

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

**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**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора біологічних наук**

**Київ – 2016**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі біології спорту Національного університету фізичного виховання і спорту України та у відділі загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

**Наукові консультанти:** доктор біологічних наук, професор  
**Ільїн Володимир Миколайович,**  
Національний університет фізичного виховання і спорту України,  
професор кафедри медико-біологічних дисциплін

доктор медичних наук, професор  
**Досенко Віктор Євгенович,**  
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України,  
завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології

**Офіційні опоненти:** доктор біологічних наук, професор  
**Коваленко Станіслав Олександрович,**  
Черкаський національний університет ім. Богдана Хмельницького,  
завідувач кафедри анатомії, фізіології та фізичної реабілітації

доктор біологічних наук, професор  
**Гарбузова Вікторія Юрївна,**  
Сумський державний університет,  
професор кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології

доктор біологічних наук, професор  
**Коритко Зоряна Ігорівна,**  
Львівський державний університет фізичної культури,  
професор кафедри анатомії та фізіології

Захист відбудеться 19 квітня 2016 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України за адресою: 01024, м. Київ, вул. Богомольця, 4.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України за адресою: 01024, м. Київ, вул. Богомольця, 4 та на сайті [www. biph.kiev.ua](http://www.biph.kiev.ua)

Автореферат розісланий 18 березня 2016 р.

Учений секретар спеціалізованої  
вченої ради, кандидат біологічних наук



О. П. Любанова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Фізична працездатність – широкий інтегративний прояв функціональних можливостей людини, а також чутлива характеристика загального стану організму і його стійкості до різних несприятливих чинників. Фізична працездатність у спорті забезпечується широким спектром фенотипових ознак, кожна з яких є результатом взаємодії анатомічних, біохімічних та фізіологічних систем і залежить від комбінації спадкових факторів та чинників зовнішнього середовища (L. M. Guth, 2013; A. G. Williams, 2014; C. Bouchard, 2015).

Завдяки бурхливому розвитку молекулярно-генетичних методів протягом останніх двох десятиліть встановлено, що індивідуальні відмінності прояву фізичної працездатності зумовлені генетичними поліморфізмами. Встановлено асоціацію між поліморфізмами 214 аутосомальних, 18 мітохондріальних генів і 7 генів на Х-хромосомі та розвитком і проявом фізичних якостей людини, а також морфофункціональними ознаками і біохімічними показниками, що змінюються під впливом фізичних навантажень різної спрямованості (M. S. Bray, 2009). На сьогодні у реплікативних дослідженнях встановлено 155 молекулярно-генетичних маркерів, що асоційовані зі статусом спортсменів, з них 93 – у видах спорту з вимогами до переважного розвитку витривалості та 62 – у швидко-силових видах (I. Ahmetov, 2015). 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. Окрім того поза увагою дослідників, як правило, лишається той аспект, що всі генетично детерміновані властивості спортсмена є результатом сукупного впливу поліморфізмів, піддаються аналізу переважно ефекти окремих поліморфізмів, а не їх інтегральний вплив.

Досягнення статусу елітного спортсмена – це комплекс випробувань, що вимагають 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 в дослідженнях цієї вузької галузі науки для поділу спортсменів на групи за кваліфікацією використовують кілька різних класифікацій, що вносить протиріччя у процес аналізу результатів (Y. A. Berman, 2010; J. Enriquez, 2012).

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 максимального спрямування системи підготовки спортсменів на індивідуальні здібності та задатки спортсменів під час відбору та орієнтації на всіх етапах багаторічного вдосконалення (O. A. Шинкарук, 2013; B. H. Платонов, 2015). Визначити наявність резервних можливостей організму спортсмена високого класу, здійснити селекцію спортсменів до національних збірних команд, до олімпійської

збірної команди країни, покликана науково обґрунтована система спортивного відбору. Незважаючи на сучасні прогресивні технології, що використовуються у спортивному відборі, економічні та демографічні ускладнення, недоліки критеріїв відбору, необхідність їх диференціації та спеціалізації для окремих обраних видів спорту вимагають удосконалення організаційних основ системи відбору. Все зазначене вище 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 досить значну кількість досліджень, невеликий розмір вибірок більшості груп спортсменів, використання непрямих методів дослідження (С. Bouchard, 2011; N. Eynon, 2011; I. Ahmetov, 2015), невідтворюваність результатів у різних етнічних групах (В. А. Степанов, 2010), необхідність урахування потенціальної ролі епігенетичних факторів (S. Roth, 2012), факторів зовнішнього середовища та міжгенної взаємодії, відсутність технологій використання молекулярно-генетичної інформації у практиці спортивного відбору дозволяють стверджувати, що існує потреба у розробці діагностичної системи спадкової схильності до проявів високої фізичної працездатності.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано в рамках науково-дослідної теми 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 і оздоровчої медицини 2.4.15.4п «Молекулярно-генетична діагностика схильності до швидкісно-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.»; відповідно до «Зведеного плану науково-дослідної роботи у сфері фізичної культури і спорту на 2011 – 2015 рр.»: теми 2.22 «Розробка комплексної системи визначення індивідуально-типологічних властивостей спортсменів на основі прояву геному» (№ державної реєстрації 0111U001729), держбюджетної науково-дослідної теми «Моніторинг процесу адаптації кваліфікованих спортсменів з урахуванням їх індивідуальних особливостей» (№ державної реєстрації 0111U001732) та теми 2.35 «Критерії оцінки функціонального потенціалу спортсменів високого класу» (№ держреєстрації 0114U001482).

**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 та технологію її застосування 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 з фізіологічними показниками, що характеризують фізичну працездатність в 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 прояв 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** – фізіологічні та молекулярно-генетичні фактори реалізації адаптаційних процесів до фізичних навантажень у спортсменів, що призводять до підвищення 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, РНК-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, оцінка вірогідності відмінностей за критерієм  $\chi^2$ ).

**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 як генетичні маркери фізичної працездатності. Математична 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 фізичної працездатності 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 прояву 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 *Hif3α* у щурів викликає підвищення загальної витривалості, що виявляється у збільшенні часу виконання фізичного навантаження.

**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 вибрати вид спорту, спеціалізацію, дистанцію для виступів або амплуа спортсмена, дозволять запобігти розвитку патологічних та передпатологічних станів серцево-судинної системи, удосконалити та розширити спектр методів спортивної орієнтації.

Методичні рекомендації, створені за результатами даних досліджень, дозволяють дозувати фізичні навантаження у відповідності до метаболічної відповіді організму на генному рівні. Результати дослідження впроваджено у процес відбору спортсменів у ДЮСШ з веслування академічного, в теоретичний курс зі спортивної генетики в ході підготовки магістрів з фізіології спорту Національного університету 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 напрямку досліджень, постановці завдань, проведенні аналізу спеціальних літературних джерел, організації і 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, обробці та інтерпретації результатів.

Частина експериментів була проведена разом зі співробітниками науково-дослідного інституту НУФВСУ д.б.н. О. М. Лисенко, д.мед.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. М. Чухрай, науковим співробітником Міжнародного центру Астрономічних і Медико-екологічних досліджень при Президії 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); XVIII 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, Росія, 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, Росія, 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 і 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.

**Структура і обсяг дисертації.** Загальний обсяг дисертаційної роботи становить 378 сторінок друкованого тексту, серед них 286 сторінок основного тексту. Дисертація складається із вступу, основної частини (огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, опису результатів досліджень та їх обговорення), висновків та списку використаних джерел (745 найменувань). Роботу проілюстровано 62 таблицями та 49 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Огляд літератури** складається з трьох підрозділів, у яких з метою встановлення головних фізіологічних та молекулярно-генетичні факторів, що зумовлюють високу фізичну працездатність у спортсменів, розглянуто основні складові фізичної працездатності у спорті, охарактеризовано внесок спадкових факторів у розвиток фізичних якостей. Показана роль алельного поліморфізму та експресії генів у досягненні високої фізичної працездатності. Наведено основні тенденції у дослідженнях закономірностей функціонування організму спортсменів з різними генотипами. Проведено аналіз наявних систем молекулярно-генетичної діагностики фізичної працездатності у спорті. Встановлено перелік молекулярно-генетичних маркерів, що налічує 239 генів, поліморфізми яких можуть спричиняти до індивідуальних відмінностей у ступені прояву фізичної працездатності. Поряд з тим аналіз літературних джерел свідчить про відсутність даних про функціональне значення більшості поліморфізмів та дослідження ефектів окремих поліморфізмів, а не їх поєднану дію. Вказані проблеми, а також відсутність технологій використання молекулярно-генетичної інформації у практиці спортивного відбору зумовили вибір напряму досліджень, описаних у дисертаційній роботі.

## **Матеріали та методи досліджень**

До дослідження було залучено 610 осіб, з яких 284 спортсмени 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 поєднаним проявом якостей витривалості та сили/швидкості (n=64). 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 (МСУ), 76 – кандидатів у майстри спорту (КМС), 19 спортсменів мали перший дорослий розряд, середній вік обстежуваних склав  $21,5 \pm 2,9$  років. Контрольна група складалася з 326 жителів міста Києва. Головною умовою для включення до контрольної групи була відсутність стажу регулярних занять спортом і спортивного розряду.



**Визначення адаптаційних реакцій кардіореспіраторної системи на фізичні навантаження.** Дослідження реакцій кардіореспіраторної системи організму (КРС) на фізичні навантаження переважно аеробного характеру енергозабезпечення у 72 кваліфікованих спортсменів (МСМК – 23 спортсмени, МС – 33, КМС – 16), які займаються видами спорту, що вимагають прояву витривалості, проводилося у стандартизованих лабораторних умовах з використанням методів ергометрії, спірометрії та газоаналізу. Показники газообміну визначалися за допомогою газоаналізатора «MetaMax». Тест проводили за допомогою веслувального ергометру «Concept II» (USA) та на тредмілі «Laufband» (Germany). Після 3-х хвилинної розминки без навантаження виконували стандартну тестувальну роботу зі ступінчастозростаючою потужністю роботи до моменту «відмови роботи». Приріст потужності відбувався що дві хвилини, без інтервалів відпочинку між сходами, початкова потужність становила 1,5 Вт на кг маси тіла. Характер навантаження дозволяє визначати максимальну аеробну потужність ( $\dot{V}O_{2max}$ ), потужність навантаження на рівні порогу анаеробного обміну ( $W_{пано}$ , Вт), рівень загальної фізичної працездатності спортсмена ( $W_{кр}$ , Вт,  $Вт \cdot кг^{-1}$ ). З кратністю 10 секунд оцінювали наступні показники: легенева вентиляція ( $\dot{V}_E$ ,  $мл \cdot хв^{-2}$ ), частота дихання ( $f_T$ ,  $хв^{-1}$ ), 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  $O_2$  ( $\dot{V}O_2$ ,  $мл \cdot хв^{-1}$ ), виділення  $CO_2$  ( $\dot{V}CO_2$ ,  $мл \cdot хв^{-1}$ ), 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 ( $\dot{V}O_2/HR$ ,  $мл \cdot уд^{-1}$ ). Тестування проводилося після дня відпочинку при стандартизованому режимі харчування та питному режимі. Спортсмени були обізнані про зміст тестів і дали згоду на їх проведення. При обстеженні спортсменів дотримувалися законодавства України про охорону здоров'я і Гельсінкської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях. Витяг з протоколу засідання Комітету з питань біомедичної етики Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України №5/13 від 25.11.2013.

**Тетраполярна реографія** дозволила визначити показники центральної гемодинаміки. Параметри кровообігу у верхніх та нижніх кінцівках реєстрували за допомогою приладу «ReoCom-Professional» у стані відносного спокою у положенні лежачи. Проаналізовано 202 показники, що відображають стан центральної і периферичної гемодинаміки.

**Ехокардіографічне дослідження** проводилося на ультразвуковому сканері «Hewlett Pachard Sonos 5500». Досліджувались наступні показники: індекс маси лівого шлуночка (ІМЛШ), товщина міжшлуночкової перегородки (МШП, см), кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР, см), кінцево-сistolічний розмір правого шлуночка (КСР, см), об'єм лівого шлуночка на кінцево-діастолічному зображенні (КДО, мл), об'єм лівого шлуночка на кінцево-сistolічному зображенні (КСО, мл), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЗСТ, см).

**Визначення алельного поліморфізму генів.** Для молекулярно-генетичного аналізу 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 % розчином NaCl.

ДНК виділяли з букального епітелію за допомогою набору реактивів Diatom™ DNAPrep (Biokom) («Центр Молекулярной Генетики», РФ). Поліморфізми генів визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступною рестрикцією ампліфікатів, при використанні термоциклера «Applied Biosystems 2700» (USA) та методом ПЛР у реальному часі за допомогою приладу «7500 Fast Real-time PCR» (Applied Biosystems, USA). Візуалізація ДНК після горизонтального електрофорезу (160 V протягом 45 хв) проводилася за допомогою трансільюмінатору («Біоком», РФ) та відеосистеми ViTran (РФ). У процесі використання методу ПЛР було проведено детекцію наступних поліморфізмів: T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотору гена *eNOS* (G. Ghilardi, 2002), G<sup>894</sup>→T поліморфізму 7-го екзону гена *eNOS* [K. Hibi, 1998], I/D поліморфізму гена *ACE* (R. Alvarez, 2000), C<sup>1744</sup>→T поліморфізму 12 екзону гена *HIF1A* (И. Ахметов, 2008), Pro<sup>12</sup>→Ala поліморфізму гена *PPARG* (E. Oh, 2000), G<sup>2528</sup>→C поліморфізму 7-го інтрона гена *PPARA* (D. Flavell, 2002), Ala<sup>203</sup>→Pro поліморфізму гена *PPARGC1B* [И. Ахметов, 2010], G<sup>1355</sup>→A (Gly<sup>422</sup>→Ser) поліморфізму гена *ELN*, C<sup>-1306</sup>→T поліморфізму промотору гена *MMP2* (P. O-charoenrat, 2006), A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> поліморфізму гена *DRD2* (D. Grandy, 1993), R/X поліморфізму гена *ACTN3* (M. Mills, 2001).

**Визначення експресії генів за допомогою методу ПЛР у реальному часі.** Забір венозної крові відбувався в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (1,6 мг/мл крові) як антикоагулянта («Sarstedt», Німеччина). Виділення РНК із тромбоцитів та моноцитів проводили із використанням набору Trizol RNA-prep (Isogen, Росія) для виділення тотальної РНК. Зворотну транскрипцію проводили із використанням RevertAid™ HMinus First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, Литва).

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 гіпоксії (гіпоксичної, дихальної (апноє) та гіпоксії навантаження) (n=20) (плавання); II група – спортсмени, які спеціалізуються в академічному веслуванні та адаптовані до виконання тривалих (фізичних вправ аеробного характеру (n=13) (веслування), III група – особи, не адаптовані до систематичних фізичних навантажень (n=65) (контроль). Для визначення експресії гена *eNOS* отриману одноланцюгову ДНК використовували для полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі із застосуванням набору Hs 00355855\_g1 (Applied Biosystem, USA). 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 TaqMan β-actin control reagents. Для визначення активності eNOS використовували флуориметричну детекційну систему (FCANOS-1, Sigma).

