. Folland, K.Hawker, B.Leach, T.Little, S.Myerson, H. Montgomery, D. Jones // *Exp Physiol* –2000. – №85. – P. 575–579.
371. Foucher C. Response to micronized fenofibrate treatment is associated with the peroxisome– proliferator– activated receptors alpha G/C intron7 polymorphism in subjects with type 2 diabetes/C. Foucher, S. Rattier, D. M. Flavell, P. J.Talmud, S.E. Humphries et al // *Pharmacogenetics.* – 2004. –V. 14, №12. – P.823– 9.
372. Fiuza–Luces C. Are ‘Endurance’ Alleles ‘Survival’ Alleles? Insights from the ACTN3R577X Polymorphism / Fiuza–Luces C., Ruiz J.R., Rodri’guez– Romo G., Santiago C., Go’mez–Gallego F., et al. // *PLoS ONE*–2011. – V.6, №3. – e17558. doi:10.1371/journal.pone.0017558.

373. Franks P. W. Variation in the eNOS Gene Modifies the Association Between Total Energy Expenditure and Glucose Intolerance / P. W. Franks, J. Luan, I. Barroso, S. Brage, J. L. Gonzalez Sanchez, U. Ekelund, M. Serrano Ríos, A. J. Schafer, S. O'Rahilly, N. J. Wareham // *Diabetes*. – 2005. – V. 54. – P. 2795– 2801.
374. Friedlander S. M. ACTN3 Allele Frequency in Humans Covaries with Global Latitudinal Gradient / S. M. Friedlander, A. L. Herrmann, D.P. Lowry, E.R. Mephram, M. Lek, et al. // *PLoS ONE* – 2013. –8(1): e52282. doi:10.1371/journal.pone.0052282
375. Fukai T. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training/ T. Fukai, M. R. Siegfried, M. Ushio-Fukai, Y. Cheng, G.Kojda, D. G. Harrison // *J.Clin.Invest.* – 2000. – V.105. – P.1631– 1639.
376. Gabbasov R. T. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in Russian strength athletes / R. T. Gabbasov, A. A. Arkhipova, A.V. Borisova, A.M. Hakimullina, A.V. Kuznetsova et al/// *J.Strength Cond Res.* – 2013.– V. 27, №8. – P. 2055–8.
377. Garcia-Consuegra I. Novel mutations in patients with McArdle disease by alalysis of skeletal muscle mRNA /I. Garcia-Consuegra, J. C. Rubio, G. Nogales-Gadea, J. Bautista, S. Jimenez et al. // *J. Med.Genet.* – 2009.– V.46. – P.198– 202.
378. Garcia-Lopez D. Effects of strength and endurance training on antioxidant enzyme gene expression and activity in middle-aged men /D. Garcia-Lopez, K. Hakkinen, M. J. Cuevas, E. Lima, A. Kauhanen, M. Mattila, E. Sillanpaa, J. P. Ahtiainen, L. Karavirta, M. Almar, J. Gonzalez– Gallego // *Scand J Med Sci Sports.* – 2007. – V.17. – P. 595–604.
379. Gedda L. Sports and genetics. A study on twins (351 pairs) // *Acta Genet. Med. et Gemellol.* – 1960. – V. 9, № 4. – P. 387 – 405.
380. Gelernter J. Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American subjects / J.Gelernter et al. // *Am.J. Psychiatry.*– 1998. – V.155, № 10.– P.1332-8.
381. Ghosh S. Integrative Pathway Analysis of a Genome-Wide Association Study of VO<sub>2</sub>max Response to Exercise Training/ S.Ghosh, J. C. Vivar, M. A. Sarzynski et al. // *J Appl Physiol.* – 2012. doi:10.1152/jappphysiol.01487.2012



382. Gielen S. Exercise Training in Coronary Artery Disease and Coronary Vasomotion/ S.Gielen, G. Schuler, R. Hambrecht. // *Circulation* – 2001. –V. 103. – e1– e6.
383. Gielen S. Effect of exercise training on vascular function and myocardial perfusion/ S.Gielen, R. Hambrecht // *Cardiology clinics*. –2001. –V.19, №3. – P.357– 368.
384. Gille H. Analysis of biological effects and signaling properties of Flt– 1 (VEGFR-1) and (VEGFR-2). A reassessment using novel receptor specific vascular endothelial growth factor mutants/ // H. Gelle, J. Kowalski, B. Li// *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P.3222– 3230.
385. Ginevičienė V. Genetic Variation of the Human ACE and ACTN3 Genes and Their Association With Functional Muscle Properties in Lithuanian Elite Athletes /V.Ginevičienė, A. Pranculis, A. Jakaitienė, K. Milašius, V. Kučinskas // *Medicina (Kaunas)* – 2011. – V.47, №5. – P. 284– 90.
386. Gineviciene V. PGC1A gene variation and physical performance in Lithuanian athletes / V. Gineviciene, V. Kucinskas // *Book of Abstracts of the 14th Annual Congress of the European College of Sport Science, Oslo Norway*. –2009. – 190.
387. Ghilardi G. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene/ G. Ghilardi, M.L. Biondi, M. DeMonti et al. // *Clin. Chem.*– 2002.– V.48, № 7.– P. 989– 993.
388. Gómez-Gallego F. Endurance Performance: Genes or Gene Combinations? / Gómez-Gallego F., C. Santiago, M. González-Freire, C. A. Muniesa, M. Fernández del Valle, M. Pérez, C. Foster, A. Lucia // *Int J Sports Med.*– 2009. – V. 30. – P. 66– 72.
389. Gómez-Gallego F. The –786 T/C polymorphism of the NOS3 gene is associated with elite performance in power sports/ F. Gómez-Gallego, J. R. Ruiz, A. Buxens, M. Artieda and D. Arteta, et al.//*Eur.J. Appl. Physiol.* – 2009. – V. 107, № 5. – P. 565– 569.

390. Gonzales N. C. Continued divergence in VO<sub>2</sub>max of rats artificially selected for running endurance is mediated by greater convective blood O<sub>2</sub> delivery/ N. C. Gonzales, D. S. Kirkton, R. A. Howlett, S. L. Britton, L. G.Koch , H. E. Wagner, P. D. Wagner // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – V.101. – P. 1288– 1296.
391. Grainger D. J. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta L/ D. J. Grainger, K. Heaathcote, M. Chiano et.al. // *Hum. Mol.Genet.* – 1999. – V. 8. – P. 93– 7.
392. Grandy D. K. PCR detection of the *TaqA* RFLP at the DRD2 locus/ D. K. Grandy, Y. Zhang, O. Civelli // *Hum Mol Genet.*– 1993. – № 2. – P. 2197.
393. Grebe H. Families of athletes / H. Grebe // *Acta Gerontol. (Milano).* – 1956. – V.5. – P.318– 326.
394. Green D. J. Effect of exercise training on endothelium– derived nitric oxide function in humans/ D. J. Green, A. Maiorana, G. O'Driscoll, R. Taylor. // *J. Physiol.* – 2004. – V. 561. – P.1– 25.
395. Grijalva J. Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto– Kakizaki (GK) rats/ J. Grijalva, S. Hicks, X. Zhao, S. Medikayala, P. M. Kaminski, M. S. Wolin, J.G. Edwards // *Cardiovascular Diabetology.* – 2008. – N7. – P.7– 34.
396. Gupta R. Mapping novel pathway in cardiovascular disease using eQTL data/ Gupta R., Musunuru K. // *Frontiers in Genetics.* – 2013. –V.3. – P. 232-236.
397. Guth L. M. Genetic influence on athletic performance/ L. M. Guth, S. M. Roth // *Curr Opin Pediatr.* – 2013. – V. 25, №6. – P.653-658.
398. Gustafsson T. Exercise– induced expression of angiogenesis– related transcription and growth factors in human skeletal muscle / T. Gustafsson, A. Puntchart, L. Kaijser et al. // *Am. J. Physiol.Heart.Circ.Physiol.* – 1999. – V.276. –P.679.
399. Hagberg J. M. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2010 / J. M. Hagberg, T. Raikinen, R. F. Loos, L. Perusse, S. M. Roth, B. Wofarth, C. Bouchard // *Med. Sci. Sports Exerc.*– 2011. – V. 43, №5. – P.743– 752.

400. Hagerman F.C. Applied physiology of rowing / F.C. Hagerman //Sports Med. – 1984. – V.1, №4. – P.303.
401. Hahn L.W. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene– gene and gene – environment interaction/ L.W. Hahn, M.D.Ritchie, J.H. Moore//Bioinformatics. – 2003. – V.19, №3. – P.376– 382.
402. Hakimi P. Overexpression of the Cytosolic Form of Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (GTP) in Skeletal Muscle Repatterns Energy Metabolism in the Mouse/ Hakimi P., Yang J., Casadesus G., et al. // J. Biol. Chem.– V.282, №45. – P.32844– 32855.
403. Hallberg M. A functional interaction between RIP140 and PGC– 1 regulates the expression of the lipid droplet protein CIDEA / M. Hallberg, D. L. Morganstein, E. Kiskinis, K. Shah, A. Kralli, S. M. Dilworth, R. White, M. G. Parker, M. Christian // Molecular and Cellular Biology – 2008. – V. 28, № 22. – P. 6785– 6795.
404. Hall A. M. Characterization of the Acyl– CoA synthetase activity of purified murine fatty acid transport protein 1/ A. M. Hall, A. J. Smith, D. A. Bernlohr // J Biol Chem. – 2003. – V. 278. – P. 43008–43013.
405. Hand B. D. Influence of promoter region variants of insulin– like growth factor pathway genes on the strength–training response of muscle phenotypes in older adults / B. D. Hand, M. C. Kostek, R. E. Ferrell, M. J. Delmonico, I. W. Douglass, S. M. Roth, J. M. Hagberg, B. F. Hurley // J.Appl Physiol. – 2007. – V. 103.– P. 1678– 1687.
406. Hanon O. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans / O. Hanon, V. Luong, J. J. Mourad, L. A. Bortolotto, X. Jeunemaitre, X. Girerd // Hypertension – 2001.– V. 38. – P.1185–1189.
407. Hanson R. W. Born to run: the story of the PPECK – Cmus mouse / R.W. Hanson, P. Hakimi // Biochimie – 2008. –V. 90, № 6. – P. 838– 842.
408. Harendza S. Linked common polymorphisms in the gelatinase a promoter are associated with diminished transcriptional response to estrogen and genetic fitness / S.

- Harendza, D.H. Lovett, U. Panzer, Z. Lukacs, P. Kuhn, R.A. Stahl // J Biol Chem –2003– V. 278, № 23(6). – P. 20490–20499.
409. Hariri A. R. Functional neuroimaging of genetic variation in serotonergic neurotransmission / A. R. Hariri, D. R. Weinberger // Genes Brain Behav. – 2003. – V.2, №6. – P. 341– 9.
410. Harsløf T. Polymorphisms of the peroxisome proliferator- activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) gene are associated with osteoporosis / T. Harsløf, Tofteng C.L. , Husted L.B. , Nyegaard M. , Børglum A., Carstens M., Stenkjær L., Brixen K., Eiken P., Jensen J.E., Mosekilde L., Rejnmark L., Langdahl B.L. // Osteoporos Int. 2011 .– V. 22, №10. – P. 2655– 66.
411. Haykowsky M. J. LV hypertrophy in resistance or endurance trained athletes: the Morganroth hypothesis is obsolete, most of the time / M. J. Haykowsky, C. R. Tomczak // Heart – 2014. – V.100, №16. – P.1225– 1226.
412. He Z. *NRF2* genotype improves endurance capacity in response to training/ Z. He, Y. Hu, L. Feng , Y. Lu, G. Liu et al. // Int. J. Sports Med. – 2007. – № 28:– P.717– 21.
413. He Z. *NRF-1* genotypes and endurance exercise capacity in young Chinese men / Z.He, Y.Hu, L.Feng, Y.Li, G.Liu // Br. J. Sports Med .– 2008. – №42. – P.361–66.
414. Heikkilä M. Roles of the human hypoxia-inducible factor (HIF)-3 $\alpha$  variants in the hypoxia response / Heikkilä M, Pasanen A, Kivirikko KI & Myllyharju J // Cell Mol Life Sci – 2011. – V.68. – P. 3885–3901.
415. Henderson J. The EPAS1 gene influences the aerobic– anaerobic contribution in elite endurance athletes / J. Henderson, J. M. Withford – Cave, D. L. Duffy, S. J. Cole, N. A. Sawyer, P. J. Gublin, A. Hahn, R. J. Trent, B. Yu //Human Genetics. – 2005.– V.118, № 3– 4. – P. 416– 423.
416. Hibi K. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction /K.Hibi, T.Ishigami, K.Tamura et al. // Hypertension.– 1998.– V.32, №3.– P.521– 526.