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 β-актину.

**Моделювання впливу фізичного навантаження на тваринах.** Експеримент проводився на дорослих самцях щурів Fisher (масою від 200 до 220 г) з дотриманням положень Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (від 21.02.2006 №3447-IV) та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), згідно з «Науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» Міністерства охорони здоров'я України (Київ, 2002). Тварин утримували по 4 особини в одній клітці з підтримкою 12/12 циклом 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: перша група – контрольна (КГ); друга група – щури, які виконували фізичні навантаження (плавання протягом п'яти тижнів, тривалістю 30 хв на день) (ЕГ1), третя 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 семи щурів. Щури плавали по три особини у резервуарі (77 x 38 x 39 см), заповненому водою висотою 31 см, температура якої становила  $32 \pm 1^\circ\text{C}$  з навантаженням  $7,0 \pm 1,3\%$  від маси тіла, що відповідає 70–75 %  $\dot{V}\text{O}_2\text{ max}$ , тривалістю 30 хв кожного дня протягом 35 днів. Попередніми дослідженнями було доведено, що тренування за такою методикою викликає так звану «гіпоксію навантаження» (П. А. Радзиевский, 2005). 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 три дні після них. Стан виснаження визначали за моментом, коли щури знаходились під водою більше 10 с. Час до настання виснаження вимірювали у хвиликах. 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 0,9% розчину NaCl. Через тиждень було виконано повторну ін'єкцію у тій самій кількості. Ефективність RNA-інтерференції було оцінено за допомогою методу Real-time PCR у м'язах з переважанням швидкоскоротливих (m. gastrocnemius) та повільноскоротливих м'язових волокон (m. soleus).

**Метод siRNA-інтерференції.** Дволанцюгову siRNA (sense 5'-UGU UCA GCG AAA UAU AAC CUU-3' and antisense 5'-UUA CAA GUC GCU UUA UAU UGG-3'), HIF3 alpha 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 сайленсингу гена *HIF3A in vivo* ці siRNA було введено у хвостову вену щурам у дозі 80 мкг двічі протягом семи діб.

**Морфометричні методи.** Для електронно-мікроскопічного дослідження матеріал фіксували у 2,5 % розчині глютарового альдегіду з дофіксацією у 1 %  $\text{OsO}_4$  за Колфільдом. Зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (70 %, 80 %, 90 %, 100%) та ацетоні. Просочували та заливали в суміш епон-аралдит. Ультратонкі зрізи з блоків отримували на ультратомі «LK8III» (Швеція) та контрастували насиченим розчином 2 % уранілацетату на 70<sup>0</sup> етиловому спирті та цитратом свинцю. Препарати досліджували та фотографували під електронним мікроскопом «ПЕМ – 125K» Морфометричні дані отримано на напіваавтоматичному устрої обробки

графічних зображень за допомогою програми «Органела». Визначалися об'ємна та кількісна щільність, площа зрізу та фактор форми мітохондрій.

**Методи математичної статистики.** Отримані результати популяційного аналізу вибірок було оброблено статистично з використанням програм Excel 2000. Вірогідність відмінностей у розподілі вибірок визначали за критерієм  $\chi^2$  (Пірсона). Статистичний аналіз результатів дослідження фізіологічних показників проведено за допомогою програмного пакету SPSS ver.17.0. Показники працездатності було перевірено на нормальність за допомогою тесту Шапіро-Вілк. Гомогенність дисперсій була проаналізовано за допомогою тесту Лівайна з наступним проведенням дисперсійного аналізу (ANOVA). У випадку гетерогенності дисперсій було проведено модифікації дисперсійного аналізу (тести Брауна-Форсайта і Уельча). Для виявлення функціональних зв'язків між поліморфізмами генів та показниками газоаналізу було застосовано метод множинного регресійного аналізу, в результаті якого отримано лінійні відносно незалежних параметрів моделі поліноміального виду. Інформативність моделей визначалася величиною коефіцієнта множинної кореляції (R) та критерієм Фішера (Fr). Для оцінки рівня інформативності користувалися критерієм Бокса-Веца. Для моделювання та аналізу міжгенних взаємодій використовували метод багатofакторного зменшення розмірності (MDR, Multifactorial dimensionality reduction) та кластерний аналіз.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Дослідження частоти варіацій генів-кандидатів у спортсменів різних видів спорту та у контрольній групі.** Аналіз частоти генотипів та алелів вивчених поліморфізмів дозволив показати, що з 11 вивчених поліморфізмів у спортсменів розподіл алельних варіантів тільки чотирьох поліморфізмів статистично відрізняється від розподілу у контрольній групі:  $C^{1744} \rightarrow T$  поліморфізму гена *HIF1A*,  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізму промотору гена *eNOS*,  $Pro_{12} \rightarrow Ala$  поліморфізм гена *PPARG* та  $R \rightarrow X$  поліморфізму гена *ACTN* (табл.1).

Розподіл частоти алелей  $C^{1744} \rightarrow T$  поліморфізму гена *HIF1A* у спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з переважним проявом витривалості вірогідно ( $p_{\chi^2} = 0,03$ ) відрізняється від розподілу у контрольній групі. Частота Т-алеля  $C^{1744} \rightarrow T$  поліморфізму гена *HIF1A* у спортсменів швидкісно-силових видів спорту переважає частоту у контрольній групі на 7 %, а у групі витривалості – на 9,3 %. (рис. 1). Спостерігається тенденція до підвищення частоти С-алеля у групах спортсменів з вищою кваліфікацією у видах спорту з переважним проявом витривалості. Вірогідно відрізняються розподіли генотипів у групах спортсменів, які спеціалізуються в видах спорту з переважним проявом витривалості та швидкісно-силових видів спорту ( $p=0,03$ ). Частота С/С-генотипу переважає у групі спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з проявом витривалості на 16,9 % (рис. 2). Отримані результати дозволяють стверджувати, що Т/Т-генотип та Т-алель сприяють прояву високої фізичної працездатності у швидкісно-силових видах спорту, тоді С-алель та С/С- генотип – у видах спорту з переважним розвитком витривалості, а  $C^{1744} \rightarrow T$  поліморфізм гена *HIF1A* може використовуватися в якості маркера прояву високої фізичної працездатності у різних видах спорту.

Таблиця 1

Розподіл алельних варіантів 11 поліморфізмів генів у групах спортсменів різних видів спорту та контрольній групі, % (n=610)

Ген поліморф ізм	Генотип	Група				
		Контроль	Витривалість	Швидкість/сила	Змішані якості	Всі спортсмени
<i>ACE</i>	I/I	25,1	26,5	25,9	23,9	25,5
I/D	I/D	53,0	48,2	45,4	43,5	46,2
N=521	D/D	21,9	25,3	28,7	32,6	28,2
<i>ACTN</i>	R/R	36,9	37,8	42,2	—	40,7
R→X	R/X	48,8	60	52,2	—	54,8
N= 219	X/X	14,3	2,2	5,6	—	4,4*
<i>PPARA</i>	G/G	67,1	73,8	73,2	76,5	74,3
G2528C	G/C	30,6	26,3	23,9	23,5	24,8
N=287	C/C	2,7	0	2,8	0	1,0
<i>PPARGC1</i>	G/G	88,9	84,4	86,4	91,3	86,5
B, G→C	G/C	11,1	13,7	11,9	8,7	12,3
N= 236	C/C	0	1,4	1,7	0	1,3
<i>HIF1A</i>	C/C	82,3	86,4	69,5	82,4	80,1
C <sup>1744</sup> →T	C/T	16,5	13,6	28,2^	17,6	19,4
N= 451	T/T	1,2	0	1,7**	0	0,5
<i>PPARG</i>	C/C	64,5	77	55,2	59,7	65,1
C <sup>34</sup> →G	C/G	33,6	19	40,2	38,7	31,3
N= 567	G/G	1,9	4*	4,6 **	1,6	3,6
<i>DRD2</i>	A <sub>2</sub> / A <sub>2</sub>	57,1	—	63,8	69,6	65,7
A <sub>1</sub> /A <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> / A <sub>1</sub>	38,1	—	34,1	21,7	30
N= 91	A <sub>1</sub> / A <sub>1</sub>	4,8	—	2,1	8,7	47
<i>MMP2</i>	C/C	48,8	53,2	54,8	—	54,1
C <sup>-1306</sup> T,	C/T	45,9	42,6	29,1	—	34,9
N= 314	T/T	4,4	4,3	16,1	—	11
<i>ELN</i>	G/G	35,9	40	—	—	40
G <sup>1355</sup> →A	G/A	45,7	45,5	—	—	45,5
N=129	A/A	18,5	13,5	—	—	13,5
<i>eNOS</i>	T/T	43,3	45,1	63,3	56,5	54,9
T <sup>-786</sup> →C	T/C	45,8	46,3	30,0*	17,4	35,4*
n =516	C/C	10,9	8,5	6,7^	26,1*	9,7^
<i>eNOS</i>	G/G	31,5	47,4	28,6	—	39,4
G <sup>894</sup> →T	G/T	64,0	52,6	64,3	—	57,6
n=122	T/T	4,5	0	7,1	—	0,03

\* — статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$

^ — статистична вірогідність відмінностей за розподілом алелей порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$

\*\* — статистична вірогідність відмінностей за розподілом генотипів порівняно зі спортсменами, які спеціалізуються у видах спорту на витривалість

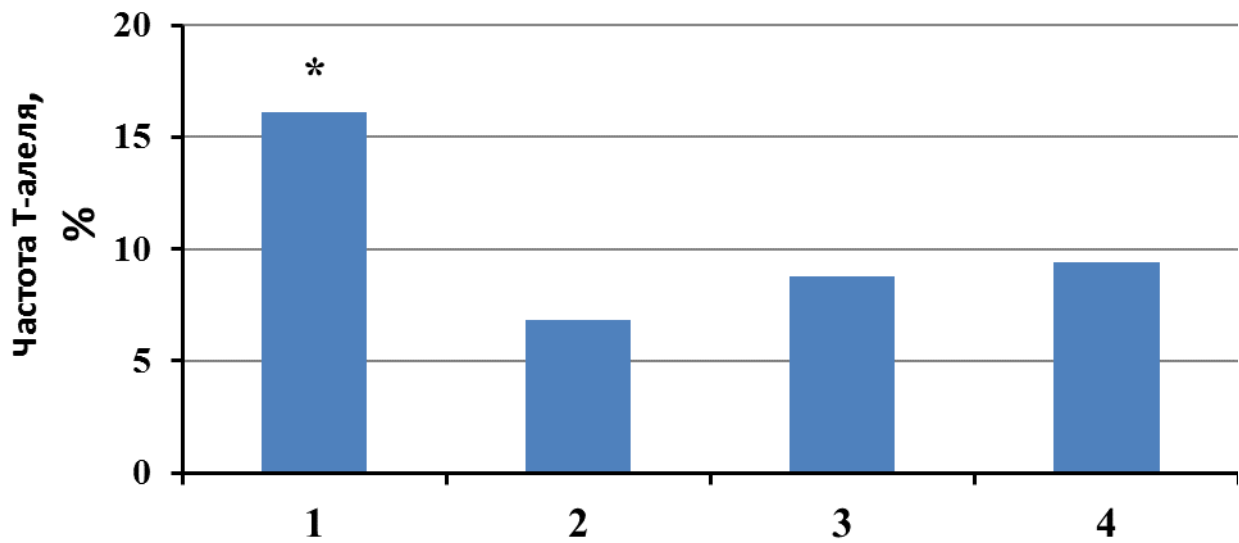


Рис. 1. Частота зустрічі Т-алеля  $C^{1744} \rightarrow T$  поліморфізму гена *HIF1A* серед спортсменів різних видів спорту та в контрольній групі: 1 – спортсмени швидкісно-силових видів спорту; 2 – спортсмени видів спорту з розвитком витривалості; 3 – спортсмени видів спорту з поєднанням витривалості та сили; 4 – контрольна група; \* – вірогідні відмінності за  $\chi^2$ -критерієм

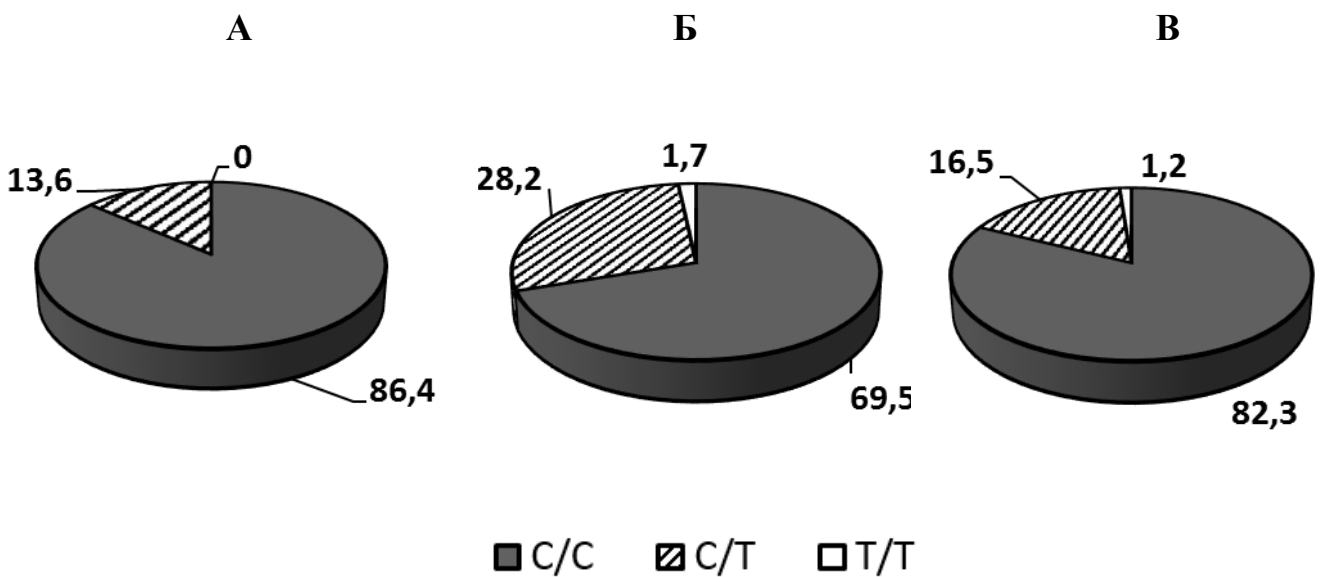


Рис. 2. Розподіл генотипів (%) за  $C^{1744} \rightarrow T$  поліморфізмом гена *HIF1A* у спортсменів різних видів спорту та у контрольній групі: А – спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості; Б – спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту; В – контрольна група

Розподіл частот генотипів та алелей  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізму гена *eNOS* у групі спортсменів вірогідно ( $p_{\chi^2_{ал.}}=0,03$ ;  $p_{\chi^2_{ген.}}=0,035$ ) відрізнявся від розподілу у

контрольній групі за рахунок підвищеної частоти Т-алеля та Т/Т-генотипу. Спостерігались вірогідні відмінності між розподілом частот генотипів вказаного поліморфізму в групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту та розподілом у контрольній групі ( $p_{\chi^2}=0,003$ ). Частота Т/Т-генотипу у спортсменів швидкісно-силових видів спорту на 20 % перевищує частоту в контрольній групі і на 18,2 % у групі видів спорту з переважним проявом витривалості (рис. 3). Частота Т-алеля у групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту на 12 % перевищує частоту у контрольній групі. Тому Т-алель Т<sup>-786</sup>→С поліморфізму гена *eNOS* можна вважати маркером схильності до прояву високої фізичної працездатності у швидкісно-силових видах спорту, а С-алель – фактором, що лімітує працездатність у цих видах.