417. Hlatky M. A. Polymorphisms in hypoxia inducible factor 1 and the initial clinical presentation of coronary disease / M.A. Hlatky, T.Quertermous , D.B. Boothroyd, J.R. Priest et al. // *Am Heart J.* – 2007.– V.154, №6. – P. 1035–42.
418. Hoffmann A. Hypoxia–induced upregulation of eNOS gene expression is redox–sensitive: a comparison between hypoxia and inhibitors of cell metabolism/ A. Hoffmann, T. Gloe, U.Pohl // *J Cell Physiol.* – 2001. – V.188. – P. 33–44.
419. Hoppeler H. Endurance training in humans: Aerobic capacity and structure of skeletal muscle / H. Hoppeler, H. Howald, K. E. Conley, S. L. Lindstedt, H. Claasen, P. Vock and E.R. Weibel // *J. Appl. Physiol.* – 1985. –N.59. – P. 320– 327.
420. Hoppeler H. Limits for oxygen and substrate transport in mammals/ H.Hoppeler, E. R. Weibel // *J. Exp. Biol.* – 1998. – V.201. – P. 1051–1064.
421. Hoppeler H. Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function / H. Hoppeler, M. Fluck // *Medicine & Science in sports & exercise.* – 2003. – V. 35, №1.– P.95 – 104.
422. Hoppeler H. Normal mammalian skeletal muscle and its phenotypic plasticity/ H.Hoppeler, M.Fluck// *The Journal of Experimental Biology.*– 2002. – V.205. – P.2143– 2152.
423. Horowitz J. F. Effect of endurance training on lipid metabolism in women: a potential role for PPARalpha in the metabolic response to training/ J.F. Horowitz, T.C. Leone, W. Feng, D.P. Kelly, S. Klein // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism.*– 2000. – V. 279. – E348–E355.
424. Huang Y. Molecular Basis of Gene-Gene Interaction: Cyclic Cross-Regulation of Gene Expression and Post-GWAS Gene-Gene Interaction Involved in Atrial Fibrillation/ Y. Huang, Ch. Wang, Y.Yao // *PLoS Genet.* – 2015.– V. 11, №8 –:e1005393. doi:10.1371/journal.pgen.1005393
425. Hussain S. N. Expression of nitric oxide synthase isoforms in normal ventilatory and limb muscles/ S.N. Hussain, Q.El–Dwairi, M.N. Abdul–Hussain, D.Sakkal // *J. Appl.Physiol.* – 1997.– V.83. – P. 348– 53.

426. Hwang K. R. Association of peroxisome proliferator-activated receptor-  $\gamma$  2 Pro12Ala polymorphism with advanced- stage endometriosis / K. R. Hwang, Y. M. Choi, J. M. Kim, G. H. Lee, J. J. Kim, S. J. Chae, et al. // *Am J Reprod Immunol.* – 2010. – V. 64, №5. – P. 333– 8.
427. Iemitsu M. Gene expression profiling of exercise- induced cardiac hypertrophy in rats / M. Iemitsu, S. Maeda, T. Miyauchi et al. // *Acta Physiol Scand.* – 2005. – V.185, №4. – P.259– 270.
428. Iijima K. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in rat aortic smooth muscle cells / K. Iijima , M. Yoshizumi, J. Ako et al // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1998. – V. 247, №2. – P.353– 356.
429. Israel S. Körpernormen bei Kindern aus sportmedizinischer Sicht / S.Israel / *Theor. Prax. Körperkult.* – 1983. – V. 32., N. 1. – P. 43– 47.
430. Issemann I. Activation of a member of a steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators / I. Issemann, S. Green // *Nature* – 1990.– V.347. – P. 645 – 650.
431. Jamshidi Y. Peroxisome proliferator- activated receptor  $\alpha$  gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension/ Y. Jamshidi, H. E. Montgomery, H. W. Hense, S. G. Myerson, I. P. Torra, B. Staels, M. J. World, A. Doering, J. Erdmann, C. Hengstenberg, S. E. Humphries, H. Schunkert, D.M. Flavell. // *Circulation.* – 2002.– V.105. – P. 950– 955.
432. Jang M.S. Binding and regulation of hypoxia-inducible factor – 1 by the inhibitory PAS proteins / M. S. Jang, J. E .Park, A. L. Jung, S. G. Park, P. K. Myung, D. H. Lee, B. C. Park, S. Cho // *Biochemical and biophysical research communications.* – 2005. – V.337. – P. 209– 215.
433. Jayachandran M. Ovariectomy upregulates expression of estrogen receptors, NOS, and HSPs in porcine platelets / M. Jayachandran, V. M. Miller // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2002.– V.283.– P.220–226.
434. Jayasooriya A. P. Mice lacking angiotensin-converting enzyme have increased energy expenditure, with reduced fat mass and improved glucose clearance / A. P.

Jayasooriya et al. //PNAS. – April 28, 2008.  
<http://www.pnas.org/content/early/2008/04/25/0802690105.full.pdf+html>

435. Jeerooburkhan N. Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease / N. Jeerooburkhan, L. C. Jones, S. Bujac et al. // Hypertension. – 2001. – V. 38. – P.1054– 1061.
436. Jiménez–Jiménez R. Eccentric training impairs NF– kappaB activation and over– expression of inflammation– related genes induced by acute eccentric exercise in the elderly / R. Jiménez– Jiménez, M. J. Cuevas , M. Almar , E. Lima, D. García– López, J. A. De Paz, J. González– Gallego // Mechanisms of Ageing and Development. – 2008. – V. 129, N. 6. – P. 13– 21.
437. Jíra M. Association of eNOS Gene Polymorphisms T– 786C and G894T With Blood Pressure Variability in Man / M. Jíra, E. Závodná, N. Honzíková, Z. Nováková, A. Vašků, L. Izakovičová Hollá, B. Fišer // Physiol. Res. 60: 193– 197, 2011
438. Jones G. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-*O*-methyltransferase genotype/ G. Jones, S. Zammit, N. Norton // The British Journal of Psychiatry. – 2001. – V. 179, №4. – P. 351-355.
439. Jones A. M. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness/ A. M. Jones, H. Carter // Sport Med. – 2000. –V.29. –P. 373– 386.
440. Kahara T. PPARgamma gene polymorphism is associated with exercise– mediated changes of insulin resistance in healthy men / T.Kahara, T.Takamura, T.Hayakawa, Y.Nagai, H.Yamaguchi, T.Katsuki et al. // Metabolism. – 2003. – V.52. – P. 209– 212.
441. Kapur S. Expression of nitric oxide synthase in skeletal muscle: a novel role for nitric oxide as a modulator of insulin action/ S. Kapur, S.Bedard , B.Marcotte, C.H. Cote, A.Marette // Diabetes. – 1997. – V.46. – P. 1691– 700.
442. Kasiganesan H. Prolyl hydroxylase inhibitor treatment confers whole– animal hypoxia tolerance/ H. Kasiganesan, V. Sridharan, G.Wright // Acta Physiol. – 2007. – V. 190, №2. – P. 163– 9.

443. Kassar-Duchossoy L. Mrf4 determines skeletal muscle identity in Myf5: MyoD double- mutant mice / L. Kassar-Duchossoy, B. Gayraud-Morel, D. Gomes, D. Rocancourt, M. Buckingham, V. Shinin, S.Tajbakhsh // *Nature*. – 2004. – V. 431. – P. 466–471.
444. Kaydashev I. P. Frequency of the Pro12Ala- polymorphism of the gene PPAR $\gamma$ 2 in the Ukrainian population and its possible relation to the development of the metabolic syndrome / I.P. Kaydashev, A.M. Rasin, O.A. Shlykova, I.M. Gorbas, I.P.Smirnova, A.V. Petrushov, et al. // *Cytol Genet*. – 2007. – V. 41, N. 5. – P. 298–302.
445. Kato T. Diminished corneal angiogenesis in gelatinase A- deficient mice / T. Kato, T. Kure, J.- H. Chang et al. // *FEBS Lett*. – 2001. –V.508. – P.187– 190.
446. Keen R. W. Evidence of association and linkage disequilibria between a novel polymorphism in the transforming growth factor – beta 1 gene and hip bone mineral density: a study of female twins / R. W. Keen, H. Snieder, H. Molloy et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2001. –V. 40. – P. 48– 54.
447. Keller P. A transcriptional map of the impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype / P. Keller, N. B. J. Vollaard, Th. Gustafsson, I.J. Gallagher, C.J. Sundberg, T. Rankinen, S.L. Britton, C. Bouchard, L.G. Koch, J.A. Timmons // *J.Appl Physiol*. – 2011. – V.110. – P. 46– 59.
448. Kim C.- H. Relation of the ACE Polymorphism to Maximal Anaerobic Power Performance /C.- H. Kim, J.- Y. Cho, J.Y. Jeon, Y.G. Koh, Y.M. Kim, H.- J. Kim, M. Park, H.- S. Um, C. Kim// *Int. J. Sport Med*. – 2010. – V. 31. – P.65– 71.
449. Kim J.- W. HIF- 1- mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia/ J.- W. Kim, I. Tchernyshyov, G. L. Semenza, C. V. Dang // *Cell metabolism*. – 2006 –V. 3, N.3. – P.117– 185.
450. Kim O.Y. Effect of Trp64Arg mutation in the beta3-adrenoceptor gene on body fat distribution, glycemic control and lipids in response to hypocaloric diets in men



- with coronary artery disease / O.Y. Kim, Y.A. Lee, H.J. Ryu, H.Y. Park, Y.Jang, J.H. Lee // Nutrition Research.– 2003. – V. 23. – P. 1013– 1025.
451. Klissouras V. Heritability of human functional adaptability/ V Klissouras// Br. J. sport med. – 1973. –V.7, N.1– 2. – P.300.
452. Klissouras V. Heritability of adaptive variation / V Klissouras// J. Appl.Physiol. – 1971. –V.31, №3. – P.338– 344.
453. Kobzik L. Endothelial type nitric oxide synthase in skeletal muscle fibers: mitochondrial relationships/ L. Kobzik, B. Stringer, J .L. Balligand, M. B. Reid, J. S. Stamler // Biochem.Biophys. Res. Com. – 1995.– V. 211. – P. 375– 81.
454. Kockx M. M. Distribution of cell replication and apoptosis in atherosclerotic plaques of cholesterol– fed rabbits / M.M. Kockx, G.R. De Meyer, J. Muhring et al. // Atherosclerosis.– 1996. – V.120, №1– 2. – P.115– 124.
455. Kojda G. Dysfunctional regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) expression in response to exercise in mice lacking one eNOS gene/ G.Kojda, Y.C. Cheng, J. Burchfield. D.G. Harrison// Circulation. – 2001. – V. 103. – P. 2839– 2844.
456. Korvala J. Genetic predisposition for femoral neck stress fractures in military conscripts / J. Korvala, H. Hartikka, H. Pihlajameki, S. Solovieva, J.– P. Ruohola, T. Sahi, S. Barral, J. Ott, L. Ala– Kokko, M. Mannikke // BMC Genetics. – 2010. – V. 11. – p. 95.
457. Kovář R. Příspěvek ke studiu genetické podmíněnosti lidské motoriky. Autoreferat disertace siskoni vedocko hodnost kandidata biologichkyen ved / R. Kovář : Praha, Univerzita Karlova, 1974.
458. Kovar R. The conception, structure and frequency of the sports talent in a population // Sport Kinetics. Theories of Human Motor Performance and their Reflections in Practice. – Germany, Magdeburg, 1997. – P.96– 97.
459. Kozłowski S. Wprowadzenie do fizjologii klinicznej / S. Kozłowski, K. Nazar // PZWL Warszawa, 1999 – P.649.

460. Kraemer W. J. Effects of exercise and alkalosis on serum insulin- like growth factor- I and IGF binding protein- 3 / W. . Kraemer, F. S. Harman, N. H. Vos et al.//Journal of Applied Physiology. – 2000. – V. 25. – P. 127– 138.
461. Kumar R. NC coregulators and human diseases / R. Kumar, B.O'Malley // Wold Scientific, 2008.– 602 P.
462. Kyrychenko V. O. Effects of ubiquitin gene silencing in anoxia- reoxygenation of cultured cardiomyocytes / V.O. Kyrychenko, V.S. Nahibin, L.V. Tumanov's'ka, V. Dosenko, V. K. Rybal'chenko, O. O. Moïbenko // Fiziol Zh.– 2010. – V.56, №4. – P. 37– 46.
463. Lansley K.E. Acute dietary nitrate supplementation improves cycling time trial performance / K.E. Lansley, P.G. Winyard, S.J. Bailey, A. Vanhatalo, D.P. Wilkerson, J.R. Blackwell // Medicine and Science in Sports and Exercise. – 2011. – 43. – P. 1125– 1131.
464. Larsen F. J. Effects of dietary nitrate on oxygen cost during exercise // F.J.Larsen, E. Weitzberg, J.O. Lundberg, B. Ekblom // Acta Physiologica. – 2007. – V 191. – P.59– 66.
465. Larsen Y.B. Kenyan dominance in distance running / Y.B. Larsen // Comp biochem Physiol A Mol Integr Physiol. –2003. – V.36, № 1. – P. 161– 70.
466. Lau KS. nNOS and eNOS modulate cGMP formation and vascular response in contracting fast- twitch skeletal muscle/ Lau KS, Grange RW, Isotani E et al. // Physiol.Genomics. – 2000. – V. 2.–P. 21– 7.
467. Lauer T. Age-dependent endothelial dysfunction is associated with failure to increase plasma nitrite in response to exercise /T. Lauer, C.Heiss, J. Balzer, E. Kehmeier, S. Mangold, T. Leyendecker// Basic Research in Cardiology. – 2008. – V.103. – P.291– 297.
468. Le Cras T. D. Effects of chronic hypoxia and altered hemodynamics on endothelial nitric oxide synthase expression in the adult rat lung/ T. D. Le Cras, R. C. Tyler, M. P. Horan, K. G.Morris, R. M. Tuder, I. F. Mc–Murtry, R. A. Johns, S. H. Abman // J Clin Invest. – 1998.– V.101. – P. 795–801.