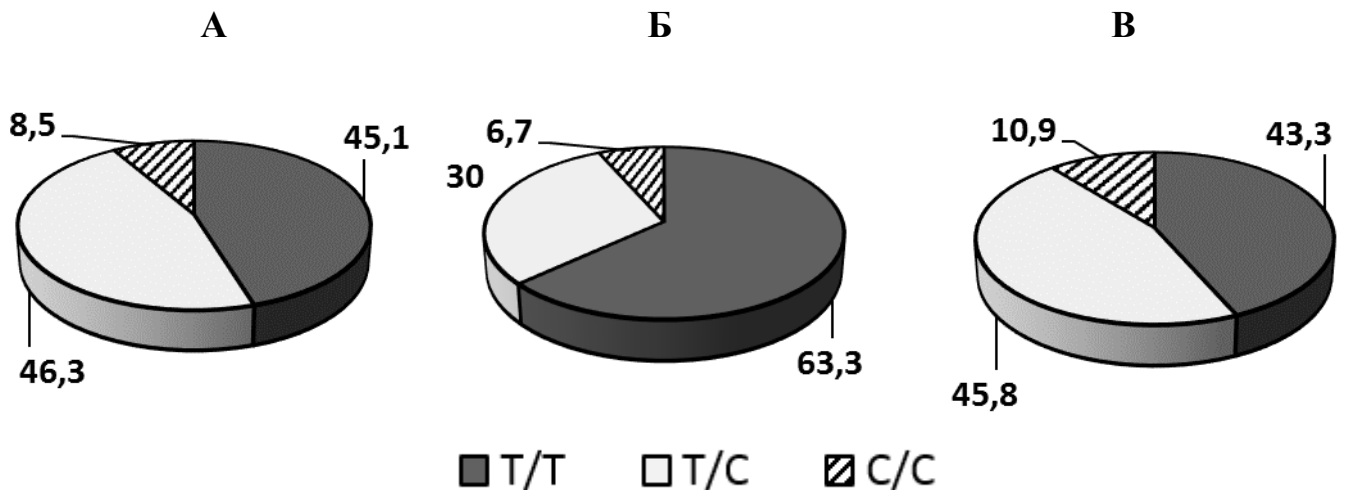


Рис. 3. Розподіл генотипів (%) за Т<sup>-786</sup>→С поліморфізмом промотору гена *eNOS* у спортсменів різних видів спорту та контрольній групі: А – спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості; Б – спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту; В – контрольна група

Розподіл частоти Pro/Pro-генотипу Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* у групі спортсменів, які спеціалізуються в видах спорту з переважним проявом витривалості, вірогідно відрізнявся від розподілу у контрольній групі ( $p_{\chi^2}=0,01$ ) та у групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту ( $p_{\chi^2}=0,005$ ) за рахунок підвищеної частоти Pro/Pro-генотипу (на 12,5 % та 21,8 % відповідно). Вказані результати можуть свідчити, що Pro/Pro-генотип та Pro-алель Pro<sub>12</sub>→Ala поліморфізму гена *PPARG* сприяють досягненню високої фізичної працездатності у видах спорту з переважним проявом витривалості, а Ala-алель – у швидкісно-силових видах спорту (рис. 4).

Окрім того, аналіз частоти генотипів виявив, що група спортсменів вірогідно відрізнялась ( $p_{\chi^2}=0,004$ ) від контрольної групи за розподілом алельних варіантів R/X поліморфізму гена *ACTN3*.

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.

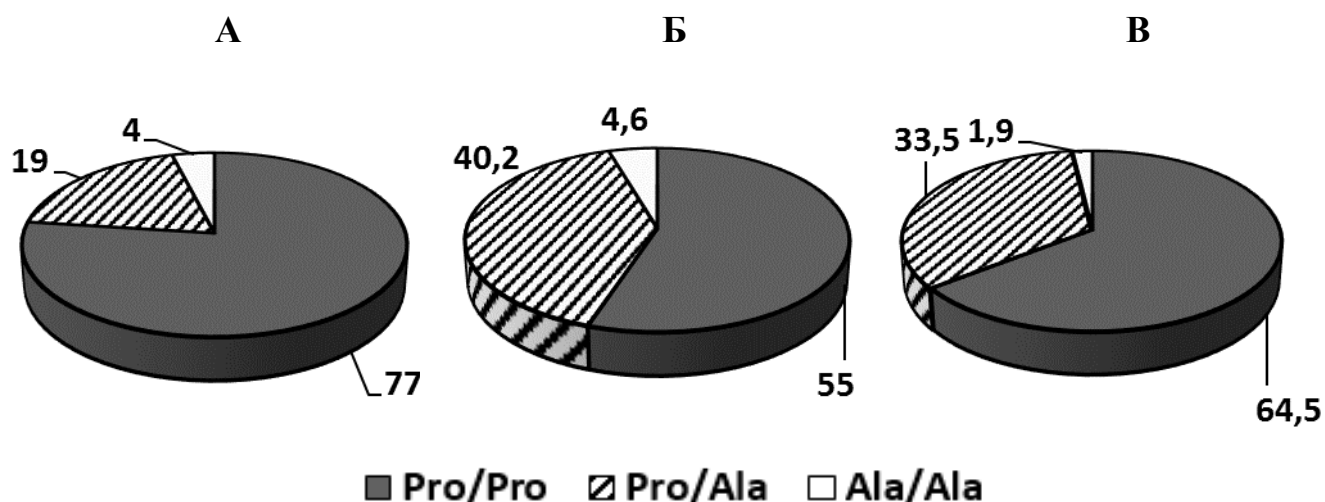


Рис. 4. Розподіл генотипів (%) за  $Pro_{12} \rightarrow Ala$  поліморфізмом гена *PPARG* у спортсменів різних видів спорту та контрольній групі: А – спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості; Б – спортсмени, які спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту; В – контрольна група.

**Комплексний аналіз поліморфізмів генів для визначення схильності до розвитку високої фізичної працездатності.** Досліджуючи роль комплексу поліморфізмів для визначення схильності до занять різними видами спорту, ми застосували кластерний аналіз та MDR, за результатами яких було створено дві дендрограми, що відображають характер взаємодії між поліморфізмами (рис. 5). На вершинах цих багатокутників представлена інформаційна цінність кожного маркера, зокрема на ребрах – інформаційна цінність взаємодії пари маркерів. Перша дендрограма стосується видів спорту з поєднаними вимогами до розвитку витривалості та сили. Класифікаційна здатність цієї моделі – 64 %. До неї увійшли поліморфізми генів *eNOS*, *ACE*, *ACTN3*, *PPARA*. Дані, зображені на рис. 5А 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. Даний поліморфізм знаходиться у синергічних взаємовідносинах із поліморфізмом гена *ACE* і антагоністичних з поліморфізмом гена *PPARG*. Виявлений факт дозволяє рекомендувати при оцінюванні схильності до даних видів спорту використовувати аналіз 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 швидкісно-силовими видами спорту, не дозволило встановити вірогідні відмінності даної вибірки від контрольної групи за розподілом алельних варіантів вивчених поліморфізмів, ми виключили з кількості осіб, генотипи яких аналізували, спортсменів, які не демонстрували на даний час високих спортивних результатів, що не дозволяло їх класифікувати як «висококваліфіковані спортсмени». На рис. 5Б графічно зображені результати аналізу поліморфізмів генів спортсменів високої



кваліфікації (майстри спорту України міжнародного класу), які спеціалізуються у швидко-силових видах спорту.

Розподіл генотипів у спортсменів цієї групи вірогідно відрізняється від розподілу генотипів у контрольній групі за 4-ма поліморфізмами у наступних генах: *ACE*, *eNOS*, *ACTN3*, *PPARA*.

Класифікаційна здатність цієї моделі – 65 %, cross-validation consistency (значення перехресної перевірки) - 10/10. Найбільшу інформативну значущість мають поліморфізми генів *PPARA* (3.15) та *HIF1α* (3.82). Поліморфізм гена *HIF1α* перебуває в антагоністичних відносинах з поліморфізмами генів *PPARA*, *PPARG* та *eNOS*, Поліморфізм гена *PPARA* знаходиться в антагоністичних відносинах з поліморфізмом гена *PPARG*. Як і в попередній моделі, поліморфізм гена *eNOS* знаходиться у синергічних відносинах з поліморфізмом гена *ACE*.

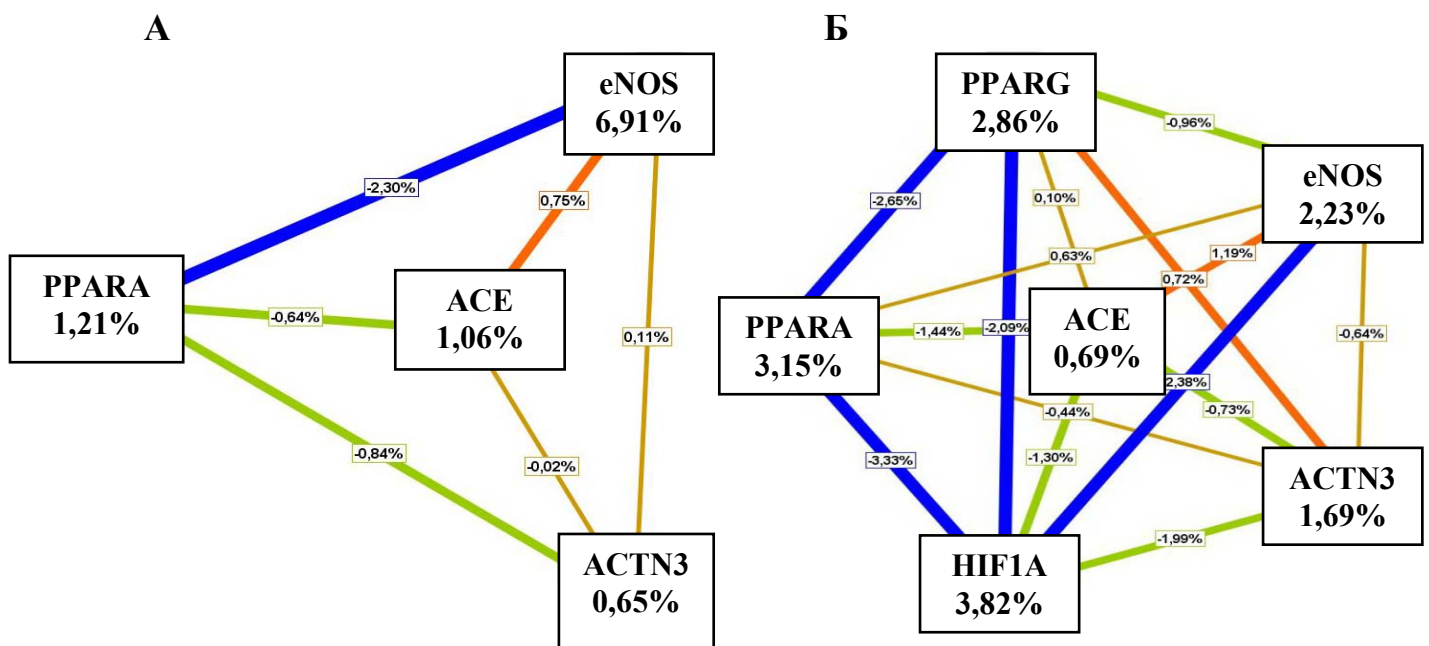


Рис. 5. Графічне відображення міжгенних взаємодій у видах спорту з поєднаними вимогами до розвитку витривалості та сили (А) та у швидко-силових видах спорту (Б): на вершинах багатокутника представлена інформаційна цінність кожного маркера зокрема, на ребрах – інформаційна цінність взаємодії пари маркерів

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

Таким чином, висококваліфіковані спортсмени, які спеціалізуються у швидко-силових видах спорту, вірогідно відрізняються від контрольної групи за розподілом генотипів за 4 поліморфізмами: 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*, 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  $T^{-786} \rightarrow C$  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  $T^{-786} \rightarrow C$  поліморфізму гена *eNOS*, R577X поліморфізму гена *ACTN3*,  $G^{2528} \rightarrow C$  поліморфізму 7-го інтрону гена *PPARA*.

Шляхом аналізу частоти зустрічі генотипів та алелів досліджуваних поліморфізмів у групах спортсменів різних видів спорту було встановлено особливості генотипів спортсменів 7 різних видів спорту, зумовлені вимогами до розвитку різних фізичних якостей. Аналіз розподілу алельних варіантів вивчених генів у різних підгрупах швидко-силових видів спорту дозволяє стверджувати, що спортсмени, які спеціалізуються у різних спортивних дисциплінах, характеризуються генетичною різноманітністю.

Спортсмени, які спеціалізуються у спортивній боротьбі, вірогідно відрізняються від контрольної групи за розподілом генотипів за поліморфізмами генів *ACE* ( $p_{\chi^2}=0,004$ ) та *eNOS* ( $p_{\chi^2}=0,01$ ). Частота генотипів D/D (*ACE*) на 33,7%, C/C (*eNOS*) на 15,2 % переважає частоту в контрольній групі. Серед вивчених генів найсприятливішими для розвитку високої фізичної 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 фізичної працездатності у лижних гонках. C/C-генотип C/G поліморфізму гена *PPARG*; G/G-генотип за  $G^{1355} \rightarrow A$  поліморфізмом гена *ELN* є сприятливими для розвитку високої фізичної працездатності в академічному веслуванні. G-алель (*ELN*) та C-алель (*PPARG*) можуть вважатися генетичним маркером схильності до вказаного виду спорту.