469. Lee Ch.Y. Suppression of myostatin with vector-based RNA interference causes a double-muscle effect in transgenic zebrafish / Ch.Y. Lee, Sh.Y. Huc, H.Y. Gong, M.H. Chen, J. K. Lu, J. L. Wua // Biochemical and biophysical research communication. – 2009. – V. 387. – P.766– 771.
470. Lee J-Won. Hypoxia-inducible factor (HIF-1a): its protein stability and biological functions / Lee J- Won, Seong – Hui Bae, Joo- Won Jeong et al. //Exp. And molec.med. – 2004. –V. 36, №1. – P. 13– 19.
471. Le Gouill E. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) knockout mice have defective mitochondrial b- oxidation/ Le Gouill E., Jimenez M., Binnert C., et al. // Diabetes.– 2007. – V.56.– P. 2690– 6.
472. Leonardsson G. Nuclear receptor corepressor RIP140 regulates fat accumulation / G. Leonardsson, J.H. Steel, M. Christian, V. Pocock, S. Milligan, et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2004. – V.101, №22. –P. 8437– 8442.
473. Liggett S. B. The Ile164 beta2- adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure/ S.B. Liggett, L.E. Wagoner, L.L. Craft, R.W.Hornung, B.D. Hoit, et al. // J. Clin. Investig. –1998. – V.102. – P.1534– 39.
474. Lin J. Transcriptional co- activator PGC- 1 drives the formation of slow- twitch muscle fibres / J. Lin, H.Wu, P.Tarr, et al. // Nature. – 2002. – V.418. – P.797–801.
475. Lindholm M. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise / M. Lindholm, H. Rundqvist // Ex. Physiol. – 2016. –V. 101, №1. – P. 28-32.
476. Lindi V. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- gamma2 gene on long- term weight change in Finnish non- diabetic subjects/ V. Lindi , K. Sivenius , L. Niskanen, M. Laakso, M. I. Uusitupa // Diabetologia. – 2001. –V.44. – P. 925– 926.
477. Lindi V. I. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3- year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study / V. I. Lindi, M. I. Uusitupa, J. Lindström, A. Louheranta, J. G. Eriksson, T. T. Valle, H. Hämäläinen, P. Ilanne-Parikka, S.Keinänen–

- Kiukaanniemi, M. Laakso, J. Tuomilehto // Diabetes. – 2002. – V.51, №8. – P. 2581–2586.
478. Ling C. Multiple environmental and genetic factors influence skeletal muscle PGC-1 $\alpha$  and PGC-1 $\beta$  gene expression in twins / C. Ling, P. Poulsen, E. Carlsson, et al. // J. Clin. Invest. – 2004. – V.114. – P.1518–1526.
479. Ling C. Impact of the peroxisome proliferator activated receptor- gamma coactivator- 1beta (PGC- 1beta) Ala203Pro polymorphism on in vivo metabolism, PGC- 1beta expression and fibre type composition in human skeletal muscle / C. Ling, L. Wegner, G. Andersen, P. Almgren, T. Hansen et al //Diabetologia.– 2007. – V.50, № 8. – P.1615– 20.
480. Lisovyy O. O. Cardioprotective effect of 5- lipoxygenase gene (ALOX5) silencing in ischemia – reperfusion / O. O. Lisovyy, V. E. Dosenko, V. S. Nagibin, L. V. Tumanovska, M. O. Korol, O. V. Surova, O. O. Moibenko // Acta Biochim Pol. –2009. – V. 56, №4. – P.687– 94.
481. Little J. P. A practical model of low- volume high- intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms / J. P. Little, A. Safdar, G. P. Wilkin, M. A. Tarnopolsky, M. J. Gibala // J. Physiol. – 2010. – V.588, №6. – P.1011– 1022.
482. Liu G. Computational analysis of microRNA function in heart development / G. Liu, M. Ding, J. Chen, J. Huang, H. Wang, Q. Jing, B. Shen // Acta Biochim Biophys Sin. – 2010. – V.2, № 9. – P. 662– 670.
483. Liu L.X. Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia-inducible factor 1 / L. X. Liu, H. Lu, Y. Luo et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – V.291. – P.908.
484. Liu Y. J. Linkage and association analyses of the UCP3 gene with obesity phenotypes in Caucasian families / Y.J. Liu, P.Y. Liu, J. Long, et al. // Physiol Genomics. – 2005. – V. 22, №2. – P. 197– 203.
485. Lucia A. *PPARGC1A* genotype (Gly482Ser) predicts exceptional endurance capacity in European men/ A. Lucia , F. Go´mez-Gallego, I. Barroso, M. Rabada´n, F.

- Bandre's, A. F. San Juan, J. L. Chicharro, U. Ekelund, S. Brage, C. P. Earnest, N. J. Wareham, P. W. Franks // *J Appl Physiol.* – 2005. – V. 99. – P.344–348.
486. Lucia A. ACTN3 Genotype in professional endurance cyclists / A. Lucia, F. Gomez– Gallego, C. Santiago, et al.// *Int. J. Sports Med.* – 2006. – №27. – P. 1 – 5.
487. Lucia A. C34N mutation of the AMPD1 gene in an elite white runner / A. Lucia, M. A. Martin, J. Esteve–Lanao, A. F. San Juan, J. C. Rubio, J. Oliván, J. Arenas // *Br.J. Sports Med.* – 2006. – V. 40. – P. 7.
488. Lung C.C. Analysis of an exon 1 polymorphism of the B2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency / C.C.Lung [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. –V. 99. – P. 134–146.
489. Lundby C. Adaptations of skeletal muscle mitochondria to exercise training / C. Lundby, R. A. Jacobs // *Ex. Physiol.* – 2016. – V. 101, №1. – P.17-22.
490. Lundby C. The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia / C. Lundby, J.A.L. Calbet, P. Robach // *Cellular and Molecular Life Sciences.* – 2009. – V. 66, № 22. – P. 3615-23.
491. Lundby C. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1alpha and HIF-2alpha mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions / C. Lundby, M. Gassman, H. Pilergaard // *Eur J Appl Physiol.* – 2006. – V.96, № 4. – P. 363– 369.
492. Ma J. X. Structure and chromosomal localization of the gene (BDKRB2) encoding human bradykinin B2 receptor / J. X. Ma [et al.] // *Genomics.* – 1994. – V. 23. – P. 362 – 369.
493. MacArthur D. G. ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance / D. G. MacArthur, K.N. North // *Exerc. Sport Sci. Rev.* – 2007. –V.35, №1. – P. 30– 4.
494. MacArthur D. G. An Actn3 knockout mouse provides mechanistic insights into the association between alpha– actinin– 3 deficiency and human athletic performance / D.G.MacArthur, J.T. Seto, S. Chan et al. // *Hum Mol. Genet.* – 2008. – V.17, №8. – P.1076–1086.

495. MacArthur D. G. Loss of ACTN3 gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in human/ D. G. MacArthur, J. T. Seto, J. M. Raftery, K. G. Quinlan, G. A. Huttley et al.// Nat. Genet. – 2007. – V.39. – P.1261–1265.
496. McConell G. K. Potential role nitric oxide in contraction– stimulated glucose uptake and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle / G. K. McConell, G.D.Wadley/// Proceeding of the Australian Physiological Society/ – 2008. – V. 39. – P.69–74.
497. MacDonald H.N. COLIA1 Sp1 polymorphism predicts perimenopausal and early postmenopausal spinal bone loss / H.N. MacDonald, F.A. McGuigan, S.A. New et al. // J.Bone Miner. Res. – 2001.–V.16, №9. – P.1634.
498. MacDonald D. J. Development Model in the Sport Domain /D.J. MacDonald // Talent Development & Excellence the Sport Domain. – 2011. – V. 3, № 1. – P. 89–90.
499. Maciejewska A. Variation in the PPAR $\alpha$  gene in Polish rowers/ A. Maciejewska, M. Sawczuk, P. Cięszczyk //J Sci Med Sport. –2011. – V.14, № 1. – P. 58– 64.
500. Maruszak A. Mitochondrial DNA variation is associated with elite athletic status in the Polish population / A. Maruszak, J.G. Adamczyk, M. Siewierski, H. Sozański, A. Gajewski, C. Zekanowski //Scand J Med Sci Sports. – 2012. – V.24, №2. – P.311-8.
501. Marx N. Peroxisome proliferator– activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells / N. Marx, U.Schonbeck , M. A. Lazar, P. Libby, J.Plutzky // Circ Res.– 1998.– V. 83, № 11. – P. 1097– 1103.
502. Mason S. D. Loss of Skeletal Muscle HIF-1 $\alpha$  results in Altered Exercise Endurance/ S. D. Mason, R. A. Howlett, M. J. Kim, I. M. Olfert, M. C. Hogan, W. McNulty, R. P. Hickey, P. D. Wagner, K. C. Ronald et al. // Plos Biology.– 2004. – Issue10 – V.2. – P. 1540– 1547.

503. Mason S. D. HIF-1 in endurance training: suppression of oxidative metabolism/ S. D. Mason, H. Rundqvist, I. Papandreou, R. Duh, W. J. McNulty, R. A. Howlett, et al. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2007. – V. 293. – P.2059–2069.
504. Masud S. Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis / S. Masud, S. Ye // *Medical Gen.* – 2003. – V.40. – P. 773– 780.
505. Masugi J. Inhibitory effect of a proline- to- alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferator activated receptor-gamma 2 on thiazolidinedione- induced adipogenesis / J. Masugi , Y.Tamori , H.Mori , et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2000. – V.268. – P.178–182.
506. McKenzie M. Gene response of the gastrocnemius and soleus muscles to an acute aerobic run in rats / M. McKenzie, H. Golfarb, D. Kump // *Med & Sci in Sports & Exercise.* – 2009. – V.41, № 5. – P.58.
507. McConell G. K. Potential role nitric oxide in contraction- stimulated glucose uptake and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle / G. K. McConell, G. D.Wadley/// *Proceeding of the Australian Physiological Society/* – 2008. – V. 39. – P.69– 74.
508. Meirhaeghe A. Characterization of the human, mouse and rat PGC1b (peroxisome- proliferator-activated receptor- g co- activator 1b) gene in vitro and in vivo / A. Meirhaeghe, V. Crowley, C. Lenaghan, Ch. Lelliott, K. Green, et al. // *Biochem. J.* –2003. – V. 373 – P.155–165.
509. Metcalfe K. Elastin: mutational spectrum in supraaortic stenosis / K. Metcalfe, A. K. Rucka, L. Smoot et al. // *Europ. J. Hum. Genet.* – 2000. – V.8 – P.955– 963.
510. Meyer M. H. Altered expression of mitochondrial genes in response to fracture in old rats /Martha H Meyer, Ralph A Meyer // Jr. *Acta Orthopaedica.* – 2006. – V.77, №6. – P. 944–951.

511. Meyre D. Genome– wide association study for early– onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations/ D. Meyre //Nature Genetics. – 2009. – V. 41. – P.157 – 159.
512. Michalsen A. Effects of lifestyle modification on the progression of coronary atherosclerosis, autonomic function, and angina – the role of GNB3 C825T polymorphism / A. Michalsen, N. T. Knoblauch, N. Lehmann, P. Grossman, G. Kerkhoff, et al. // Am.Heart. J. – 2006. – V. 151, №4. – P. 870 – 7.
513. Mihajlović I. Predictive values of morphological and motoric system for selection in sprint/ I.Mihajlović, I.Tončev // Acta kinesiologicala. – 2008. –V. 2, №1. – P. 95– 98.
514. Milkiewicz M. Inhibition of endogenous HIF inactivation induces angiogenesis in ischaemic skeletal muscles of mice / M. Milkiewicz, C. W. Pugh, S. Egginton // J Physiol. – 2004. – V. 1, № 560. – P. 21– 6.
515. Mills M. A. Differential expression of the actin– binding proteins,  $\alpha$ – actinin– 2 and – 3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy/ M.A. Mills, Nan Yang, R.P. Weinberger // Human Molecular Genetics. – 2001. – V.10, №13. – P.1335– 1346.
516. Missitzi J. Heritability in Neuromuscular Coordination: Implications for Motor Control Strategies/ J.Missitzi, N. Geladas, V. Klissouras. // Med. Sci. Sports Exerc.– 2004. – V. 36, № 2. – P. 233–240.
517. Montgomery H. Association of Angiotensin– Converting Enzyme Gene I/D Polymorphism With Change in Left Ventricular Mass in Response to Physical Training/ H. E. Montgomery, P. Clarkson, C. M. Dollery, K. Prasad, M.– A. Losi, H. Hemingway, D. Statters, M. Jubb, M. Girvain, A. Varnava, M. World, J. Deanfield, P. Talmud, J. R. McEwan, W. J. McKenna, S. Humphries//Circulation.– 1997. – V.96. – P.741– 747.
518. Montgomery H. Human gene for physical performance / H. Montgomery [et al.] // Nature. – 1998. – V.393. – P. 221.