**Залежність аеробної продуктивності спортсменів від поліморфізмів генів.** Для вияву поодинокого впливу поліморфізмів генів на реакцію КРС під час виконання тестових навантажень був використаний метод однофакторного дисперсійного аналізу. За допомогою цього методу було встановлено, що поліморфізм гена *ACE* вірогідно асоційований з ефективністю легеневої вентиляції, що визначалася за величиною вентиляційного еквіваленту за киснем ( $\dot{V}O_{2\max}$ ) під час роботи зі ступінчастозростаючою потужністю ( $p=0,020$ ) (рис. 6А).

Найбільші величини  $\dot{V}O_{2\max}$ , що свідчать про найменшу ефективність легеневої вентиляції для утилізації  $O_2$ , властиві спортсменам 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.

Окрім того встановлено, що фактор I/D поліморфізму вірогідно впливає на величину  $\dot{V}O_{2\max}$ , яку вважають характеристикою аеробної потужності ( $p=0,029$ ) (рис. 6Б). Найбільший рівень  $\dot{V}O_{2\max}$  за умов напруженої фізичної роботи демонструють кваліфіковані спортсмени з I/I-генотипом, їх показники перевищують

аналогічні у спортсменів з D/D-генотипом на 6,5 %. Виявлено тенденцію до прояву більш високого  $\text{VO}_2\text{max}$  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.

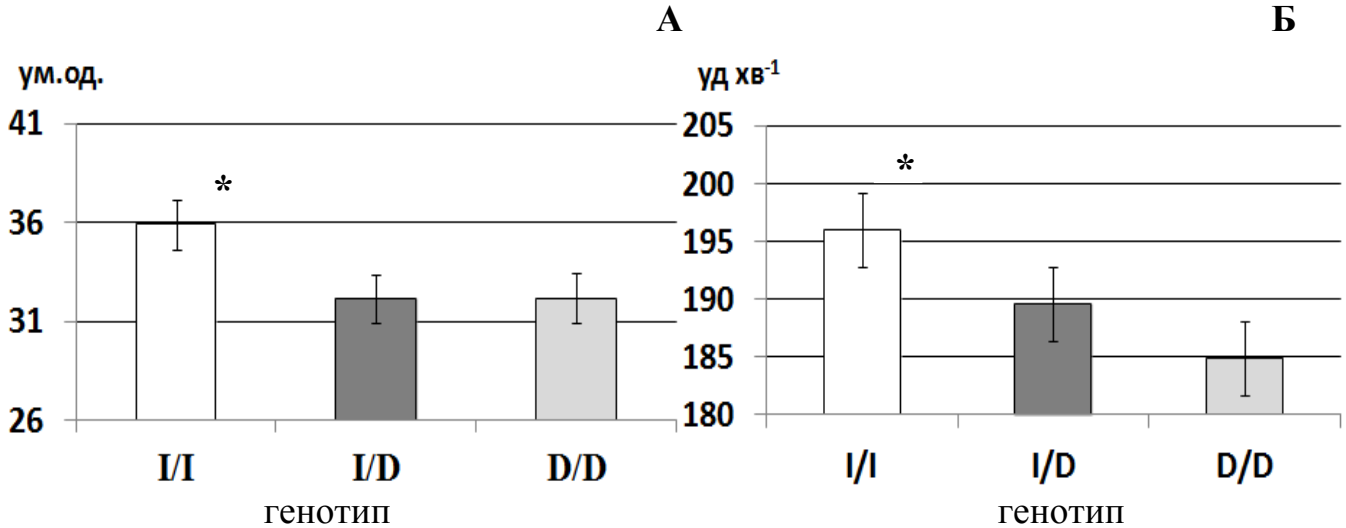


Рис. 6. Асоціація I/D поліморфізму гена *ACE* з реакціями КРС під час фізичних навантажень, де А – вентиляційний еквівалент за киснем, Б – ЧСС<sub>max</sub>:

\* – вірогідні відмінності від показників спортсменів з D/D-генотипом

Фактор поліморфізму гена *PPARA* вірогідно асоційований як абсолютною ( $p=0,04$ ), так і відносною величиною потужності роботи ( $p=0,009$ ), що виконується на рівні ПАНО. Серед носіїв G-алеля найменшим рівнем потужності роботи, що виконується на рівні порогу анаеробного обміну 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 нижчою за аналогічний показник у спортсменів з G/C-генотипом.  $W_{\text{ПАНО}}$  відносно маси тіла у спортсменів з G/G-генотипом складала ( $3,05 \pm 0,12$ ) Вт·кг<sup>-1</sup>, тоді як у спортсменів з G/C-генотипом – ( $3,67 \pm 0,19$ ) Вт·кг<sup>-1</sup>. Таким чином, G<sup>2528</sup>→C поліморфізм гена *PPARA* асоційований з потужністю фізичної роботи на рівні порогу анаеробного обміну.

Спортсмени-носії Т-алеля C<sup>1744</sup>→Т поліморфізму *HIF1A* характеризувалися меншими показниками  $\text{VO}_2\text{max}$ , зниженням ефективності серцевого циклу (за «O<sub>2</sub>-пульсом») і високими показниками вентиляційного еквіваленту для O<sub>2</sub>, що свідчить про меншу ефективність легеневої вентиляції порівняно зі спортсменами з генотипом C/C, але вірогідних відмінностей за основними характеристиками реакції КРС серед спортсменів з різними генотипами за C/T поліморфізмом гена *HIF1A* встановлено не було. Тенденція до зниження рівня  $\text{VO}_2\text{max}$ , погіршення ефективності серцевого циклу та легеневої вентиляції у спортсменів-носіїв Т-алеля дозволяє стверджувати, що наявність Т-алеля призводить до зниження економічності реакцій кардіореспіраторної системи при виконання фізичних навантажень максимальної аеробної потужності.

T<sup>-786</sup>→C поліморфізм промотору гена *eNOS* асоційований з величиною вентиляційного еквівалента за киснем (EQO<sub>2</sub>) (P=0,046), що характеризує ефективність легеневої вентиляції.

Збільшення кількості С-алелей у генотипі супроводжується зростанням вентиляційного еквіваленту, а отже, зменшенням ефективності легеневої вентиляції (рис. 7). EQO<sub>2</sub> у групі спортсменів з Т/Т-генотипом на 6,7 % менше, ніж вказаний показник у групі спортсменів з С/С-генотипом. Цей факт підтверджує гіпотезу, встановлену нами шляхом аналізу розподілу алельних варіантів генів, що Т-алель є сприятливим для прояву високої фізичної працездатності у видах спорту, з високими вимогами до аеробних можливостей, а С-алель – фактор, що лімітує працездатність, як у швидкісно-силових видах, так і у видах спорту, з переважним розвитком витривалості.

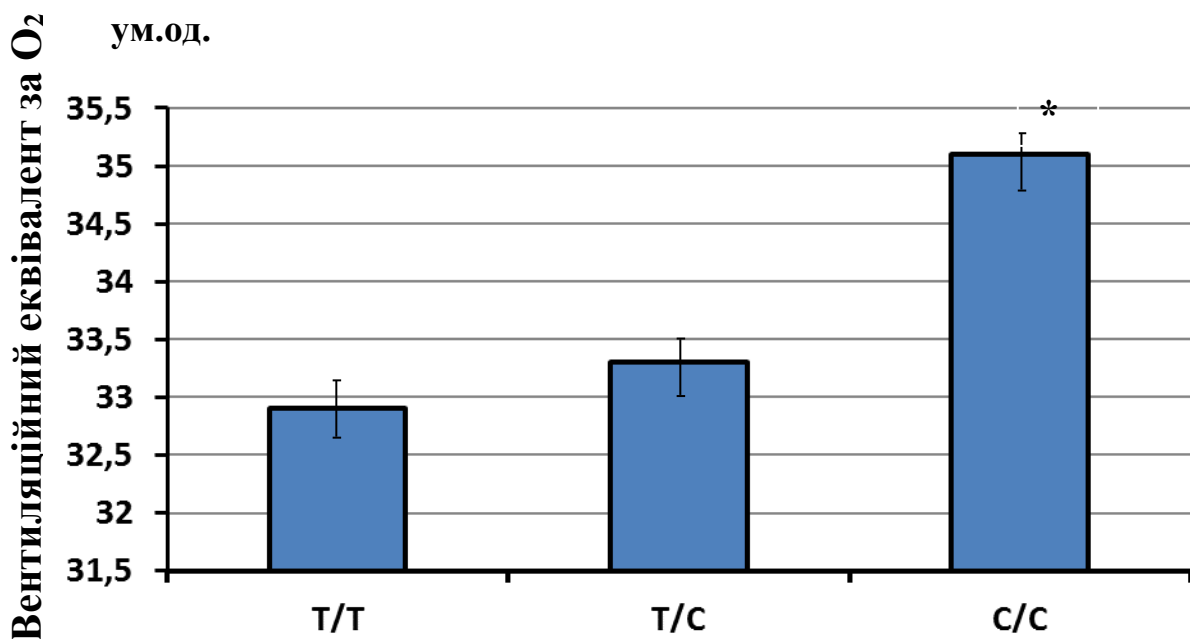


Рис. 7. Вентиляційний еквівалент за O<sub>2</sub> у спортсменів з різними генотипами за T<sup>-786</sup>→C поліморфізмом гена *eNOS*, де: \* – вірогідні відмінності у порівнянні зі спортсменами з генотипом Т/Т,  $p < 0,05$

Побудова множинних регресійних моделей інших характеристик аеробних можливостей спортсменів дозволила з'ясувати, що взаємодія поліморфізмів генів *PPARG* і *eNOS* статистично вірогідно впливає на рівень легеневої вентиляції ( $V_{E\max}$ ) ( $p=0,040$ ), що є проявом реактивності кардіореспіраторної системи спортсменів за умов фізичних навантажень.

Аналіз поєднаного впливу шести поліморфізмів на рівень аеробної продуктивності, що оцінювали за рівнем  $VO_2\max$ , дозволив отримати лінійні відносно незалежних параметрів моделі поліноміального вигляду.

Модель, що встановлює залежність величини  $VO_2\max$  відносно маси тіла від поліморфізмів генів-кандидатів, складається з 17 регресорів. Доля розсіювання, що пояснюється цією моделлю складає 0,71. Доля участі регресорів у формуванні  $VO_2\max$  представлена на рис. 8.

Статистично значущий вплив на рівень  $VO_2$  max має стать спортсмена (23,36%) і вид спорту (15,76 %). 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  $VO_2$  max. Поєднання поліморфізмів генів *PPARA* і *PPARG*, *ACE* і *PPARA* пояснюють однакову частку розсіювання значень показника ( $\approx 6\%$ ). Поодинокий вплив гена *ACE* обумовлює 2 % розсіювання даного показника.

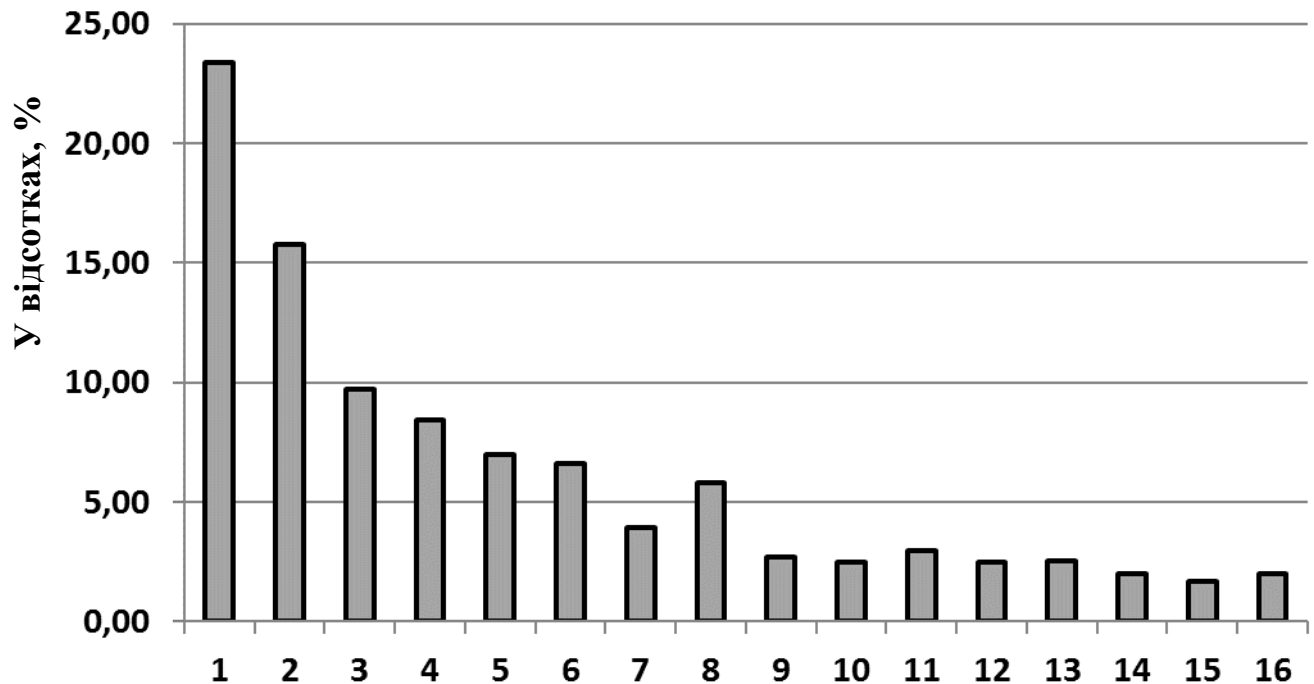


Рис. 8. Внесок (%) факторів у розсіювання значень  $VO_2$  max спортсменів різних видів спорту: 1 – стать; 2 – вид спорту; 3 – кваліфікація + поліморфізм гена *eNOS*; 4 – кваліфікація + поліморфізм гена *PPARA*; 5 – поліморфізм гена *PPARA* + поліморфізм гена *PPARG*; 6 – поліморфізм гена *ACE* + поліморфізм гена *PPARA*; 7 – вид спорту + поліморфізм гена *eNOS*; 8 – поліморфізм гена *ACE* + поліморфізм гена *HIF1A*; 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*

**Асоціація поліморфізмів генів з особливостями гемодинаміки спортсменів.** Для аналізу можливих асоціацій дев'яти поліморфізмів із показниками гемодинаміки, нами був застосований метод лінійної регресії (рис. 9). У результаті проведеного дослідження нами було виявлено 60 параметрів, які асоціюються з зазначеними поліморфізмами. У ході роботи створено моделі залежності цих параметрів від поліморфізмів. Серед всіх вивчених нами поліморфізмів найбільший вплив на показники гемодинаміки має поліморфізм гена *HIF1A*. Він статистично вірогідно впливає на 15 з 60 моделей.

Поліморфізм гена *HIF1A* вірогідно впливає на показники кровонаповнення та периферичного опору судин як еластичного, так і м'язового типу.