519. Montgomery H. Angiotensin- converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training / H. Montgomery, P. Clarkson , M. Bornard et al. // Lancet.– 1999. – V. 53. – P. 541 – 545.
520. Mooren F. C. Molecular and cellular exercise physiology/ F. C. Mooren, K. Volker. – Human Kinetics, 2005. – 451 p.
521. Moran C. N. The associations of ACE polymorphisms with physical,physiological and skill parameters in adolescents /C. N. Moran, Ch. Vassilopoulos, A. Tsiokanos, A. Z. Jamurtas, M. E.S. Bailey, H. E. Montgomery, R.H. Wilson, Y. P. Pitsiladis// European Journal of Human Genetics.– 2006.– V.14. –P. 332– 339.
522. Morisaki T. AMP deaminase: a multigene family in man and rat / Morisaki T., Sabina R.L., Holmes E.W. // J. Biol. Chem. – 1999 – V.265. – P. 11482 – 11486.
523. Mosig R. A. Loss of MMP– 2 disrupts skeletal and craniofacial development and results in decreased bone mineralization, joint erosion and defects in osteoblast and osteoclast growth / R. A. Mosig, O. Dowling, A. DiFeo, M. C. Ramirez, I. C. Parker, E. Abe, J. Diouri et al. // Human Molecular Genetics – 2007. – V.16, №9. – P.1113– 1123.
524. Mossböck G. Role of functional single nucleotide polymorphisms of MMP1,MMP2, and MMP9 in open angle glaucoma's / G. Mossböck, M. Weger, Ch. Faschinger, Ch. Zimmermann, O. Schmut, W. Renner, Y. El-Shabrawi – Molecular Vision – 2010. –V. 16.– 1764– 1770.
525. Moudgil R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction/ R. Moudgil , E.D. Michelakis, S.L. Archer // J Appl Physiol.– 2005. – V. 98. – P. 390–403.
526. Muller Y.L. Gly482Ser missense mutation in the peroxisome proliferator– activated receptor gamma coactivator– 1 is associated with altered lipid oxidation and early insulin secretion in Pima Indians/ Y.L.Muller, C.Bogardus, O.Pedersen , L.A. Baier // Diabetes. – 2003. – V.52, №3. – P.895– 8.
527. Myerson S. Human angiotensin I– converting enzyme gene and endurance performance / S. Myerson, H. Hemingway, R.Budget et al.// J.Appl. Physiol. –1 999. – V. 87, №4. – P.1313– 6.

528. Nakayama M. T(– 786)C mutation in the 5'– flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis / M. Nakayama, H. Yasue, M. Yoshimura et al. // Amer. J. Cardiology. – 2000. – V. 86, № 6. – P. 628– 634.
529. Namvaran F. Genotyping of peroxisome proliferator – activated receptor gamma (PPAR–  $\gamma$ ) polymorphism (Pro12Ala) in Iranian population / Fatemeh Namvaran, Parvaneh Rahimi– Moghaddam, and Negar Azarpira // Journal of Research in Medical Sciences. – 2011. – V. 16, №3. – P. 291–296.
530. Nava - Salazar S. Polymorphisms in the hypoxia– inducible factor 1 alpha gene in Mexican patients with preeclampsia: A case– control study/Sonia Nava– Salazar, Elly N Sánchez– Rodríguez, C Adriana Mendoza– Rodríguez, Carlos Moran, Juan F Romero– Arauz, Marco A Cerbón// BMC Research Notes.– 2011– V. 4. – P. 68.
531. Nazarov I. B. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes / I. B. Nazarov, D. R.Woods, H. E. Montgomery, O. V. Shneider, V. I. Kazakov et al. // Eur J Hum Genet. – 2001. – V.9. – P.797– 801.
532. Nedergaard J. The “novel” “uncoupling” protein UCP2 and UCP3: what do they really do? Pros and cons for suggested functions / J. Nedergaard, B. Cannon // J. Exp. Physiol. – 2003. – V. 88, №1. – P.65– 84.
533. Negrao M.V. Exercise training improves muscle vasodilatation in individuals with T786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene / M.V. Negrao, C.R. Alves, G.B. Alves, A.C. Pereira, R.G. Dias, M.C. Laterza, G.F. Mota, E.M. Oliveira, V. Bassaneze, J.E. Krieger, C.E .Negrao, Rondon M.U.// Physiol Genomics.– 2010. – V.42A. – P. 71–77.
534. Newsholme E. A. Amino acids, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise / E. A. Newsholme, I. N. Acworth, E. Blomstrand // Advances in Myochemistry. – John Libbey Eurotext, 1987. – P.127.

535. Nicol C. J. PPARgamma in endothelial cells influences high fat diet– induced hypertension/ C. J. Nicol, M. Adachi, T. E. Akiyama, F. J. Gonzalez // *Am J Hypertens.* – 2005. – V.18. – P. 549 –556.
536. Nielsen S. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle / S. Nielsen, C. Scheele, C. Yfanti, T. Akerström, A. R. Nielsen, B. K. Pedersen, M. J. Laye // *J. Physiol.*– 2010. – V.588. –P. 4029– 37.
537. Niemi A.- K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes /Anna-Kaisa Niemi and Kari Majamaa //European Journal of Human Genetics. – 2005. – V.13. – P. 965–969.
538. Niemi A.- K. Mitochondrial DNA variation in extremely selected traits: longevity and elite athletic performance/ A.-K. Niemi: Oulu, Oulum Yliopisto, 2005. – 119 p.
539. Niess A. M. Physical exercise-induced expression of inducible nitric oxide synthase and heme oxygenase– 1 in human leukocytes: effects of RRR– alpha– tocopherol supplementation / A.M. Niess, M. Sommer, M. Schneider, C. Angres, K. Tschositsch, I.C. Golly, N. Battenfeld, H. Northoff, H.K. Biesalski, H.H. Dickhuth, E. //Antioxid Redox Signal. – 2000. – V.2, №1. – P. 113– 26.
540. Neubauer O. Time– course of transcriptomic changes in skeletal muscle during recovery from endurance exercise /O. Neubauer, S.Sabapathy, R. Lazarus, B.Desbrow, K. Ashton, B.Wessner, J.Peake, D.Cameron– Smith, K.H.Wagner, L.Haseler, A.Bulmer //Book of Abstracts of the 18h Annual Congress of the European College of Sport Science –2013.– P.51.
541. Nicklas B. J. Genetic variation in the peroxisome proliferator– activated receptor– gamma2 gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain / B .J. Nicklas, E. F. van Rossum, D. M. Berman, A. S. Ryan, K. E. Dennis, A. R. Shulinder // *Diabetes.* – 2001. – V.50.– P.2172– 2176.
542. Nogales-Gadea G. Knock-in mice for the R50X mutation in the PYGM gene present with McArdle disease./ G.Nogales– Gadea, T.Pinos, A.Lucia, et al. // *Brain.* – 2012. – V.135, № 7. – P. 2048–57.

543. Norman B. Genetic and other determinants of AMP deaminase activity in healthy adult skeletal muscle / B. Norman, D.K. Mahnke-Zizelman, A. Vallis, and R. L. Sabina. // J Appl Physiol – 1998. – V. 85. – P. 1273–1278.
544. O-charoenrat P. The role of genetic polymorphisms in the promoters of the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 genes in head and neck cancer/ P. O-charoenrat, P.Khantapura // Oral Oncol. – 2006. – V.42, №3. – 257– 67.
545. Oh E.Y. Significance of pro12ala mutation in peroxisome proliferator- activated receptor- gamma2 in Korean diabetic and obese subjects/ E.Y. Oh, K.M Min., J.H. Chung, Y.- K. Min, M.- S. Lee, K.- W. Kim, M.- K. Lee// J. Clin. Endocr. Metab. – 2000. – V.85. – P.1801– 1804.
546. Ohno Y. A possible role of NF- kB and HSP72 in skeletal muscle hypertrophy induced by heat stress in rats / Y. Ohno, S.Yamada, T. Sugiura, Y. Ohira, T.Yoshioka, K. Goto // Gen Physiol. Biophys. – 2010. – V. 29. – P.234– 242.
547. Olfert I.M. Chronic hypoxia attenuates resting and exercise- induced VEGF, flt-1, and flk- 1 mRNA levels in Skeletal muscle / I. M. Olfert, E. C. Breen, O. Mathieu- Costello, P. D. Wagner // Journal of Applied Physiology. – 2001. – V. 90. – P. 1532– 1538.
548. Olson E.N. Regulation of muscle transcription by the MyoD family/ E.N. Olson // Circ. Res. – 1993. – №.72. – P.1– 6.
549. Ostrander E. A. Genetics of Athletic Performance E. A./ Ostrander, H. J. Huson, G. K. Ostrander //Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2009. – №10. – P. 407–29
550. Ostgren C.J. Peroxisome proliferator- activated receptor- gammaPro12Ala polymorphism and the association with blood pressure in type 2 diabetes: skaraborg hypertension and diabetes project / C. J. Ostgren, U. Lindblad, O. Melander, A. Melander, L. Groop, L. Rastam // J Hypertens. – 2003. – V.21. – P. 1657–1662.
551. Østhus I.B Telomere length and long- term endurance exercise: does exercise training affect biological age? A pilot study/ I.B. Østhus, A.Sgura , F.Berardinelli , I.V.Alsnes, E.Brønstad, et al. // PLoS One. – 2012 . – V.7, №12. – e.52769.

552. Øvstebø R. PCR– based calibration curves for studies of quantitative gene expression in human monocytes: development and evaluation / R. Øvstebø, K. B. F. Haug, K. Lande, P. Kierulf // Clin. Chem.– 2003.– V.49, №3.– P.425–432.
553. Papandreou I. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption /I. Papandreou, R. A. Cairns, L. Fontana, A. L. Lim, N. C. Denko // Cell Metab. – 2006. – V.3. – P. 187–197.
554. Patti M. E. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1 /M. E. Patti, A. J. Butte, S. Crunkhorn, K. Cusi, R. Berria//Proc.Nat.Acad.Sci. USA. – 2003. – V. 100. – P. 8466– 8471.
555. Preacher K. J. Calculation for the chi-square test: An interactive calculation tool for chi-square tests of goodness of fit and independence. – 2001. [Computer software]. Available from <http://quantpsy.org>.
556. Pérusse L. Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics in 2012 /L. Pérusse, T. Rankinen, J. M. Hagberg, R. J. F. Loos, S. M. Roth, M. A. Sarzynski, B. Wolfarth, C. Bouchard// Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2013. – V.45, №. 5. – P.824–31.
557. Pescatello L. S. ACE ID Genotype and the Muscle Strength and Size Response to Unilateral Resistance Training / L. S. Pescatello, M. A. Kostek, H. Gordish–Dressman, P. D. Thompson, R. L. et al. // Med. Sci. Sports Exerc. – 2006. – V. 38, N 6. – P. 1074– 1081,
558. Percy M. J. A common polymorphism in the oxygendependent degradation (ODD) domain of hypoxia inducible factor – 1b (HIF – 1b) does not Impair Pro– 564 hydroxylation / M. J. Percy, S. M. Mooney, M. Frances Mc Mullin et al. // Mol.Cancer. – 2003. – V.2. – P.13– 19.
559. Pizani D. F. Skeletal muscle HIF-1alpha expression is dependent on muscle fiber type / Pizani D.F. Dechesne C.A.J. // Gen Physiol. –2005. –V.126, №2. – P.173– 8.
560. Pintérová D. The frequency of alleles of the Pro12Ala polymorphism in PPARgamma2 is different between healthy controls and patients with type 2 diabetes /

- D. Pintérová, M. Cerná, K. Kolostová, P. Novota, M. Cimburová, M. Romzová et al. // *Folia Biol (Praha)*. – 2004. – V. 50, №5. – P. 153– 6.
561. Pitsiladis Ya. Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances/ Y. Pitsiladis, G. Wang, B. Wolfarth et al.//*Br J Sports Med*.– 2013. – V.47.– P.550–5.
562. Polster P. Polymorphisms in beta adrenergic receptor genes differ between athletes and non- athletic controls / P. Polster, N. Bachl, B. Wessner //Book of Abstracts of the 18h Annual Congress of the European College of Sport Science – 2013. – P.741.
563. Posthumus M. The Col12A1 gene is associated with increased risk of anterior cruciate ligament ruptures in Females / M. Posthumus, A. September, D. O`Cuinneagain, W. Van Der Merwe, M. Schwellnus, M. Collins // Book of Abstracts of the 14<sup>th</sup> Annual Congress of the European College of Sport Science. – 2009. – P. 266.
564. Potthoff M. J. Histone deacetylase degradation and MEF2 activation promote the formation of slow- twitch myofibers/ M.J. Potthoff, H.Wu, M.A. Arnold, J.M. Shelton, J. Backs, J. McAnally, et al.//*J Clin Invest* – 2007. – V.117. – P.2459–2467.
565. Powelka A. M. Suppression of oxidative metabolism and mitochondrial biogenesis by the transcriptional corepressor RIP140 in mouse adipocytes / A.M. Powelka // *J Clin Invest*– 2006.– V. 116, №1. –P. 125– 136.
566. Price S. J. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase- 2 gene: role of Sp1 in allele- specific transcriptional regulation / S.J. Price, D.R. Greaves, H. Watkins // *J Biol Chem*. – 2001.–V. 276. – P.7549– 58.
567. Prior S. J. DNA sequence variation in the promoter region of the VEGF gene impacts VEGF gene expression and maximal Steven J. Prior,oxygen consumption / S. J. Prior, J. M. Hagberg, C. M. Paton et al. // *Am.J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. – 2006. –V. 290.– P.1848.
568. Prior B. M. What makes vessels grow with exercise training? B. M. Prior , Yang H.T., R.L. Terjung // *J. Appl Physiol*. – 2004. – V.97. – P. 1119–1128; 10.1152/jappphysiol.00035.2004