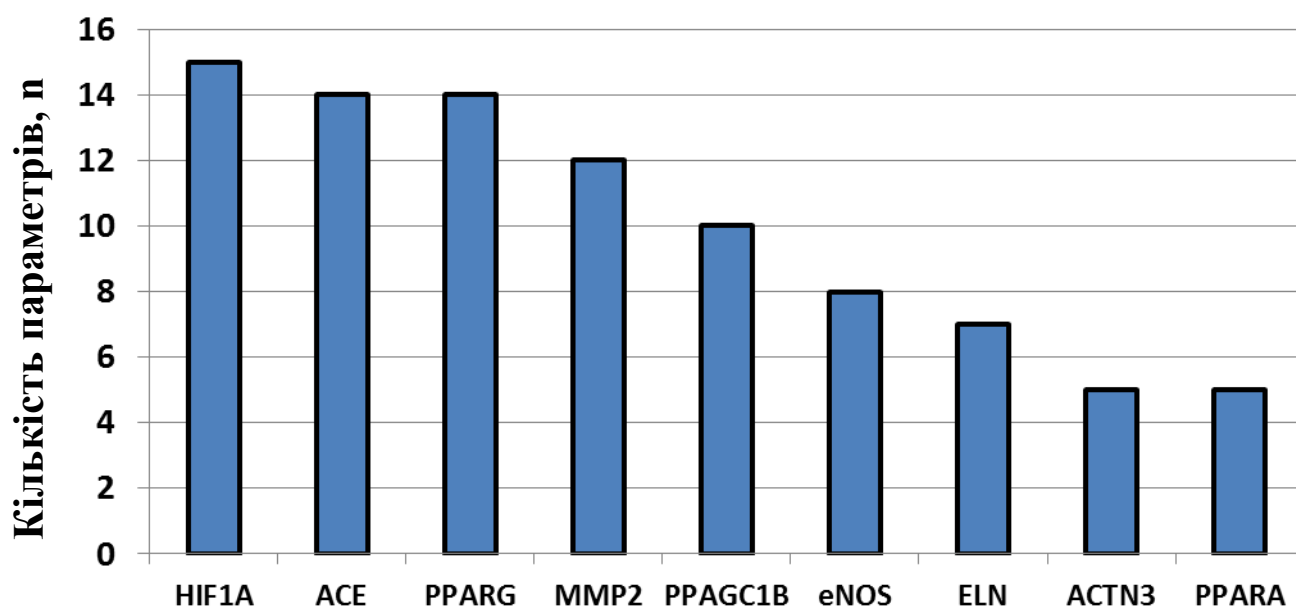


Рис. 9. Кількість параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, що асоційовані з поліморфізмами генів

C/C-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. Поліморфізм генів *ACE* та *PPARG* чинять статистично значущий ефект на 14 параметрів. Поліморфізм гена *ACE* здійснює вплив на периферичний опір та тонус судин. I/I-генотип сприяє більш низькому периферичному опору судин порівняно з генотипом D/D. У чоловіків з генотипом I/I спостерігалась тенденція до більш високого УО, ніж з генотипом D/D, але більш низького УІ, ХОК, що свідчить про економізацію функцій у цих осіб. 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 у стані відносного м'язового спокою ( $p < 0,05$ ). Найменший вплив виявили поліморфізми генів *PPARG*, *ACTN3*, *ELN*. Найбільш залежними від поліморфізмів генів виявилися показники індексу вмісту рідини у % (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, пульсового об'єму крові нижніх кінцівок (на кожний з цих показників вірогідно зчиняють вплив 4 поліморфізми з 9 вивчених). Структурні чинники базального тонуусу судин є більш генетично детермінованими, ніж міогенні.

**Встановлення функціонального значення гена *HIF3A* для розвитку фізичної працездатності із застосуванням РНК-інтерференції.** З метою дослідження впливу гена *Hif3a* на розвиток фізичної працездатності проводили

нокаут цього гена за допомогою методу РНК-інтерференції. Результат 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).

Після чотирьох тижнів тренування результати тестування виявили, що фізична працездатність в обох експериментальних групах збільшилась (у 2,82 та 4,1 рази відповідно в ЕГ1 та ЕГ2 ( $p < 0,05$ )). Після п'яти тижнів тренування час плавання щурів групи ЕГ2 становив  $13,43 \pm 0,53$  хв, що на 32 % ( $p < 0,05$ ) більше, ніж у групі ЕГ1 та на 49 % більше, ніж в 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. Ці результати свідчать про значне збільшення фізичної працездатності при поєднаній дії РНК-інтерференції та тренування на витривалість (рис. 10).

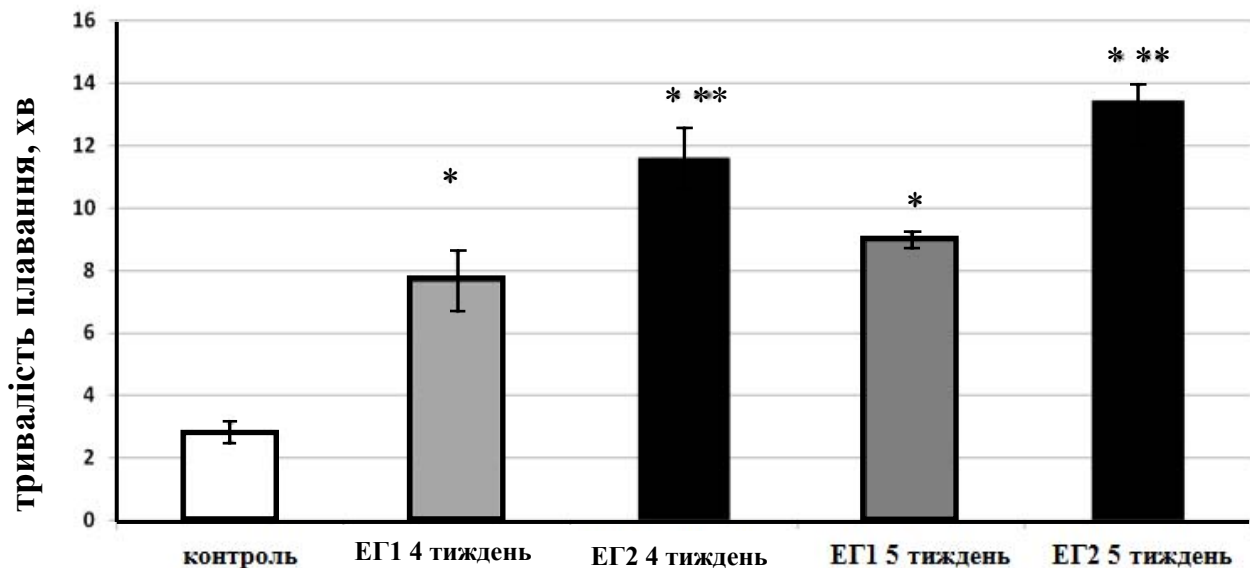


Рис. 10. Зміни фізичної працездатності щурів під впливом фізичних навантажень та РНК-інтерференції гена *Hif3α*, де: \* – вірогідна відмінність між КГ і ЕГ1,  $P < 0,05$ ; \*\* – вірогідна відмінність між ЕГ1 і ЕГ2,  $P < 0,05$

Рівень експресії *Hif3α* в ЕГ2 після 5 тижнів тренувань виявився у 2,6 рази (на 61 %,  $P < 0,05$ ) нижчим у швидкоскоротливих м'язових волокнах (*m. gastrocnemius*), ніж в ЕГ1, тоді як у повільноскоротливих (*m. soleus*) рівень був нижчим тільки у 1,7 рази (на 41,4 %,  $P < 0,05$ ) (рис. 11).

При цьому експресія *Hif1α* і *Hif2α* в повільноскоротливих м'язових волокнах практично не змінилась, тоді як в швидкоскоротливих волокнах рівень експресії *Hif1α* знизився на 46,5 %, а *Hif2α* на 37 %.



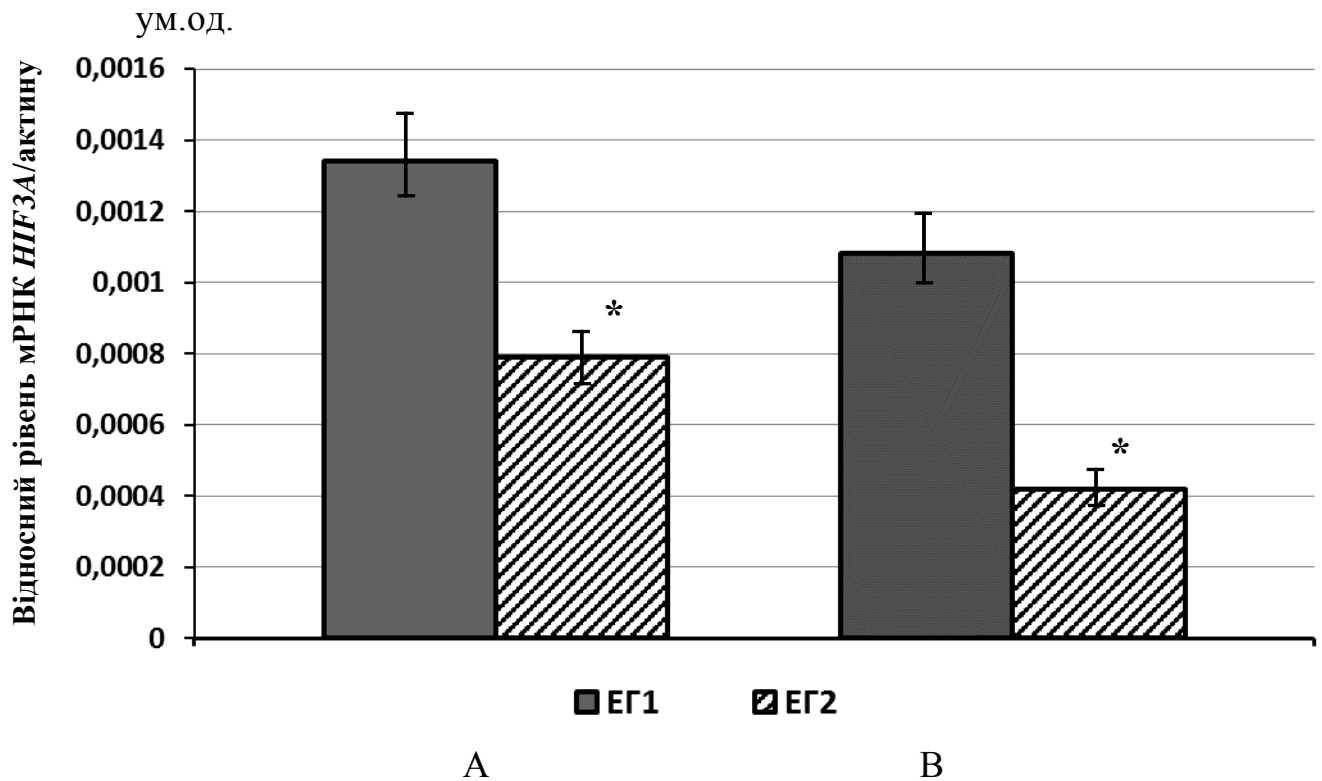


Рис. 11. Відносний рівень мРНК HIF3A/ мРНК актину у різних м'язах щурів, де: А – m. soleus; В – m. gastrocnemius

Ультраструктурні зміни м'язових волокон тварин ЕГ1 свідчать про перебіг адаптаційних процесів. Тривалі фізичні навантаження призвели до значного збільшення кількості як субсарколемально, так і міжміофібрилярно розміщених мітохондрій (рис. 12), та до появи мітохондрій з великою площею зрізу (від 80 до  $100 \times 10^{-2} \text{ мкм}^2$ ).

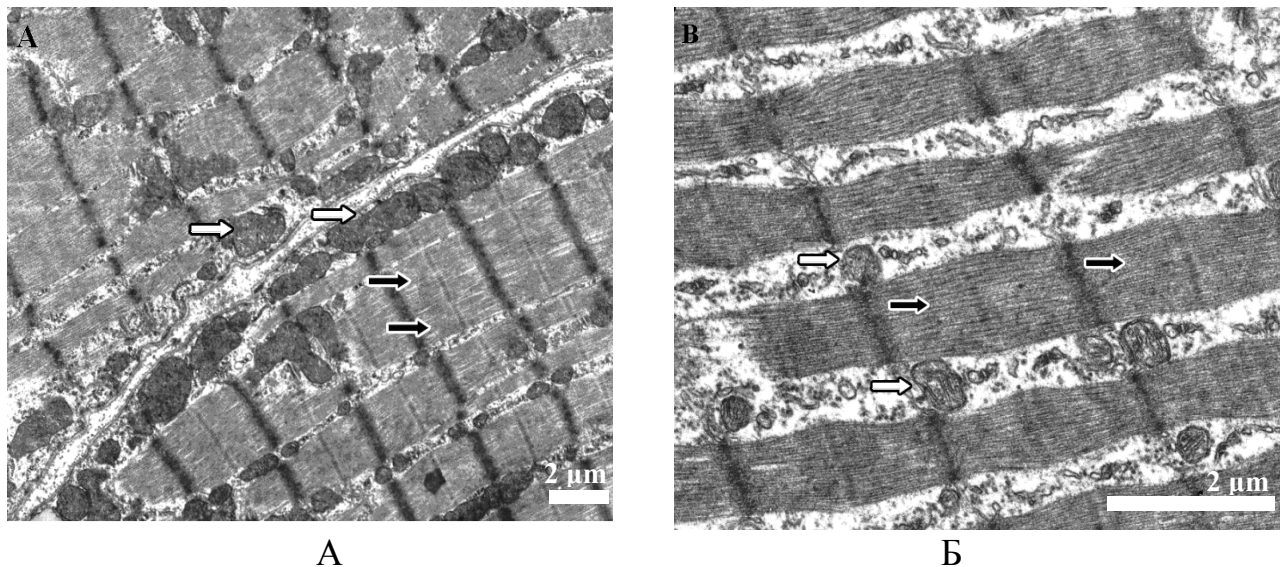


Рис. 12. Ультраструктура м'язових волокон m. gastrocnemius після п'яти-тижневого тренування на витривалість, де: де:  $\blackrightarrow$  міофібрили (1)  $\Rightarrow$  мітохондрії (2). Електронно-мікроскопічне фото. Зб.: А – 12.000; Б – 19.000



Поєднання аеробного тренування та siRNA-індукованого приглушення гена *Hif3a* викликає більш низький приріст кількості мітохондрій порівняно з ефектом поодинокого аеробного тренування, але призводить до зміни форми мітохондрій та до збільшення кількості органел з великою площею зрізу. Збереженість кількісної щільності мітохондрій на контрольному рівні після застосування siRNA-інтерференції супроводжувалось їх гіпертрофією, що суттєво відрізняло їх від інтактних тварин.

В більшій мірі збільшувалися розміри мітохондрій, які розташовувалися периферійно, де площа їх зрізу дорівнювала  $(36,51 \pm 1,99) \times 10^{-2}$  мкм<sup>2</sup>. 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 ( $0,73 \pm 0,1$ ) і може свідчити про збільшення площі поверхні мітохондрій в умовах напруженого функціонування (табл. 2).