569. Prior S. J. Sequence variation in hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF1A): association with maximal oxygen consumption/ S. J. Prior, J. M. Hagberg, D. A. Phares, M. D. Brown, L. Fairfull, R. E. Ferrell, S. M. Roth //Physiol Genomics. – 2003. –V.15. – P. 20–26.
570. Psilander N. Resistance exercise alters MRF and IGF– 1 mRNA content in human skeletal muscle / N.Psilander, R.Damsgaard, H. Pilegaard // J. Appl. Physiol. – 2003. – №95. – P.1038– 1044.
571. Puthuchear Z. The ACE gene and human performance. 12 years on. /Z. Puthuchear, J. R. A. Skipworth, J. Rawal, M. Loosemore, K. V. Someren, H .E. Montgomery // Sports medicine.– 2011. –V.41, №6. – p.433– 448.
572. Puthuchear Z. Genetic Influences in Sport and Physical Performance /Z. Puthuchear, J.R.A. Skipworth, J.Rawal, M.Loosemore, K.V.Someren, H.E. Montgomery // Sports medicine. – 2011. – V.41, №10. – p.845– 859.
573. Quinlan K. G. Alpha– actinin– 3 deficiency results in reduced glycogen phosphorylase activity and altered calcium handling in skeletal muscle / K.G. Quinlan, J.T. Seto, N.Turner, A. Vandebrouck, M.Floetenmeyer et al.// Hum.Mol.Genet. – 2010. – V.19. – P.1335– 1346.
574. Radom-Aizik S. Effects of exercise training on quadriceps muscle gene expression in chronic obstructive pulmonary disease / S. Radom-Aizik, N. Kaminski, S Hayek, H. Halkin, D. M. Cooper, I. Ben–Dov // J Appl Physiol. – 2007. – V.102, № 5. – P.1976– 84.
575. Rampersaud E. Genomic Signatures of a Global Fitness Index in a Multi-Ethnic Cohort of Women /E. Rampersaud, L. Nathanson , J. Farmer, K.Meshbane, R. L. Belton, A. Dressen, M. Cuccaro, A. Musto, S. Daunert, S. Deo, N. Hudson, J. M. Vance, D. Seo, A. Mendez, D. M. Dykxhoorn, M. A. Pericak-Vance, P. J. Goldschmid-Clermont// Annals of Human Genetics. – 2013. – doi: 10.1111/ahg.12006.

576. Rankinen T. No evidence of a common DNA variant profile specific to world class endurance athletes / T. Rankinen, N. Fuku, B. Wolfarth, G. Wang, M. Sarzynski // PloS One. – 2016. – V.11, №1. – P.1-24.
577. Rankinen T. Angiotensin- converting enzyme I/D polymorphism and trainability of the fitness phenotypes. The HERITAGE family study/ T. Rankinen, L. Perusse, J. Gagnon et al. // J. Appl.Physiol. – 2000. – V.88. – P.1029– 1035.
578. Rankinen T. No association between the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and elite endurance athlete status / T. Rankinen, B. Wolfarth, J. A. Simoneau et al. // J. Appl. Physiol. – 2000. – V.88. – P.1571– 1575.
579. Rankinen T. The Human Gene Map for Performance and Health– Related Fitness Phenotypes: The 2005 Update / T.Rankinen , Bray M., J.M. Hagberg L.Perusse, S.M. Roth, B.Wolfarth , C. Bouchard // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2006. – V.38, №11. – P.1863– 1888.
580. Rankinen T. Genetic differences in the relationships among physical activity, fitness, and health. Physical Activity and Health / T. Rankinen, C. Bouchard. – Human Kinetics, 2007. – P. 348 – 354.
581. Rankinen T. Invited commentary: Physical activity, mortality, and genetics / T. Rankinen, C. Bouchard // American Journal of Epidemiology. – 2007. – V. 166. – P. 260– 262.
582. Rankinen T. Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics /T. Rankinen, S. M. Roth, M. S. Bray, R. Loos, L. Pérusse, B. Wolfarth, J .M. Hagberg, and C. Bouchard // Medicine and Science in Sports and Exercise. – 2010.– V.42, №5. – P.835– 846.
583. Rassaf T. Nitric oxide synthase– derived plasma nitrite predicts exercise capacity / T. Rassaf, T. Lauer, C. Heiss, J. Balzer, S. Mangold, T. Leyendecker // British Journal of Sports Medicine. – 2007. – V.41. – P. 669– 673.
584. Ravenna L. HIF3 $\alpha$ : the little we know / L. Ravenna, L. Salvatori, M.A. Russo // FEBSJ.– 2015. doi: 10.1111/febs.13572.



585. Rees S. D. The promoter polymorphism – 232C/G of the PCK1 gene is associated with type 2 diabetes in a UK–resident South Asian population / S. D. Rees, A. C. Britten, S. Bellary, J. P. O'Hare, S. Kumar, A. H. Barnett, M. A. Kelly // BMC Med Genet. – 2009. – V. 10, N. 83.
586. Renaud J. M. Is the change in intracellular pH during fatigue large enough to be the main cause of fatigue? / J.M. Renaud, Y. Allard, G.W. Mainwood // Can J Physiol Pharmacol. – 1986. – V.64, N.6. – P.764–767.
587. Rice T. K. Fine mapping of a QTL on chromosome 13 for submaximal exercise capacity training response: the HERITAGE Family Study/ T.K.Rice, M.A.Sarzynski, Y.J. Sung et al.// Eur. J. Appl. Physiol. – 2012. – V.112, № 8. –2969– 78.
588. Richardson R. S. Human VEGF gene expression in skeletal muscle: effect of acute normoxic and hypoxic exercise/ R.S. Richardson, H.Wagner, S.R. Mudaliar et al.// Am.J. Physiol. – 1999. – V.277. – P. 2247– 2252.
589. Richardson R. S. Exercise adaptation attenuates VEGF gene expression in human skeletal muscle / R. S. Richardson, H. Wagner, S. R. Mudaliar et al. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2000. – V. 279. – P.772.
590. Rico – Sanz J. Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE Family study / J. Rico – Sanz, T. Rankinen, D. R. Joannis, A. S. Leon, J. S. Skinner, J. H. Wilmore, D. C. Rao and C. Bouchard // Physiol Genomics. – 2003. – V.14., № 2. – P. 161-6.
591. Ridker P .M. Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator–activated receptor gamma– 2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction / P.M. Ridker, N.R. Cook, S.Cheng , H. A. Erlich, K. Lindpaintner, J.Plutzky , R. Y. Zee //Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2003. –V.23, №5. – P. 859– 863.
592. Riechman S. E. Association of interleukin -15 protein and interleukin -15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses / S .E. Riechman, G. Balasekaran, S. M. Roth et al.// J.Appl Physiol. – 2004. – V. 97, №6. – P.2214– 2219.

593. Rietveld I. A polymorphic CA repeat in the IGF-1 gene is associated with gender-specific differences in body height, but has no effect on the secular trend in body height / I. Rietveld, P. Onori, S. Glaser S. // *Clinical Endocrinology*. –2004. – V.61. – P.195 – 203.
594. Rijdsdijk F. V. Neuroticism, recall bias and attention bias for valenced probes: a twin study / F. V. Rijdsdijk , H. Riese, M. Tops , H. Snieder , W. H. Brouwer , H.G. Smid, J. Ormel // *Psychol Med*.– 2009. – N.1. – P. 45– 54.
595. Risau W. Mechanisms of angiogenesis / W. Risau // *Nature* — 1997. — V. 386. – P.671 – 674.
596. Ritchie M. D. Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene – gene interactions in the presence of genotyping errors, missing data, phenocopy and genetic heterogeneity/ M. D. Ritchie, L.W. Hahn, J. H .Moore // *Genetic Epidemiology*. – 2003. – V.24. – P.150– 157.
597. Ritchie T. Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor– binding characteristics / T.Ritchie, E.P Noble // *Neurochem.Res*. – 2003. – V.28. – P.73.
598. Roberts C. K. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle / C.K. Roberts, R.J. Barnard, A. Jasman, T.W. Balon // *Am.J.Physiol*. – 1999. –V. 277.– E390– 4.
599. Rossi G. P. The T– 786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients / G. P. Rossi, S.Taddei, A.Virdis et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2003. – V. 41. – P. 938– 945.
600. Roth S. M. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2011 / S. M. Roth, T. Rankinen, J. M. Hagberg, R. J. Loos, L. Perusse, M. A. Sarzynski, B. Wolfarth, C. Bouchard // *Med. Sci. Sports Exerc*. – 2012. – V.44, №5. – P. 809-17.
601. Roth S. Genetics primer for exercise science and health / S. Roth. I.L. Champaign: Human Kinetics, 2007. – 177 p.

602. Roth S. M. Influence of age, sex, and strength training on human muscle gene expression determined by microarray/ S. M.Roth, R.E.Ferrell, D.G. Peters, E.J. Metter, B.F. Hurley et al// *Physiol. Genomics*. – 2002. –V.10. – P.181– 190.
603. Roth S. M. Interleukin– 6 (IL– 6) genotype is associated with fat– free mass in men but not women/ S. M.Roth, M.A. Schragger, M.R. Lee // *J. Gerontol A. Biol. Sci Med Sci*. – 2003. – V.58, #12. – P.1085– 1088.
604. Roth S. M. The ACTN3 R577X Nonsense Allele (X) is Under– Represented in Elite– Level Strength Athletes. / Stephen M. Roth, Sean Walsh, Liz Doby, E. Jeffrey Metter, L. Ferrucci and B. F. Hurley. // *Hum. Genet*. 2008. – V. 16. – P.391 – 394.
605. Rowe G. C. PGC– 1 $\beta$  regulates angiogenesis in skeletal muscle/Glenn C. Rowe, Cholsoon Jang, Ian S. Patten, and Zolt Arany // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2011. – V.301, № 1. – E155–E163.
606. Rubio J. Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world– class endurance athletes: does this mutation impair performance?/ J. Rubio, M. Martin, M. Rabadan et al. // *J Appl Physiol*. – 2005. – V. 98. – P. 2108– 2112.
607. Rui Li. Mysotatine Gene Expression in Response to Acute Resistance Exercise with Amino Acids and Carbohydrate Supplementation / Li. Rui, M. P. Ferreira, M. B. Cooke, P. LaBounty, B. Campbell et al. // *Med & Sci in Sports & Exercise*.– 2009. –V.41, № 5. – P.25.
608. Ruiz J. R. GNB3 C825T Polymorphism and Elite Athletic Status: A Replication study with two ethnic groups / J. R. Ruiz, N. Eynon, Y. Meckel, C. Santiago, F. Gomez– Gallego, J. Oliveira, A. Lucia // *Int.J. Sports Med*. – 2011. –V. 32.– P.151– 153.
609. Ruiz J. R. Can we identify a power– oriented polygenic profile? /J. R. Ruiz, D. Arteta, A. Buxens, M. Artieda, F. Gómez– Gallego, C. Santiago, T. Yvert, M. Morán, A. Lucia // *J Appl Physiol*. – 2010. – V.108, №3. – P. 561– 6.
610. Ruiz-Narváez E. A. Ala12 variant of the peroxisome proliferator– activated receptor– gamma gene (PPARG) is associated with higher polyunsaturated fat in adipose tissue and attenuates the protective effect of polyunsaturated fat intake on the

- risk of myocardial infarction / E.A. Ruiz– Narváez, P. Kraft, H. Campos // *Am J Clin Nutr* – 2007. – V. 86, №4. – P. 1238– 42.
611. Rundqvist H. Skeletal muscle HIF– 1 and exercise / H. Rundqvist // Thesis for doctoral degree: Stockholm. – 2008. – 40p.
612. Russell A. P. Endurance training in humans leads to fiber type– specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor–gamma coactivator–1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle/ A. P. Russell, J. Feilchenfeldt, S. Schreiber, M. Praz, A. Crettenand // *Diabetes*. –2003. – V. 52. – P.2874–81.
613. Sabol S. Z. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter/ S. Z. Sabol, S. Hu, D. Hamer // *Hum Genet*. – 1998. –V.103, №3. – P.273– 9.
614. Saltin B. Point: In health and in normoxic environment  $VO_2$  max is limited primarily by cardiac output and locomotor muscle blood flow/ B. Saltin // *J.Appl. Physiol*. – 2006. – №100. – P.744– 746.
615. Saluja R. Molecular and biochemical characterization of nitric oxide synthase isoforms and their intracellular distribution in human peripheral blood mononuclear cells/ R. Saluja, A. Jyoti, M. Chatterjee, S. Habib, A. Verma, K. Mitra, M. K. Barthwal, V. K. Bajpai, M. Dikshit // *Biochimica et biophysica Acta*. – 2011. – №1813. – P.1700– 1707.
616. Santiago C. Trp64Arg polymorphism in ADRB3 gene is associated with elite endurance performance/ C. Santiago, J. R. Ruiz, A. Buxens et al. // *Br. J. Sports Med*..– 2011. – V. 45. – P. 147– 9.
617. Sasongko T. H. ACE Gene Polymorphism in Children with Nephrotic Syndrome in the Indonesian / T. H. Sasongko, A. H. Sadewa, P. A. Kusuma et al. // *Population Kobe J. Med. Sci*..– 2005. – V. 51, № 3. – P. 41– 47.
618. Satoh H. Thiazolidinediones suppress endothelin–1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPARgamma on vascular endothelial function/ H. Satoh, K. Tsukamoto, Y. Hashimoto, N. Hashimoto, M. Togo, M. Hara,

- H. Maekawa, N. Isoo, S. Kimura, T. Watanabe // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1999. – V.254. – P. 757–763.
619. Saunders C. J. The bradykinin b2 receptor (*BDKRB2*) and endothelial nitric oxide synthase 3 (*NOS3*) genes and endurance performance during Ironman Triathlons/ C.J. Saunders, S.L. Xenophontos, M.A. Cariolou, L.C. Anastassiades, T.D. Noakes, M. Collins // *Hum Mol Genet.* – 2006. – V.15. – P. 979– 987.
620. Sawczuk M. A single nucleotide polymorphism rs553668 in the *ADRA2A* gene and the status of Polish elite endurance athletes / M. Sawczuk, A. Maciejewska – Karłowska, P. Ciężczyk // *Trends in Sport Sciences* – 2013. – V. 1, № 20. – P. 30 – 35.
621. Sayed D. MicroRNAs in Development and Disease/ D. Sayed, M. Abdellatif // *Physiol Rev.* – 2011. – V. 91, № 3. – P. 827– 887.
622. Sayer A. A. Polymorphism of the IGF – 2 gene, birth weight and grip strength in adult men / A. A. Sayer, H. Syddall, S. D. O'Dell et al. // *Age and Ageing.* – 2002. – V.31 – P.468– 470.
623. Scarpulla R. Transcriptional activators and coactivators in the nuclear control of mitochondrial function in mammalian cells/ R.Scarpulla // *Gene.*– 2002. – V.286. – P.81–89.
624. Schaeffer P. J. Impaired contractile function and calcium handling in hearts of cardiac– specific calcineurin B1-deficient mice / P. J. Schaeffer, J. Desantiago, J. Jang, T. P. Flagg, A. Kovacs et al. // *Am. J. Physiol.Heart Circ. Physiol.* – 2009. – V.297, N. 4. – H. 1263– 73.
625. Schmidt W. The oxygen transport system in Kenyan runners / W. Schmidt, N. Prommer, S. Thoma, A.Niess // *Book of Abstracts of the 14<sup>th</sup> Annual Congress of the European College of Sport Science: Oslo, 2009.* – p. 317.
626. Schoonjans K. Role of the peroxisome proliferator– activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression/ K. Schoonjans, B. Staels, J.Auwerx // *J Lipid Res.* – 1996. – V.37, № 5.– 907– 925.

627. Schrager M. A. Insulin- like growth factor- 2 genotype, fat- free mass, and muscle performance across the adult life span / M.A.Schrager, S.M. Roth, R.E. Ferrell, et al. //J. Appl. Physiol. – 2004. – V.97, № 6.–P.2176– 2183.
628. Schrauwen P. A novel polymorphism in the proximal UCP3 promoter region: effect on skeletal muscle UCP3 mRNA expression and obesity in male non- diabetic Pima Indians / P. Schrauwen, J. Xia, K. Walder et al. // Int J Obes Relat Metab Disord. – 1999. – V.23, №12. – P.1242 – 5.
629. Scott R. A. Genotypes and distance running : clues from Africa / R. A. Scott , Y. P. Pitsiladis //Sports Med. – 2007. – V.37, №4–5. – P. 424– 7.
630. Scott R. A. Mitochondrial haplogroups associated with elite Kenyan athlete status / R. A. Scott, N. Fuku, V. O. Onywera, M. Boi, R. H. Wilson, M. Tanaka, W. H. Goodwin and Y. P. Pitsiladis // Medicine And Science In Sports And Exercise. – 2009. – V. 41, №1. – P. 123– 128.
631. Scott R. A. ACTN3 and ACE Genotypes in Elite Jamaican and US Sprinters / R. A .Scott, R. Irving, L. Irwin, E. Morrison, V. Charlton, K. Austin, D. Tladi, M. Deason, S. A. Headley, F. W. Kolkhorst, N. Yang, K. North, Y. P. Pitsiladis //Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2010. – V. 42, № 1 – P. 107– 112
632. Searles C. D. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression / C. D. Searles // Am J Physiol Cell Physiol. – 2006. – V.291, №5. – C.803-16.
633. Semenza G. L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation / G. L. Semenza, G. L.Wang // Mol. Cell. Biol. – 1992. – V.12 – P. 5447– 5454.
634. Semenza G. L. O<sub>2</sub> – regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF\_1 // J Appl Physiol. – 2004. – V. 96, №3. – P.1173–1177.
635. Semple R. K. PPARgamma and human metabolic disease/ R. K. Semple, V. K. Chatterjee, S. O'Rahilly // J Clin Invest. – 2006. – V.116, №3. – P.581– 9.

636. Senthil D. Genotype – dependent expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its regulatory proteins in cultured endothelial cells/ D. Senthil, M. Raveendran, Y. H. Shen, B. Utama, D. Dudley, J. Wang, X. L. Wang // DNA Cell biol. – 2005. – V.24, №4. – P.218– 224.
637. September A. V. Variants within the *COL5A1* gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations / A.V. September, J. Cook, C. J Handley, L. van der Merwe, M. P. Schwellnus, M. Collins // Br J Sports Med – 2009. – V. 43. – P. 357– 365.
638. Seth A. The transcriptional corepressor RIP 140 Regulates Oxidative Metabolism in Skeletal Muscle / A. Seth, J. H. Steel, D. Nichol, V. Pocock, M. R. Kumaran, A. Fritah, M. Mobberley et al. // Cell Metab.– 2007. – V.6, №3. – P. 236– 245.
639. Shimizu E. Association between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene functional polymorphism and novelty seeking personality in healthy females / E. Shimizu, K. Hashimoto, S. Ohgake, H. Koizumi, N. Okamura et al. // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2006. – V.30, № 1. – P. 99-103.
640. Schmitt B. Transcriptional adaptations of lipid metabolism in tibialis anterior muscle of endurance– trained athletes/ B. Schmitt, M. Fluck, J. Decombaz // Physiol. Genomics. – 2003. – №15. – P. 148– 157.
641. Sigmund C. D. Endothelial and Vascular Muscle PPAR $\gamma$  in Arterial Pressure Regulation/ C. D. Sigmund // Hypertension. – 2010. – V.55. – P.437– 444.
642. Silventoinen K. Heritability of body size and muscle strength in young adulthood: a study of one million Swedish men / K. Silventoinen, P. K. Magnusson, P. Tynelius, J. Kaprio, Rasmussen F. //Genet Epidemiol.– 2008. – V.32, №4. – P. 341– 9.
643. Snyder E. M. Genotype related differences in beta2 adrenergic receptor density and cardiac function / E. M. Snyder, M. L. Hulsebus, S. T. Turner, M. J. Joyner, B. D.Johnson // Med Sci Sports Exerc – 2006. – 38. – P. 882– 886.
644. Snyder M. P. A transposable element that splits the promoter inactivates a *Drosophila* cuticle protein gene /M.P. Snyder, D.Kimbrell, M.Hunkapiller, R.Hill , J. Fristrom, N.A. Davidson / Proc. Natl. Acad. Sci. 1982. – V. 79. – P. 7430– 7434.

645. Soloviev A. Functional and molecular consequences of ionizing irradiation on large conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channels in rat aortic smooth muscle cells / A. Soloviev, S. Tishkin, I. Ivanova, S. Zelensky, V. Dosenko, S. Kyrychenko, R. S. Moreland // *Life Sci.* – 2009. – V. 84, №5 – 6. – P. 164– 71.
646. Song J. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentration, and enzyme activity in cultured human endothelial cells / J. Song, Y. Yoon, K. U. Park et al. // *Clin. Chem.* – 2003. – V. 49, № 6. – P. 847– 852.
647. Spiegelman B. M. Adipogenesis and obesity: Rounding out the big picture/ B.M. Spiegelman, J.S. Flier // *Cell.*– 1996. – V.1, № 87.– P. 377.
648. Spiegelman B. M. PPAR-gamma: Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor/B.M. Spiegelman // *Diabetes.*– 1998.– V. 47. – P.507.
649. Staron R. S. The multiplicity of myosin light and heavy chain combinations in muscle fibers. The dynamic of muscle fibres / R.S. Staron, D. Pette – Berlin: Walter de Gruyter, 1990. – P.315– 328.
650. Starr J. COMT genotype and cognitive ability: A longitudinal aging study/ J. Starr, H. Foxb, S. Harrisc et al. // *Neurosci. Lett.* – 2007. –V.421, № 1. – P.57.
651. Stefanski A. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism in PPAR-gamma2 gene and body weight changes, insulin resistance 33 and chronic diabetic complications in obese patients with type 2 diabetes /A. Stefanski, L. Majkowska, A.Ciechanowcz, M .Frankow, K. Safranow , M. Parczewski, K.Pilarska// *Archives of Medical Research.* – 2006. – V. 37. – P. 736– 743.
652. Stepto N. K. Global Gene Expression in Skeletal Muscle from Well-Trained Strength and Endurance Athletes / N. K. Stepto, V. G. Coffey, A. L. Carey, A. P. Ponnampalam at al. // *Med.Sci.Sports Exers.*– 2009. –V.41.– P.546– 565.
653. St-Pierre J. Bioenergetic analysis of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivators  $1\alpha$  and  $1\beta$  in Muscle cells / J. St-Pierre, J. Lin, S. Krauss, P. T.Tarr, R. Yang, Ch. B. Newgard, B.M. Spiegelman // *Journal of Biological chemistry* – 2003.– V.287, №29. – P. 26597– 26603.



654. Stone M. H. Connective tissue and bone response to strength training / M. H. Stone // *Strength and Power in Sport*. – Oxford: Blackwell Sci.Publ, 1992. – P.279– 290.
655. Stumvoll M. The peroxisome proliferator– activated receptor– gamma2 Pro12Ala polymorphism/ M. Stumvoll, H. Häring // *Diabetes*.– 2002.– V. 51, №8.– P. 2341– 2347.
656. Suvorava T. Physical inactivity causes endothelial dysfunction in healthy young mice/ T. Suvorava, N. Lauer, G. Kojda// *J.Am.Coll Cardiol*. – 2004. – V. 44. – P.1320– 7.
657. Taboulet J. Calcitonin receptor polymorphism is associated with a decreased fracture risk in post–menopausal women / J. Taboulet, M. Frenkian, J. L. Frendo et al. // *Hum. Mol.Genet*. –1998. –V.7, № 13.– P.2129.
658. Tanabe T. Exercise training improves ageing– induced decrease in eNOS expression of the aorta /T. Tanabe, S. Maeda, T. Miyauchi, M. Iemitsu, M. Takanashi, Y. Irukayama- Tomobe, T. Yokota , H. Ohmori, M. Matsuda // *Acta Physiol Scand*. – 2003.– V. 178, №1.– P.3– 10.
659. Takano H. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit lipopolysaccharide– induced tumor necrosis factor-alpha expression in neonatal rat cardiac myocytes / H. Takano, T. Nagai, M. Asakawa // *Circ Res*.– 2000.– V.87.– P.596.
660. Takeda K. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators downregulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells / K.Takeda, T. Ichiki, T. Tokunou, Y.Funakoshi, N.Iino, K. Hirano, H.Kanaide, A.Takeshita // *Circulation*. – 2000. – V.102. – P.1834 –1839.
661. Tanaka T. The human *HIF* (Hypoxia– inducible factor)– 3 $\alpha$  gene is a HIF– 1 target gene and may modulate hypoxic gene induction / T. Tanaka, M. Wiesener, W. Bernardt, K. Eckardt, Ch.Warnecke // *Biochem J*. –2009. – V. 424. – P. 143– 151.
662. Tanimoto K. Hypoxia– inducible factor– 1[alpha] polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance / K. Tanimoto, K. Yoshiga, H. Eguchi et al // *Carcinogenesis* – 2003. – V. 24, № 11. – P1779– 1783.