Таблиця 2

Морфометричні показники мітохондрій кістякових м'язів у різних групах щурів  
( $M \pm \sigma$ )

М'яз	Група тварин	Об'ємна щільність МТ, %	Кількісна щільність МТ, $10^{-2}/\text{мкм}^3$	Площа зрізу МТ, $10^{-2}$ мкм <sup>2</sup>	Фактор форми
m. gastrocnemius	КГ (n=7)	$3,37 \pm 0,57$	$22,2 \pm 5,18$	$15,93 \pm 0,67$	$0,83 \pm 0,01$
	ЕГ1 (n=7)	$27,37 \pm 7,17$	$93,19 \pm 16,03$	$43,68 \pm 1,88$	$0,82 \pm 0,01$
	ЕГ2 (n=7)	$8,66 \pm 1,52$	$29,63 \pm 2,36$	$31,27 \pm 1,06$	$0,81 \pm 0,01$
m. soleus	КГ (n=7)	$3,72 \pm 0,79$	$27,29 \pm 0,59$	$16,03 \pm 1,06$	$0,80 \pm 0,1$
	ЕГ1 (n=7)	$17,49 \pm 7,07$	$29,44 \pm 9,27$	$42,49 \pm 2,54$	$0,78 \pm 0,01$
	ЕГ2 (n=7)	$2,60 \pm 0,75$	$16,37 \pm 2,59$	$22,15 \pm 1,63$	$0,68 \pm 0,1$

Застосування siRNA на фоні фізичного тренування викликало деструктивні зміни міофібрил – локальні розходження і лізис. Деструкція міофібрил варіює за виразністю. 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 втрачає свою цілісність (рис. 13).

Таким чином, застосування siRNA-індукованого заглушення гена *Hif3a* призводить до зростання фізичної працездатності у щурів, що свідчить про негативний ефект активації цього гена для розвитку адаптації до гіпоксії навантаження.

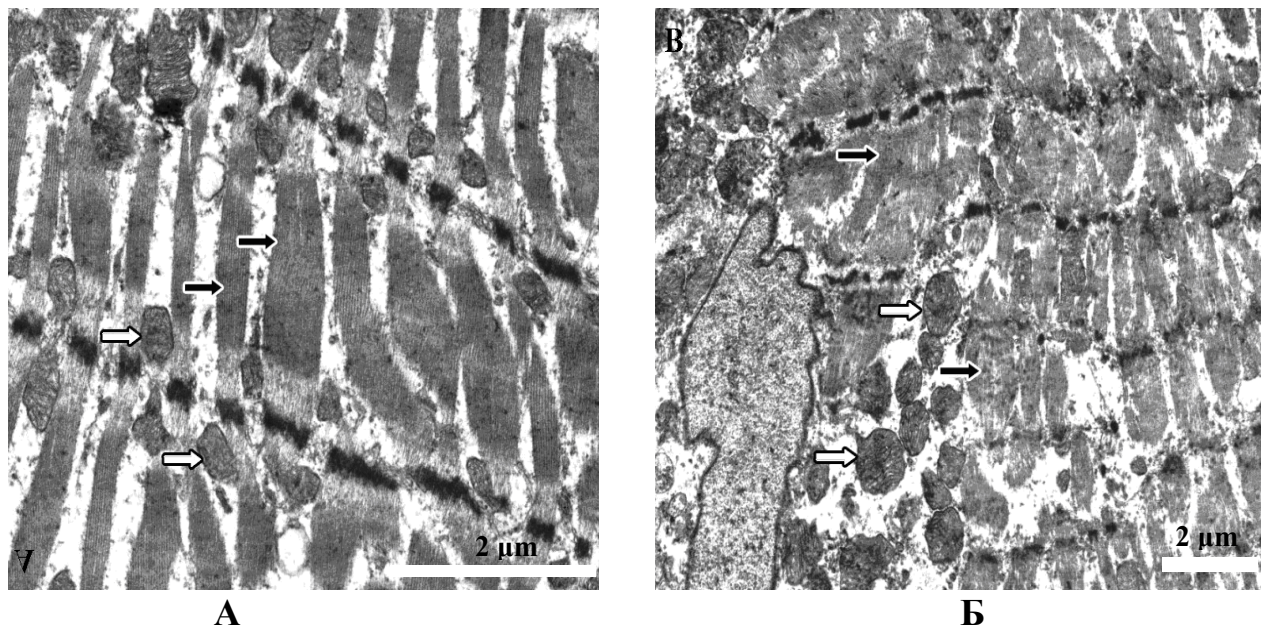


Рис. 13. М'язові волокна *m. gastrocnemius* після п'ятитижневого тренування на витривалість у поєднанні з РНК-інтерференцією, де:  $\rightarrow$  міофібрили (1),  $\Rightarrow$  мітохондрії (2). Електронно-мікроскопічне фото. Зб.: А – 20.000; Б – 16.000

Поєднання аеробного тренування та siRNA-індукованого заглушення 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.

**Зміни експресії гена *eNOS* під впливом інтенсивної м'язової роботи.** З метою визначення ролі гена *eNOS* у процесах розвитку фізичної працездатності проводили порівняльний аналіз експресії у крові спортсменів та контрольної групи у стані відносного м'язового спокою. Для дослідження використовували тромбоцити та моноцити венозної крові трьох груп обстежуваних: 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 гіпоксії (гіпоксична гіпоксія, апное та гіпоксія навантаження) ( $n=20$ ) (плавання); II група – спортсмени, які спеціалізуються у веслуванні академічному, та адаптовані до виконання тривалих (фізичних вправ аеробного характеру ( $n=13$ ) (веслування), III група – особи, не адаптовані до систематичних фізичних навантажень ( $n=65$ ) (контроль). Це дозволило з'ясувати, що у тромбоцитах крові спортсменів встановлено більш високий рівень mRNA ( $0,396 \pm 0,05$  ум.од.), що у 20,8 % разів вище ( $p < 0,01$ ), ніж у тромбоцитах крові осіб, не адаптованих до фізичних навантажень ( $0,019 \pm 0,01$  ум.од.). Рівень експресії *eNOS* у спортсменів різних видів спорту також вірогідно відрізнявся. Так, у тромбоцитах спортсменів, які спеціалізуються у веслуванні академічному, рівень експресії перевищує рівень у контрольній групі більш ніж у 30 разів ( $p < 0,01$ ), а у

спортсменів, які спеціалізуються у підводному плаванні в ластах у 17 разів ( $p < 0,01$ ) (рис. 14).

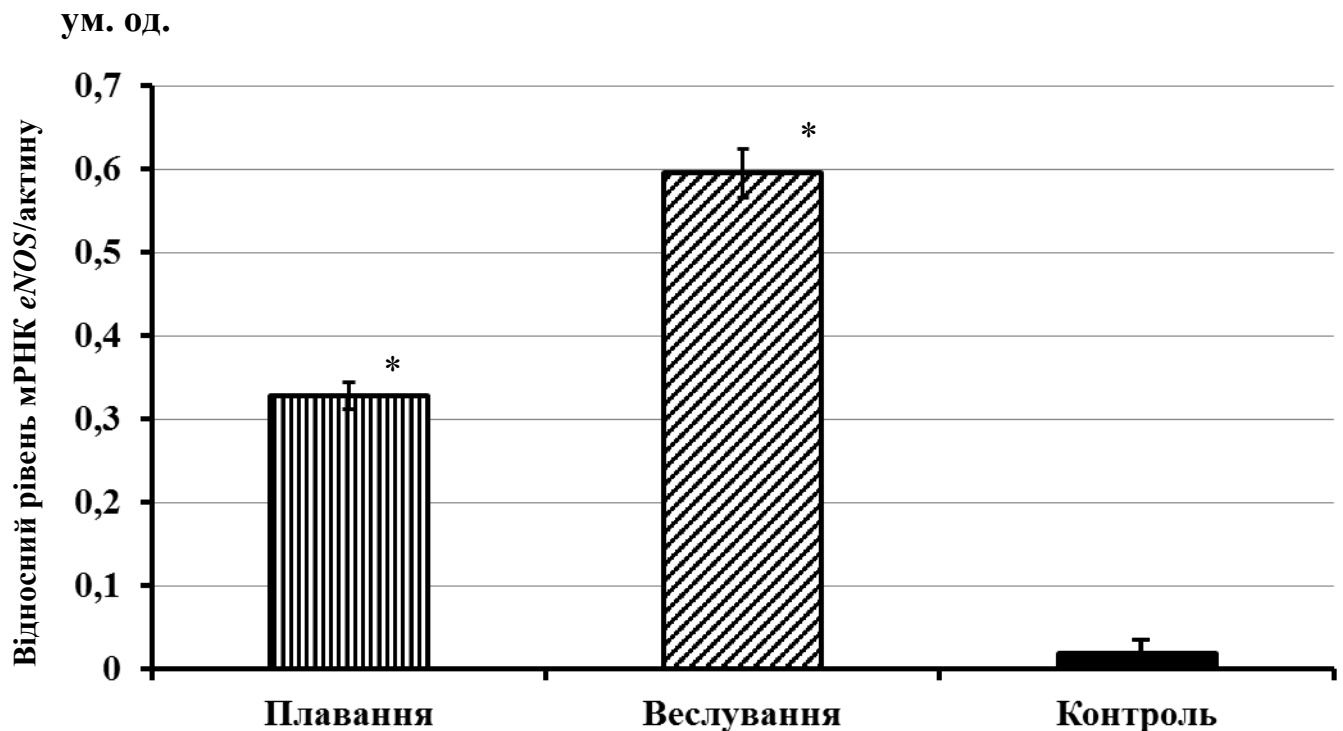


Рис. 14. Порівняльний аналіз рівня мРНК *eNOS* у тромбоцитах спортсменів різних видів спорту та контрольній групі у стані спокою: плавання – рівень mRNA *eNOS* у тромбоцитах венозної крові спортсменів, які спеціалізуються у підводному плаванні в ластах; веслування – рівень мРНК *eNOS* у тромбоцитах венозної крові спортсменів, які спеціалізуються у веслуванні академічному; \* – статистично вірогідні відмінності від контрольної групи,  $p < 0,05$

Експресія у групі спортсменів, які спеціалізуються в академічному веслуванні, у 1,8 раза 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. Серед спортсменів більш низьким був рівень mRNA *eNOS* у клітинах крові спортсменів, які спеціалізуються у підводному плаванні (рис. 15).

Для підтвердження впливу фізичних навантажень на процеси, що впливають на синтез NO, ми дослідили зміни активності NO-синтази у спортсменів та групи осіб, які не займаються спортом. Рівень активності NO-синтази у тромбоцитах у 32,5 ( $p < 0,01$ ) рази нижчий, ніж аналогічний показник у моноцитах в крові осіб контрольної групи та у 21,6 раза ( $p < 0,01$ ) 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, але до її зменшення в моноцитах.

ум.од

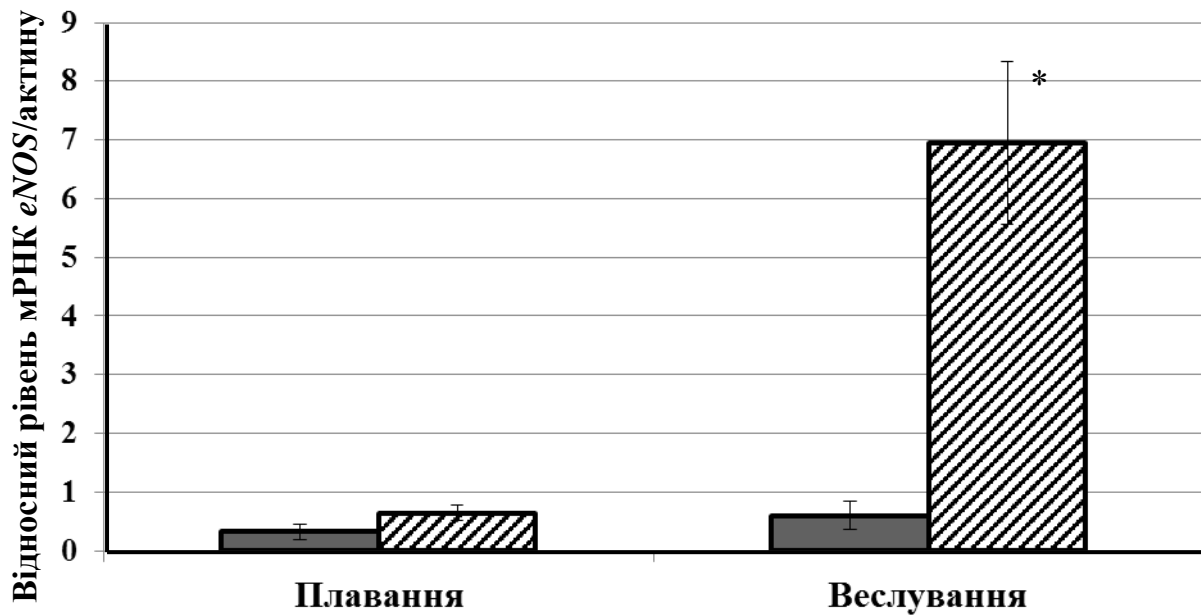


Рис. 15. Порівняльний аналіз рівня мРНК *eNOS* у клітинах крові спортсменів різних видів спорту у стані спокою: А – рівень mRNA *eNOS* у клітинах венозної крові спортсменів, які спеціалізуються у підводному плаванні в ластах; Б – рівень мРНК *eNOS* у клітинах венозної крові спортсменів, які спеціалізуються у веслуванні академічному; \* – статистично вірогідні відмінності від тромбоцитів,  $p < 0,05$

■ тромбоцити ▨ моноцити

Аналогічні зміни відбулися з рівнем експресії *eNOS*. У тромбоцитах крові спортсменів відбулося зростання рівня mRNA *eNOS* з  $0,599 \pm 0,11$  до  $9,38 \pm 2,22$  ум.од. ( $p < 0,01$ ); тоді як в моноцитах відбулось невелике зменшення: від  $6,94 \pm 0,87$  до  $5,91 \pm 1,12$  ум.од. (рис. 16). Таким, чином фізичні навантаження призводять до збільшення рівня експресії гена *eNOS* та NO-синтазної активності у тромбоцитах та їх зменшення у моноцитах крові кваліфікованих спортсменів.

Спостерігалась тенденція до зменшення рівня мРНК *eNOS* у спокої у тромбоцитах осіб-носіїв алеля С. У спортсменів у тромбоцитах спостерігається вищий рівень експресії гена *eNOS* та NO-синтазної активності, ніж у осіб, які не займаються спортом, що свідчить, з одного боку, про активацію транскрипції даного гена при адаптації до систематичних напружених фізичних навантажень, а з іншого, про підвищену потребу організму в NO при фізичних навантаженнях.