663. Tanus-Santos J. E. Effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on platelet function, nitric oxide release, and interactions with estradiol / J. E. Tanus-Santos, M. Desai, L. R. Deak et al. // *Pharmacogenetics*. – 2002. – V. 12. – P. 407 – 413.
664. Taylor R. R. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme / R. R. Taylor, C. D. Mamotte, K. Fallon et al. // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – V. 87. – P. 1035–1037.
665. Temelkova-Kurktschiev T. Ala12Ala genotype of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 protects against atherosclerosis/ T. Temelkova-Kurktschiev, M. Hanefeld, G. Chinetti, C. Zawadzki, S. Haulon, A. Kubaszek, C. Koehler, W. Leonhardt, B. Staels, M. Laakso // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – V. 89, №9. – P. 4238– 4242.
666. Terruzzi I. M. Genetic polymorphisms of the enzymes involved in DNA methylation and synthesis in elite athletes/ I. M. Terruzzi, P. Senesi, A. Montesano, A. La Torre, G. Alberti, S. Benedini, A. Caumo, I. Fermo, L. Luzi // *Physiol. Genomics*. – 2011. – V. 43, №16. – P. 965– 73.
667. Thompson J. D2 dopamine receptor gene (DRD2) TagI A polymorphism: Reduced D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele/ J. Thompson, N. Thomas, A. Singleton et al. // *Pharmacogenetics*. – 1997. – V. 7, №6 – P. 479.
668. Tiainen K. Genetic and environmental effects on isometric muscle strength and leg extensor power followed up for three years among older female twins/ K. Tiainen, S. Sipilä, M. Kauppinen, J. Kaprio and T. Rantanen // *J Appl Physiol.* – 2009. – V. 106. – P. 1604–1610.
669. Timmons J. A. Commentary on Viewpoint: perspective on future use of genomic in exercise prescription / J. A. Timmons // *J. Appl. Physiol.* – 2008 – V. 104. – P. 1250.
670. Timmons J. A. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans / J. A. Timmons, S. Knudsen, T. Rankinen [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – V. 108. – P. 1487– 96

671. Tobina T. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and exercise trainability in elderly women: an electrocardiological approach / T. Tobina, A. Kiyonaga, Yu. Akagi, Yu. Mori, K. Ishii, H. Chiba, M. Shindo H. Tanaka// Journal of Sports Science and Medicine. – 2007. – V.6.– P.220 – 226.
672. Toporsian M. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase in rat aorta after prolonged hypoxia in vivo/ M.Toporsian, K.Govindaraju, M. Nagi, D. Eidelman, G. Thibault, M. E. Ward // Circ Res.– 2000.– V.86. – P. 671–675.
673. Trappe S. Skeletal muscle signature of a champion sprint runner/ S. Trappe, N. Luden, K. Minchev, B. Jemiole, T. A. Trappe // J Appl Physiol. – 2015. – V. 118. – P. 1460 –1466.
674. Tromp G. A to G polymorphism in ELN gene / G. Tromp, A. Christianol, N. Goldstein, Z. Indik, C. Boyd, J. Rosenbloom, S. Deak, D Prockop. , H. Kuivaniemi //Nucleic Acids Research – V. 19, № 15. – P. 4314.
675. Tsianos G. I. Associations of polymorphisms of eight muscle- or metabolism-related genes with performance in mount Olympus marathon runners / G. I. Tsianos, E. Evangelou, A. Boot, M. C. Zillikens, J. B.J. van Meurs, A. G. Uitterlinden, J. P.A. Ioannidis// J Appl Physiol – 2010. – V.108, №3. – P. 567– 74.
676. Tsujinaka T. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice/T.Tsujinaka, J. Fujita, C. Ebisui et al.// J. Clin Invest. – 1996. – V.97, N.1 – P.244– 249.
677. Tsukada T. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans / T. Tsukada, K. Yokoyama, T. Arai et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1998. – V. 245. – P. 190– 193.
678. Tucker R. What makes champions? A review of the relative contribution of genes and training to sporting success / R. Tucker, M. Collins // Br J. Sports Med. – 2012. doi: 10/1136/bjsports– 2011– 090548
679. Urhausen A. Diagnosis of overtraining: What tools do we have? / A. Urhausen, W. Kindermann // Sports Med. – 2002.– V.32. – P.95– 102

680. Utomi V. Systematic review and meta- analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart / V. Utomi, D. Oxborough, G. P. Whyte, et al. // Heart – 2013 – V. 99. – P. 1727–33.
681. Vaccaro O. Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients / O. Vaccaro , E. Lapice , A. Monticelli , M. Giacchetti, I. Castaldo , R. Alasso , M. Pinelli, G. Donnarumma, A. A. Rivellesse, S. Cocozza , G. Riccardi // Diabetes Care. – 2007. – V. 30, №5. – P.1156– 1161.
682. Venckunas T. Echocardiographic parameters in athletes of different sports/ T. Venckunas, A. Lionikas, J. E. Marcinkeviciene, R. Raugaliene, A. Alekrinskis and A. Stasiulis //Journal of Sports Science and Medicine. – 2008. – V.7 – P. 151– 156.
683. van der Put N.M. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene:An additional risk factor for neural tube defects?/ N.M.van der Put, F. Gabreels, E.M. Stevens, J.A.Smeitink, F.J. Trijbels// Am.J. of Human Genetics. – 1998 – V. 62. – P.1044– 1051.
684. Vincent B. ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution / B. Vincent, K. De Bock, M. Ramaekers, E. Van den Eede, M. Van Leemputte, P. Hespel, M.A. Thomis / Physiol Genomics. – 2007. – V.32. – P. 58–63,.
685. Vincent B. Alpha- actinin- 3 deficiency does not significantly alter oxidative enzyme activity in fast human muscle fibres/ B.Vincent, A.Windelinckx, K. Van Proeyen // Acta Physiol. – 2012. – V.204, №4. – P. 555– 61.
686. Visser M. Relationship of interleukin- 6 and tumor necrosis factor- alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the health ABC study/ M.Visser, M. Pahor, D.R. Taaffe et al.//J.Gerontol A. Biol.Med Sci. – 2002. – V.57, № 5. – P. 326– 332.
687. Vissing K. Are exercise- induced genes induced by exercise? / K. Vissing, J. L. Andersen, P. Schjerling // The FASEB Journal. – 2005. – V.19. – P. 94– 96.

688. Vissing J. Splice mutations preserve myophosphorylase activity that ameliorates the phenotype in McArdle disease/ J. Vissing, M. Duno, M. Schwartz, G. G. Haller //Brain. – 2009. – V.132. – P.1545– 1552.
689. Vogiatzis I. Assessment of aerobic and anaerobic demands of dinghy sailing at different wind velocities / I. Vogiatzis, N. C. Spurway, J. Wilson, C. Boreham //J Sport Med Phys Fit. – 1995. – V. 35. – P.103–107.
690. Vollaard N. B. J. Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance /N. B.J. Vollaard, D. Constantin-Teodosiu, K. Fredriksson, O.Rooyackers, E. Jansson, P. L. Greenhaff, J.Timmons, C. J. Sundberg //J. Appl. Physiol. – 2009. – V.106. – P.1479– 1486.
691. Wadley G. D. NOS isoformspecific regulation of basal but not exercise– induced mitochondrial biogenesis in mouse skeletal muscle/ G. D. Wadley, J. Choate, G. K. McConell // J. Physiol.– 2007. –V. 585. – P. 253– 62.
692. Wadley G. D. Effect of nitric oxide synthase inhibition on mitochondrial biogenesis in rat skeletal muscle /G. D.Wadley, G. K. McConell //J. Appl. Physiol. – 2007. – V.102. – P. 314-320.
693. Wagoner L. E. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure/ L. E. Wagoner, L. L. Craft, B. Singh, D. P. Suresh, P. W. Zengel. // Circ. Res.– 2000.– V.86. – P.834–40.
694. Wahl P. Responses of Angiogenic Growth Factors to Exercise, to Hypoxia and to Exercise under Hypoxic Conditions / P. Wahl, A. Schmidt, M. deMarees, S. Achtzehn, W. Bloch, J. Mester// Int J Sports Med. – 2013. – V.34, №2. – P. 95– 100.
695. Walder K. Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2–UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima Indians / K. Walder, R. A. Norman, R. L. Hanson, et al. // Hum Mol Genet. – 1998. – V. 7, №9. – P.14.
696. Walther C. The Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Cardiovascular Disease in Humans / Claudia Walther, Stephan Gielen, Rainer Hambrecht //Exerc Sport Sci Rev. – 2004. – V.32, №4. – P.130– 134.

697. Wang G. Genomics of Elite Sporting Performance: What little We Know and Necessary Advances / G. Wang, S. Padmanabhan, B. Wolfarth, N. Fuku, A. Lucia, I. I. Ahmetov, P. Cieszczyk, M. Collins, N. Eynon, V. Klissouras, A. Williams, Y. Pitsiladis // *Advances in Genetics*. – 2013. – V. 84. – p.123– 149.
698. Wang X. Effects of angiotensinogen and angiotensin II type I receptor genes on blood pressure and left ventricular mass trajectories in multiethnic youth / X. Wang, H. Zhu, Y. Dong, F.A. Treiber, H. Snieder // *Twin Res Hum Genet*. – 2006 . –V. 9, №3. – P. 393– 402.
699. Wardle J. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment / J. Wardle, S. Carnell, C. M. A. Haworth, and R. Plomin // *Am J Clinical Nutrition*. – 2008. – V.87. – P.398– 404.
700. Watson C. J. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production / C. J. Watson, N. J. Webb, M. J. Bottomley, P. E. Brenchley // *Cytokine*. – 2000. – V.12. – P.1232.
701. Webborn N. Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: consensus statement / N. Webborn, A. Williams, M. McNamee, C. Bouchard, Y. Pitsiladis et al. // *Br. J. Sports med*. – 2015. – V.49. – P. 1486-1491.
702. Weber K. T. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network / K. T. Weber // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1998. – V. 13– P. 1636 – 1652.
703. Wessner B. Circulating micrnas specific for skeletal and/or cardiac muscle are enhanced after an ironman triathlon race / B.Wessner, B. Berkowitsch, O. Laaber, N. Bachl, H. Tschan // *Book of Abstracts of the 18h Annual Congress of the European College of Sport Science* – 2013. – P.327.
704. Willer C. J. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation / C. J. Willer et al. // *Nature Genetics*. – 2008 – V.41, №1. – P. 25-34.

705. Williams A. G. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance / A. G. Williams [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2004. – V. 96. – P. 938–942.
706. Williams A. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance / A. Williams, J. Folland // J Physiol . – 2008. – V. 586, №1. – P.113– 121.
707. Williams A. G. The supervillin polymorphism Rs6481619 is not associated with maximal oxygen uptake or its training response / A. G. Williams, S. H. Day, D. Johnson, J. S. Mcphee //Book of abstracts of the 16<sup>th</sup> Annual Congress of the European College of Sport Science. – 2011. – P. 514– 515.
708. Williams A. G. Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength/ A.G. Williams, S.H. Day, J.P. Folland et al. // Med Sci Sports Exerc. – 2005. – V.37, №6. – P.944– 948.
709. Williams A. G. Genomics as a practical tool in sport-have we reached the starting line?/ A.G. Williams, S.H. Day, S.J. Lockey, S.M.Heffernan, R.M. Erskine// Cellular and molecular exercise physiology. – 2014. – V.3, №1.– doi: 10.7457/cmep.v3i1.e6
710. Willoughby D. S. Myosin heavy– chain mRNA expression after a single session of heavy– resistance exercise/ D.S.Willoughby, M.J. Nelson// Med. Sci. Sports Exerc. – 2002. – №34. – P. 1262– 1269.
711. Wilkerson D. P. Influence of nitric oxide synthase inhibition on pulmonary O<sub>2</sub> uptake kinetics during supra– maximal exercise in humans/ D. P. Wilkerson, I. T. Campbell, A. M. Jones // J. Physiol.– 2004. – V. 561, № 2. – P.623– 635.
712. Wirtenberger S. Associations of genetic variants in the estrogen receptor coactivators PPARGC1A, PPARGC1B and EP300 with familial breast cancer/ M. Wirtenberger, S. Tchatchou, K. Hemminki, J. Schmutzhard, Ch. Sutter, R. K. Schmutzler, A. Meindl, B. Wappenschmidt, M. Kiechle, N. Arnold, B. H. F. Weber et al. // Carcinogenesis. – 2006. – V.27, №11. – P.2201–2208, doi:10.1093/carcin/bgl067

713. Wolfarth B. Association between a beta2- adrenergic receptor polymorphism and elite endurance performance / B. Wolfarth, T. Rankinen, S. Muhlbauer, J. Scherr, M. R. Boulay // *Metabolism*. – 2007. – №56. – P.1649–51.
714. Wolfarth B. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and elite endurance athlete status: the Genathlete study/ B. Wolfarth, T. Rankinen, S.Mühlbauer, M. Ducke, R. Rauramaa, M. R. Boulay, L. Pérusse, C. Bouchard // *Scand J Med Sci Sports*. – 2008.– V.18. – P. 485–490.
715. Woods D. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism / D. Woods, M. Hickman, Y. Jamshidi et al. // *Hum.Gen.*, 2001. – V. 108. – P.230– 232.
716. Woods D. R. Endurance- enhancement related to the human angiotensin I- converting enzyme I- D polymorphism is not due to differences in the cardiorespiratory response to training / D. R. Woods, M. World, M. P. Rayson et al. // *Eur. J. Appl.Physiol*. – 2002. – V.86. – P.240– 244.
717. Xita N. The Pro12Ala Polymorphism of the PPAR- gamma gene is not associatedwith the polycystic ovary syndrome / N. Xita, L. Lazaros, I. Georgiou, A. Tsatsoulis // *Hormones (Athens)* – 2009. – V.8, №4. – P.267– 72.
718. Yang N. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance / N. Yang, G. M. Daniel, P. G. Jason // *American J. Human Genetetics*. – 2003. – V.73. – P.627– 631.
719. Yang Q. How many genes underlie the occurrence of common complex diseases in the population? / Q. Yang, M. J. Khoury, J. Friedman, J. Little, W. D. Flanders // *Int J Epidemiol*. – 2005. – V.34, №5. – P.1129– 37.
720. Yoon Y. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease / Y. Yoon, J. Song, S. H. Hong, J. Q. Kim // *Clin. Chem*. – 2000. – V. 46, № 10. – P. 1626– 1630.
721. Young – Oh Sh. The effects of chronic Exercise on Regulatory Mitochondrial Key Proteins and Gene Expression in Insulin Resistant Obesy Rat Skeletal Muscles / Sh. Young – Oh, K. Young– Joo, K. Ki– Wook, J. Hee– Jung, K. Al– Chan, Sh. Kyun g– A, L. Ram– Nan // *Med & Sci in Sports & Exercise*. –2009. – V.41, № 5.– P.45.



722. Yu Y.W. Association study of a functional MAOA– uVNTR gene polymorphism and cognitive function in healthy females / Y.W.Yu, S.J. Tsai, C.J. Hong et al. // *Neuropsychobiology*. – 2005. – V. 52, №2. – P.77.
723. Yvert Th. Acyl Coenzyme A synthetase long-Chain 1 (*ACSL1*) gene polymorphism (rs6552828) and elite endurance athletic status: a replication study/ Th. Yvert, Zi– Hong He, C. Santiago, Y.Hu, Y.– Ch. Li, F.Gomez–Gallego, C.Fiuza–Luces, Z.Verde, C.A. Muniesa, J.Olivan, A. Santalla, . R. Ruiz, A. Lucia// *Plos one*. – 2012. – V.7, №7.– P.1– 4.
724. Yvert Th. Physical-capacity-related genetic polymorphisms in children with cystic fibrosis/ Th. Yvert, C. Santiago, E. Santana-Sosa, Z. Verde, F. Gomez-Gallego // *Pediatric Exercise Science*. – 2015. – V. 27. – P.102-112.
725. Zarebska A. Association of the *MTHFR* 1298 A>C (rs1801131) polymorphism with speed and strength sports in Russian and Polish athletes/ A. Zarebska, I. I. Ahmetov, S. Sawczyn, A. S. Weiner, M. Kaczmarczyk, K. Ficek, A. Maciejewska–Karlowska et al // *Journal of Sports Sciences*. – 2014. – V.32, №4. – P. 375-82. — Режим доступа до журн. : doi: 10.1080/02640414.2013.825731.
726. Żebrowska A. IGF– 1 Response to Arm Exercise with Eccentric and Concentric Muscle Contractions in Resistance– Trained Athletes with Left Ventricular Hypertrophy / A. Żebrowska, Z. Waśkiewicz, A. Zając, Z. Gąsior, H. Galbo, J. Langfort // *Int J Sports Med*. – 2013. – V.34, №2. – P. 116– 122.
727. Zhao Y. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis / Y. Zhao, E. Samal, D. Srivastava // *Nature* –2005. – V.436. – P. 214–220.
728. Zhao Y. A developmental view of microRNA function / Y. Zhao, D. Srivastava // *Trends Biochem. Sci*. – 2007. – V. 32. – P.189.
729. Zhou D. Q. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphism and running economy responses to an 18– week 5000– m training programme/ D. Q. Zhou, Y. Hu, G. Liu, L. Gong, Y. Xi // *Br. J.Sport. Med*. – 2006. – V.6, №40. – P. 988– 991.

730. Zhu H. Update on G- protein polymorphisms in hypertension / H. Zhu, X. Wang, Y. Lu, J. Poola, Z. Momin, G. A. Harshfield, H. Snieder, Y. Dong // Curr. Hypertens. Rep.– 2006. – V. 8, №1. –P. 23–9.
731. Zieker D. CDNA– microarray analysis as a research tool for expression profiling in human peripheral blood following exercise / D. Zieker, J. Zieker, J. Dietzsch, M. Burnet, H. Northoff, E. Fehrenbach // Exerc Immunol Rev.– 2005. – V.11. – P. 86–96.
732. Zierath J. R. Skeletal muscle fiber type:influence on contractile and metabolic properties/ J.R. Zierath, J.A. Hawley // PloS Biology. – 2004. – V.2, №.10. – e.337-e.348.
733. Zmuda J. M. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone turnover, and fates of bone loss in older African– American women/ J. M. Zmuda, A. Cauley, E. M. Danielson et al. // J. Bone Miner. Res. – 1997. – V.12, №9. – P.1446.
734. Zhang B. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow– twitch type I fibers in human skeletal muscle / B. Zhang, H. Tanaka, N. Shono et al. // Clin. Genet. – 2003. – V.63. – P.139-144.
735. <http://www.sfu.com.ua>
736. <http://www.fvsr>
737. <http://www.genecards.org/>
738. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE>
739. <http://www.iaaf.org/statistics/records/index.html>
740. <http://www.london2012.com/rowing>
741. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
742. [http://www.noc-ukr.org/ua/olympic\\_games/ukr-olympic.html](http://www.noc-ukr.org/ua/olympic_games/ukr-olympic.html)
743. <http://www.olympic.org/>
744. <http://www.sports-reference.com/olympics/sports/SAI/>

## АКТ

**Впровадження результатів науково-дослідницької роботи у практику підготовки веслярів-академістів національної федерації академічного веслування України**

Ми, ті, що підписалися нижче, склали цей акт про те, що результати виконаної роботи з теми 2.4.1. зведеного плану НДР державного комітету України з питань фізичної культури і спорту на 2006-2010 р. «Системний аналіз морфо-функціональних перебудов організму людини у процесі адаптації до фізичних навантажень» (номер державної реєстрації 0106U010778) за період 2007-2010 рр. виконавець основної теми Дроздовська Світлана Богданівна внесла такі рекомендації та пропозиції:

Назва пропозиції, форма впровадження і коротка характеристика	Наукова новизна та її значення, рекомендації з подальшого використання	Ефект від впровадження
Запропоновано метод визначення спадкових схильностей до занять академічним веслуванням на основі вивчення молекулярно-генетичних маркерів.	Визначені молекулярно-генетичні фактори, що обумовлюють розвиток фізичних якостей, сприятливих для високої спортивної працездатності у академічному веслуванні. Розроблено метод прогнозування успішності веслярів-академістів за допомогою визначення молекулярно-генетичних маркерів.	На основі впровадження методів молекулярно-генетичного аналізу в систему науково-методичного забезпечення підготовки спортсменів веслярів-академістів національної федерації академічного веслування України, покращено первинний добір до даного виду спорту та підвищена ефективність формування екіпажу суден.

Автор розробник

С.Б. Дроздовська

Перший віце-президент національної федерації академічного веслування України

В.І. Довгодько



## АКТ

**впровадження результатів науково-дослідної роботи у практику  
навчального процесу Національного університету фізичного  
виховання і спорту України**

Ми, ті, що підписалися нижче, склали цей акт про те, що в результаті виконаної роботи з теми **2.22** «Розробка комплексної системи визначення індивідуально-типологічних властивостей спортсменів на основі прояву геному», зведеного плану науково-дослідної роботи у сфері фізичної культури і спорту на 2011 – 2015 рр. (номер державної реєстрації 0111U001729), виконавець основної теми Дроздовська Світлана Богданівна внесла такі рекомендації та пропозиції:

Назва пропозиції, форма впровадження і коротка характеристика	Наукова новизна та її значення, рекомендації з подальшого використання	Ефект від впровадження
Запропоновано метод оцінки спадкової схильності спортсменів до виконання напруженої фізичної роботи на основі аналізу комплексу поліморфізмів генів.	Розширено спектр генів, поліморфізми який впливають на аеробну працездатність спортсменів. Внесено зміни та доповнення до програми навчальної дисципліни «Основи спортивної генетики» зі спеціальності 8.010203 «Олімпійський і професійний спорт».	Підвищення рівня застосування теоретичних знань в практиці спортивної діяльності. Розширено арсенал практичних навичок студентів (застосування методу полімеразної ланцюгової реакції при аналізі поліморфізмів генів). Підвищення ефективності процесу теоретичної підготовки магістрів з фізіології спорту

Автор розробник

С.Б.Дроздовська

Перший проректор, д.н.ф.в., проф.

М.В. Дутчак



Представники організації, де виконується впровадження:

Зав. кафедри біології спорту, д.б.н., проф.

В.М.Ільїн

Зам.зав. кафедри біології спорту з навч. роботи, к.б.н., проф.

І.І. Земцова



## АКТ

## впровадження результатів наукових досліджень у практику підготовки збірної команди України з лижних гонок

Ми, ті, що підписали нижче: представник Державної служби молоді і спорту України, державний тренер з лижних гонок Нечасів В.М. та віце-президент федерації лижних видів Маложик В.Ф. спорту склали цей акт про те, що представник НУФВСУ, Дроздовська С.Б., виконавець наукової теми "Моніторинг процесу адаптації кваліфікованих спортсменів з урахуванням їх індивідуальних особливостей" (номер державної реєстрації теми №0111U001732), яка фінансується за рахунок державного бюджету, внесла у практику такі рекомендації та пропозиції:

Назва пропозиції, форма впровадження і порівняльна характеристика	Наукова новизна та її значення, рекомендації з подальшого використання	Ефект від впровадження
Методика оцінки спадкової схильності до прояву високої фізичної працездатності у лижних гонках шляхом комплексного аналізу поліморфізмів генів. Аналогів у світовій практиці немає.	Розроблена методика дозволяє визначити на генетичному рівні схильність організму спортсменів-лижників до розвитку різних фізичних якостей і на цій основі коректувати процес спортивної підготовки та змагальної діяльності. Вперше створена принципова нова методика вирішення складної науково-практичної проблеми, яка використовує аналіз комплексу поліморфізмів та враховує специфіку виду спорту - лижних гонок. Може використовуватися у видах спорту з переважним проявом витривалості, у сфері фізичної культури.	Підвищення ефективності спортивної підготовки та результату виступів спортсменів на змаганнях різного рівня. Побудова тренувального процесу спортсменів та вибір програми змагань з урахуванням їх спадкової схильності, генетично визначених особливостей метаболізму та структури нервово-м'язової системи дозволило таким спортсменам: Анцибор М., Швидкому О., Кривченко М., Шевченко В., Білосюк М. та інш. підвищити індивідуальну результативність на спортивних змаганнях.

Автор розробки  
доцент

Дроздовська С.Б.

Представники Державної служби молоді і спорту України

Представники НУФВСУ

Державний тренер з лижних гонок

Директор НДІ НУФВСУ  
професор

Нечасів В.М.

Шинкарук О. А.

Віце-президент федерації лижних видів спорту

Завідувач лабораторії теорії та методики спортивної підготовки і резервних можливостей спортсменів НДІ НУФВСУ

Маложик В.Ф.

Лисенко О.М.

23 жовтня 2012 року.



## АКТ

**впровадження результатів наукових досліджень у практику підготовки  
штатної збірної команди України з легкої атлетики (група метання)**

Ми, ті, що підписалися нижче: представник Міністерства молоді та спорту України, державний тренер штатної збірної команди України з легкої атлетики Медведь М.В., головний тренер штатної збірної команди України з легкої атлетики (група метання) Кончиц А.Л. та директор департаменту олімпійського спорту Уманець Н.Д., склали цей акт про те, що в результаті виконаної роботи з теми 2.22 «Розробка комплексної системи визначення індивідуально-типологічних властивостей спортсменів на основі прояву геному», зведеного плану науково-дослідної роботи у сфері фізичної культури і спорту на 2011 – 2015 рр. (номер державної реєстрації 0111U001729), виконавець основної теми Дроздовська Світлана Богданівна внесла такі рекомендації та пропозиції:

Назва пропозиції, форма впровадження і порівняльна характеристика	Наукова новизна та її значення, рекомендації з подальшого використання	Ефект від впровадження
Методика оцінки спадкової схильності до прояву високої фізичної працездатності у метаннях на основі аналізу комплексу поліморфізмів генів. Аналогів у світовій практиці немає.	Розроблена методика дозволяє оцінити на генетичному рівні схильність організму спортсменів до розвитку різних фізичних якостей і на цій основі коректувати процес спортивної підготовки та змагальної діяльності. Може використовуватися у швидко-силових видах легкої атлетики, у сфері фізичної культури.	Підвищення ефективності спортивної підготовки та результату виступів спортсменів на змаганнях різного рівня. Побудова тренувального процесу спортсменів та вибір дисципліни змагань з урахуванням їх спадкової схильності, генетично визначених особливостей метаболізму та структури нервово-м'язової системи дозволило штатній збірній команді України з легкої атлетики (група метання) підвищити індивідуальну та командну результативність на спортивних змаганнях 2011-2013 рр..

Автор розробки  
Доцент

Представники НУФВСУ,  
д.фіз.вих., професор

Директор НДІ НУФВСУ,  
д.фіз.вих., проф.

Зав. кафедри біології спорту,  
НУФВСУ, д.б.н., проф.

25 листопада 2013 року

С.Б.Дроздовська

В.О. Кашуба

О.А. Шинкарук

В.М. Ільїн

Представники  
Мінмолодьспорту України

Директор департаменту  
олімпійського спорту

Державний тренер штатної збірної команди  
України з легкої атлетики

Головний тренер штатної збірної команди  
України з легкої атлетики (група метання)

М.В.Медведь

А.Л. Кончиц

Н.Д.Уманець