**Розробка технології молекулярно-генетичної діагностики фізичної працездатності у спорті.** З метою розробки технології впровадження молекулярно-генетичної інформації у практику підготовки спортсменів був створений алгоритм молекулярно-генетичної діагностики фізичної працездатності у спорті, що ґрунтується

на аналізі поліморфізмів генів; виокремлені її етапи, критерії оцінки, створена бальна система оцінки, враховане значення кожного з поліморфізмів у визначенні спадкової схильності до різних видів спорту. При оцінці перспективності дитини в тому чи іншому виді спорту потрібно спиратися на аналіз перебігу 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.

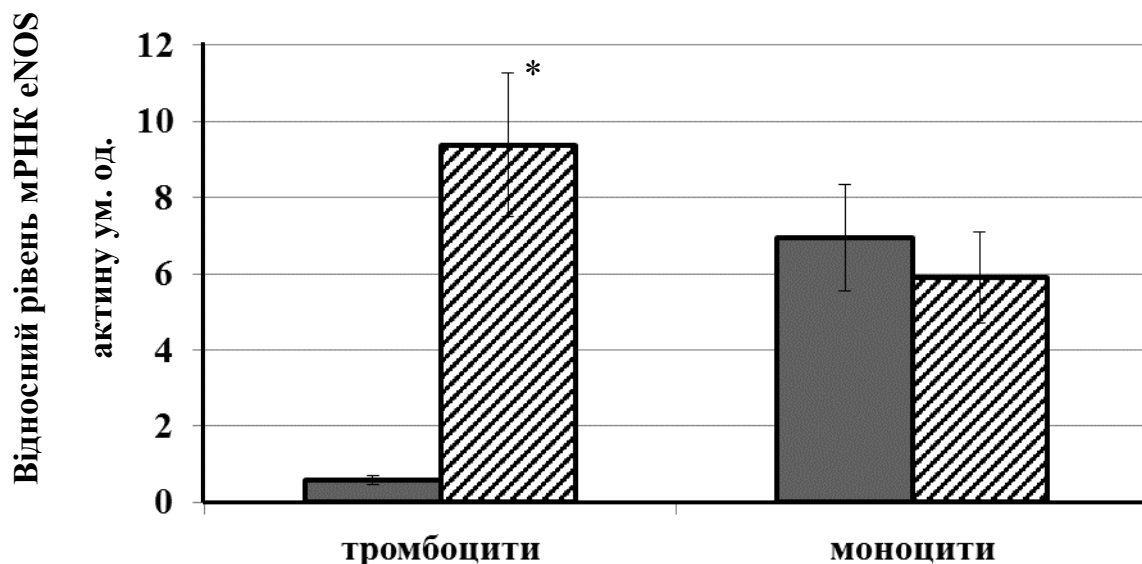


Рис. 16. Зміни рівня мРНК *eNOS* після фізичних навантажень у клітинах крові спортсменів: \*— статистично вірогідні відмінності від показників у стані спокою,  $p < 0,05$

■ спокій    ▨ після навантаження

Окрім того, значущість критеріїв повинна змінюватися залежно від завдань етапу багаторічного вдосконалення. Нами розроблено рекомендації щодо використання методів молекулярно-генетичного аналізу на різних етапах спортивного відбору (табл. 3).

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 підґрунтям для прояву фізичних якостей. Фізичні здібності є інтегральним явищем, що формується під впливом тренувань та факторів зовнішнього 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 до збірних команд.

На підставі аналізу поширення частоти генотипів та алелей різних поліморфізмів різних генів у вибірках спортсменів, які займаються різними видами спорту, на підставі виділення сприятливих та несприятливих алелей для фізичної працездатності та їх асоціації з рівнем різних функціональних показників,

враховуючи внесок поліморфізмів у розвиток фенотипів, нами було створено трьохетапну систему оцінки спадкової схильності до розвитку високої фізичної працездатності.

Таблиця 3

Використання молекулярно-генетичного аналізу на різних етапах спортивного відбору

Етап спортивного відбору та багаторічної підготовки	Завдання	Вид інформації
Первинний відбір (початковий етап багаторічної підготовки)	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 відбір (попередній базовий етап)	Вибір вузької спеціалізації, встановлення можливості до перенесення інтенсивних тренувальних та змагальних навантажень	Поліморфізми генів; рівень експресії генів на фізичні навантаження різного характеру
Проміжний відбір (етап спеціалізованої базової підготовки)	Встановлення схильності до перенесень максимальних навантажень	Рівень експресії генів на фізичні навантаження максимальної потужності (критичної)
Основний відбір (етап підготовки до вищих досягнень та максимальної реалізації індивідуальних можливостей)	Корекція педагогічного процесу. Підвищення ефективності фармкорекції	Поліморфізми генів, що сприяють утилізації ксенобіотиків, поліморфізми генів, що сприяють активному включенню в метаболізм фармакологічних препаратів
Заключний відбір (етап збереження спортивних досягнень та поступового зниження спортивних результатів)	Встановлення факторів підтримання високої спортивної працездатності, вияв здатності до збереження досягнутих результатів, схильності до спортивного довголіття	Встановлення рівня експресії генів, що кодують несприятливі чинники

**Перший етап** полягає у визначення загальної спадкової схильності до трьох груп видів спорту, поділених згідно з характером механізмів енергетичного забезпечення м'язової діяльності та основних характеристик виконання тренувальних і змагальних навантажень (характер, тривалість та інтенсивність виконання фізичних вправ). До першої групи належать 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, художню гімнастику, вітрильний спорт). Критерії оцінювання: функціональна значущість поліморфізму, наявність вірогідної відмінності у розподілі генотипів чи алелей за цим поліморфізмом. Функціональну значущість визначали на підставі типу поліморфізму, його локалізації, впливу на активність білка та значення функції гена для фізіологічного забезпечення адаптації організму до даного виду м'язової діяльності (1 – слабкий вплив на фенотип; 2 – помірний вплив на фенотип; 3 – сильний вплив на фенотип).

**Другий етап** ґрунтується на результатах функціональних досліджень, їх подальшого математичного аналізу, на побудові регресійних моделей та враховує 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).

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.

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 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. 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 алелей різних генів. Під помірною схильністю до розвитку високої фізичної працездатності в обраному виді спорту мається на увазі, що існує ймовірність досягнення високих спортивних результатів у даній групі видів спорту.

Під високою схильністю до розвитку високої фізичної працездатності в обраному виді спорту мається на увазі, що є велика ймовірність досягнення високих спортивних результатів у даному виді спорту. Цю градацію можна зробити більш точною і різноманітною при проведенні дослідження більшої кількості поліморфізмів. Окрім цифрового узагальненого виразу молекулярно-генетична діагностика дозволяє прогнозувати розвиток окремих фенотипів (сильно детермінованих фізичних якостей (сили, швидкості, тощо), ймовірність розвитку захворювань, паталогічних та передпаталогічних станів, тощо).

**На третьому етапі** визначається схильність до досягнення високої спортивної результативності у конкретному виді спорту, що базується на особливостях спеціальної працездатності обраного виду спорту.

Узагальнений ефект впливу поліморфізмів генів на фізичну працездатність та механізми його реалізації, візуалізований за результатами аналізу літературних даних та результатів власних досліджень, представлено на рис.17 та 18.

**Аналіз і узагальнення результатів дослідження.** У цьому розділі проведено узагальнення отриманих даних, що дозволило розв'язати наукову проблему – встановити закономірності функціонування організму спортсменів з різними генотипами в умовах напруженої м'язової діяльності та дослідити молекулярно-генетичні механізми їх адаптації до вказаних умов, розробку та впровадження системи молекулярно-генетичної діагностики у спорті, що базується на результатах пошуку молекулярно-генетичних маркерів фізичної працездатності у спорті та дозволяє покращити систему підготовки спортсменів та спортивного відбору.

У результаті дисертаційного дослідження було отримано три групи даних. Перша група підтверджує наявні положення: 1) фізична працездатність у спорті залежить від комбінації спадкових факторів та педагогічних впливів; 2) поліморфізми генів, викликаючи кількісні та якісні зміни білків-ферментів, зміни або навіть втрату їх функціональної активності, можуть визначати індивідуальні відмінності у фізичній працездатності та слугувати прогностичними маркерами схильності до високого рівня її проявів; 3) схильність до занять швидкісно-силовими видами спорту є більш генетично детермінованою, ніж схильність до розвитку витривалості; 4) один із значних, вагомих показників аеробної продуктивності – максимальне споживання кисню – є генетично детермінованим, залежить від комплексу поліморфізмів генів.

Друга група даних дозволила розширити наявні положення: 1) розширено спектр поліморфізмів, які можуть входити у комплекс молекулярно-генетичних маркерів визначення схильності до занять спортом; 2) розширено коло поліморфізмів генів, які вірогідно впливають на показники газоаналізу у спортсменів у видах спорту з переважним проявом витривалості; 3) запропоновані найсприятливіші комбінації поліморфізмів генів для конкретних видів спорту.

Новими є наступні положення: 1) вперше вивчено роль T→C поліморфізму промотору гена *eNOS* у 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; 2) вперше проведено дослідження поширення поліморфізмів генів, що сприяють адаптації до м'язової діяльності серед спортсменів та населення України; 3) вперше вивчено значення T/C поліморфізму гена *eNOS*, A/G поліморфізму гена *ELN*, C-1306T поліморфізму гена *MMP2*, Taq A1/A2 гена *DrD2* в комплексній оцінці фізичної працездатності; 4) вперше встановлено асоціацію поліморфізмів генів з показниками газоаналізу при напруженій м'язовій діяльності; 5) вперше вивчено



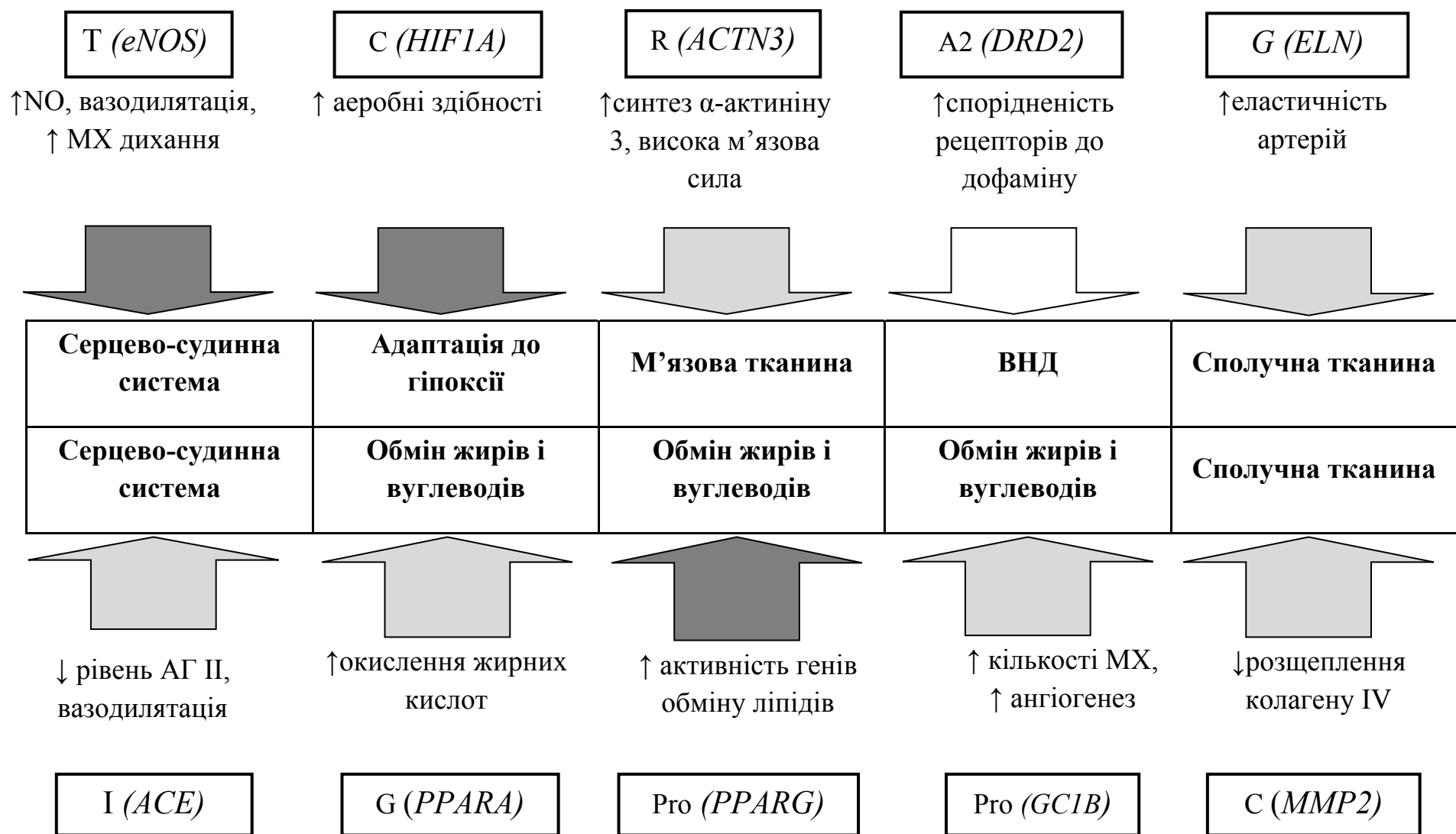


Рис. 17. Функціональний ефект поліморфізмів генів на фізичну працездатність у видах спорту з переважним розвитком витривалості, де:

□ низький функціональний ефект

□ помірний функціональний ефект

■ сильний функціональний ефект

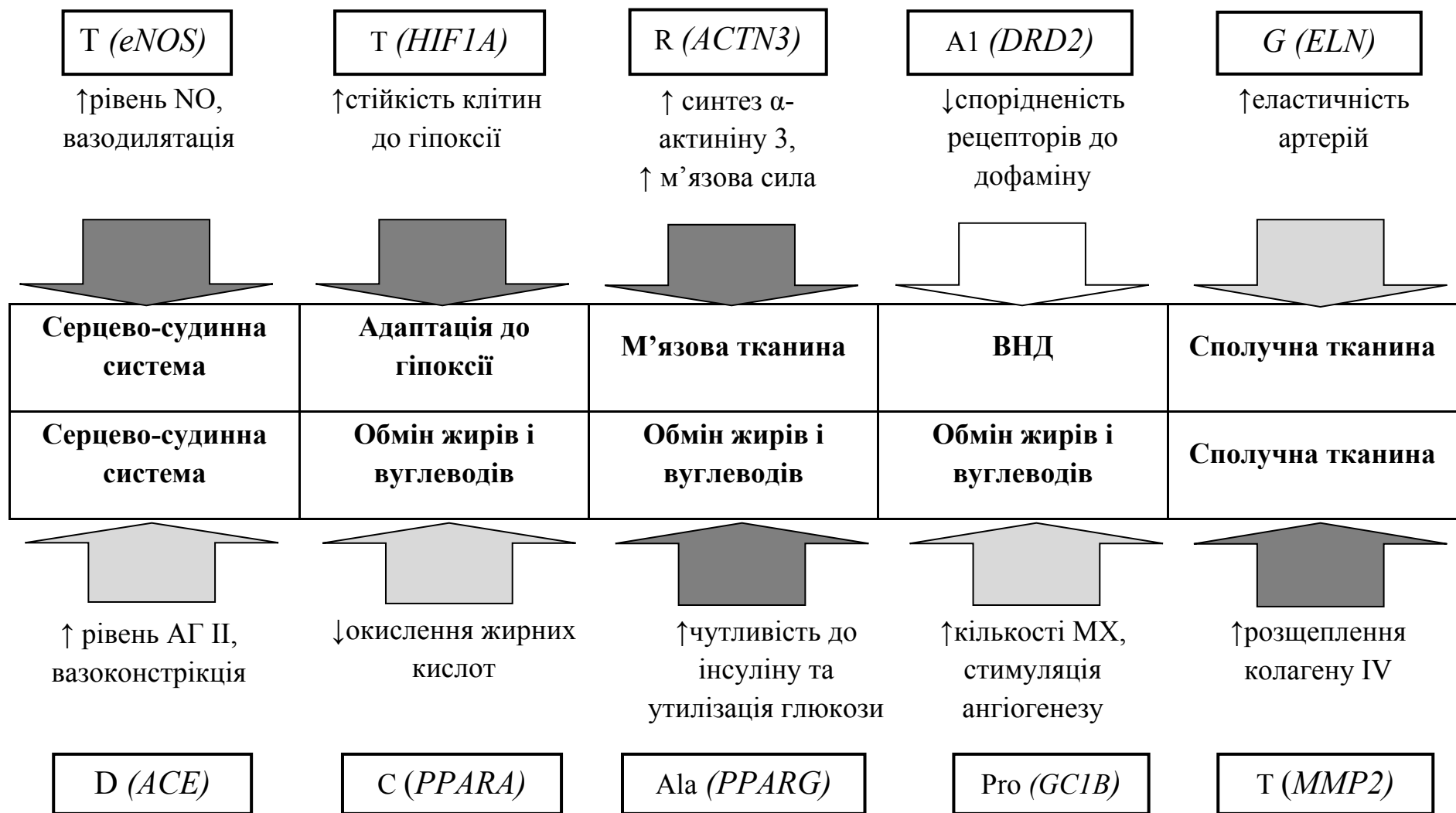


Рис. 18. Функціональний ефект поліморфізмів генів на фізичну працездатність у швидкісно-силових видах спорту, де:

□ низький функціональний ефект

▤ помірний функціональний ефект

■ сильний функціональний ефект

зміни експресії гена *eNOS* при м'язовій діяльності; 6) вперше встановлено, що структурні фактори базового тону судин є генетично детермінованими більшою мірою, ніж міогенні; 7) 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 є підґрунтям здійснення м'язової роботи. Отримання нових знань відносно особливостей індивідуального розвитку фізичних якостей спортсменів на підставі 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 підвищувати 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 упорядкувати роботу тренерів всіх ланок, ефективно здійснювати підготовку спортсменів на всіх етапах багаторічного вдосконалення, що має економічний та соціальний ефект. У дисертації сформовано новий науковий напрям, що передбачає широке розкриття можливостей молекулярно-генетичної діагностики у спорті.

## ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено дані про співвідношення фізіологічних і молекулярно-генетичних детермінант функціональних можливостей у спорті та дослідженню 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 швидко-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 бігу на короткі дистанції – високою частотою Ala-алеля, низькою частотою Pro-алеля (*PPARG*) ( $p_{\chi^2}=0,04$ ) та високою частотою T-алеля  $T^{(-786)} \rightarrow C$  (*eNOS*) ( $p=0,03$ ).

3. Встановлено асоціацію однонуклеотидних поліморфізмів з різними характеристиками аеробних можливостей організму кваліфікованих спортсменів: I/D поліморфізм гена *ACE* асоційований з максимальною аеробною потужністю,  $T^{(-786)} \rightarrow C$  поліморфізм гена *eNOS* – з ефективністю легеневої вентиляції,  $G^{2528} \rightarrow C$  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  $\dot{V}O_2 \max$ .

4. Параметри гемодинаміки спортсменів у стані відносного м'язового спокою найбільшою мірою асоційовані з поліморфізмами генів *HIF1A*, *ACE* та *PPARG*.  $C^{1744} \rightarrow T$  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> $\rightarrow$ 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 білку у 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 *Hif3a* у щурів призводить до зростання у них аеробної витривалості (тривалість плавання у групі тварин із заглушеним геном *Hif3a* більша на 32 % порівняно із щурами, яким вводилися індиферентні РНК), що свідчить про те, що HIF3a гальмує адаптацію організму до гіпоксії навантаження. Заглушення гена *Hif3a* 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  $T^{(-786)} \rightarrow C$  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<sup>582</sup>→Ser поліморфізму гена *HIF-1α*, Pro<sup>12</sup>→Ala поліморфізму гена *PPARG* (прогностична цінність створеної моделі – 65%).

8. Розроблено технологію та 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 (академічне веслування, лижні гонки, швидкісні і швидко-силові види легкої атлетики (стрибки, метання, біг на короткі дистанції) єдиноборства, вітрильний спорт).

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. 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. *(Особистий внесок дисертанта – забір зразків букального епітелію, отримання ДНК, проведення ПЛР. Аналіз, інтерпретацію отриманих результатів та підготовку статті до друку здійснено разом зі співавторами).*
2. Drevytska T. HIF-3α 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. *(Особистим внеском автора є формулювання проблеми, проведення досліджень).*
3. Дроздовська С. Б. T<sup>-786</sup>→C поліморфізм промотора 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.
4. 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. – Вип. №2 (215) – С.43–52. *(Автором проведено визначення поліморфізмів генів спортсменів, обробка та узагальнення результатів).*
5. 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. (*Особистим внеском автора є визначення проблеми, проведення досліджень, математична обробка та узагальнення результатів*).
6. 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. (*Особистим внеском автора є формулювання проблеми, проведення досліджень, обробка та узагальнення результатів*).
  7. Дроздовська С. Б. T<sup>-786</sup>→C поліморфізм промотору 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. (*Особистим внеском автора є формулювання проблеми, проведення досліджень та аналіз результатів*).
  8. 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.
  9. 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. (*Особистим внеском автора є формулювання проблеми, проведення досліджень*).
  10. Дроздовська С. Б. Структурні зміни скелетних м'язів щурів під впливом поєднаного застосування фізичних навантажень та РНК-інтерференції гена фактора, що індукується гіпоксією 3 $\alpha$  (*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. (*Особистим внеском автора є формулювання проблеми, проведення досліджень, обробка та узагальнення результатів*).
  11. Дроздовська С. Б. Асоціація G/C поліморфізму 7-го інтрону гену  $\alpha$  - рецептора, що активує проліферацію пероксисом (*PPARA*) з фізичною діяльністю у спорті /С.Б. Дроздовська // *Вісн. «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології»*. – 2013. – Вип.3 (117). – С. 12–21.
  12. Дроздовська С.Б. Алельний поліморфізм генів рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (*PPAR*) та їх коактиватора (*PPARGC1B*) у спортсменів різних видів спорту / С. Б. Дроздовська, В. Є. Досенко, В. М. Ільїн // *Вісн. Укр. т-ва генетиків і селекціонерів*. – 2013. – Т.11, №2. – С.207–218. (*Автором проведено визначення поліморфізмів генів спортсменів, обробка та узагальнення результатів*).
  13. Дроздовська С. Б. Ультразвукове дослідження серця спортсменів, які спеціалізуються у швидко-силових видах легкої атлетики з різними генотипами за I/D поліморфізмом гену ангіотензинперетворюючого ферменту (*ACE*)/ С. Б. Дроздовська, В. А. Пастухова // *Український морфологічний альманах*. – 2014. – Т.12, №2. – С. 13-16.
  14. 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 / С. Б. Дроздовська // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. – 2014. – 3(68). – С. 71–75.
15. Дроздовська С. Б. Комплексний аналіз поліморфізмів генів ангіотензинперетворюючого ферменту і  $\alpha$ -актиніну 3 при визначенні схильності до розвитку фізичних якостей / С. Б. Дроздовська // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т.4 (116). – С.293 – 299.
  16. Дроздовська С. Б. Експресія гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у тромбоцитах і моноцитах при адаптації до фізичних навантажень/ С. Б. Дроздовська// Вісник Черкаського уні-ту: серія "Біологічні науки". – 2015. – № 2 (335). – С. 34 – 41.
  17. Дроздовська С. Б. Асоціація поліморфізмів генів з особливостями гемодинаміки спортсменів / С. Б. Дроздовська, В. Є. Досенко, О. Л. Євтушенко, О. М. Бакуновський, В. М. Ільїн // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т.3, №120. – №2. – С. 78-83. *(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, інтерпретації отриманих експериментальних даних, формулюванні наукових висновків, підготувала статтю до друку).*
  18. Drozdovska S. B. Dependence of aerobic performance of athletes on polymorphism of genes/S. B. Drozdovska, O. M. Lysenko, V. E. Dosenko, V. N. Ilyin // Central European Journal of Sport Sciences and Medicine. – 2015. – N.1. – P.65-73. *(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, інтерпретації отриманих експериментальних даних, формулюванні наукових висновків, підготувала статтю до друку).*
  19. Drozdovska S. Gene polymorphisms determining physical performance in Ukrainian power- oriented kind of track and field athletics / Svitlana Drozdovska, Vyacheslav Tyrtysnyk // Sporto mokslas. – 2015.– №3. – P. 3-7.*(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, інтерпретації отриманих експериментальних даних, формулюванні наукових висновків, підготувала статтю до друку).*
  20. Дроздовська С. Б. Комплексна молекулярно-генетична діагностика фізичної працездатності у спорті. / С. Б. Дроздовська // Вісн. проблем біології і медицини. – 2015. – №4. – С. 65-70.

#### **Опубліковані праці апробаційного характеру**

1. Дроздовская С. Б. Полиморфизм генов eNOS и ACE у спортсменов адаптированных к воздействию гипоксии нагрузки и гиперкапнии/ С. Б. Дроздовская, В. Н. Ильин, М. М. Филиппов, В. Е. Досенко // Фізіол. журнал. – 2008. – Т.54, №4. – С.66.
2. Дроздовская С. Б. Зависимость адаптации спортсменов к гипоксии нагрузки от полиморфизма гена эндотелиальной no-синтазы / Дроздовская С. Б., Досенко В. Е., Филиппов М. М., Кузьмина Л. М. // Материалы междунар. конгр. «Современный олимпийский спорт и спорт для всех». – Москва, 2008. – С.176-177.

3. Ильин В. Н. Значение C-1306T аллельного полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы (ммп2) у спортсменов скоростно-силовых видов спорта / В. Н. Ильин, С. Б. Дроздовская, В. Е. Досенко // Материалы XIII Междунар. науч. конгр. «Современный Олимпийский спорт и спорт для всех». – Алматы (Казахстан), 2009.— С.180-181.
4. Дроздовская С. Б. Экспрессия гена эндотелиальной NO-синтазы ( eNOS) у спортсменов, занимающихся подводным плаванием в ластах, адаптированных к разным типам физической нагрузки/ С. Б. Дроздовская, В. Е. Досенко, М. М. Филиппов, Л. М. Кузмина // Материалы XIII Международного научного конгресса «Современный Олимпийский спорт и спорт для всех» – Алматы (Казахстан), 2009.– С 159.
5. 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.
6. Ильин В. Н. Ассоциация TAG1 A 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.
7. Філіппов М. М. Залежність реакцій кардіореспіраторної системи на гіпоксію навантаження від T<sup>-786</sup>→C поліморфізму промотора гену *eNOS* / М. М. Філіппов, С. Б. Дроздовська, Л. М. Кузьміна // Фізіол. журнал. – 2010.– Т.56, №2. – С.171.
8. Ильин В. Н. Современные тенденции в развитии молекулярной генетики физической активности / В. Н. Ильин, С. Б. Дроздовская // Матеріали II всеукраїнського з'їзду фахівців із спортивної медицини та лікувальної фізкультури «Людина, спорт і здоров'я». – Київ, 2008. – С.44.
9. Дроздовська С. Б. Вплив поліморфізмів генів на показники гемодинаміки у спортсменів, які займаються академічним веслуванням / С. Б. Дроздовська, О. Л. Євтушенко, О. М. Бакуновський, В. Е. Мусевич, В. М. Ільїн // Матеріали XIV міжнародного конгресу «Олімпійський спорт, спорт і для всіх». – Київ, 2010. – С. 332.
10. Дроздовська С. Б. Залежність композиційного складу тіла в осіб, які займаються оздоровчим фітнесом від поліморфізму гену  $\gamma$ -рецептора, що активує проліферацію пероксисом, та гена ангіотензинперетворюючого ферменту / С. Б. Дроздовська, Л. О. Тайболіна, О. А. Боровик, Д. Смага // Матеріали XIV міжнародного конгресу «Олімпійський спорт, спорт і для всіх». – Київ, 2010. – С. 333.
11. Дроздовська С. Б. Молекулярно-генетические маркеры отбора в скоростно-силовые виды лёгкой атлетики / С. Б. Дроздовська, В. И. Бобровник, В. Н. Ильин, Е.В. Криворученко // Матеріали XIV міжнар. конгр. «Олімпійський спорт, спорт і для всіх». – Київ, 2010. – С. 341.



12. Кузьмина Л. М. Ассоциация полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента и эндотелиальной NO-синтазы с возможностями кардиореспираторной системы / Л. М. Кузьмина, М. М. Филиппов, С. Б. Дроздовська // Матеріали XIV міжнар. конгр. «Олімпійський спорт, спорт і для всіх». – Київ, 2010. – С. 351.
13. Дроздовская С. Б. Использование генетических маркеров для определения предрасположенности к занятиям различными видами спорта / С. Б. Дроздовская, В. Н. Ильин, В. Е. Досенко // Журнал акад. мед. наук України. – 2010. – Т.16, додаток – С.68–69.
14. Ильин В. Н. Перспективы и проблемы применения молекулярной генетики в спорте / В. Н. Ильин, С. Б. Дроздовская // Журнал акад. мед. наук України. – 2010. – Т.16, додаток – С.65–67.
15. Drozdovska S. siRNA-induced silencing of hypoxia-inducible factor 3 $\alpha$  (HIF3 $\alpha$ ) increase of exercise endurance in rats / S. Drozdovska, B. Gavenauskas, T. Drevitska, V. Dosenko // Book of abstracts of the 16<sup>th</sup> annual congress of the European College of Sport Science – Liverpool (United Kingdom), 2011. – p.140.
16. Древицкая Т. И. Система транскрипционного фактора HIF при адаптации к гипоксии различного генеза/ Т. И. Древицкая, Б. Л. Гавенаускас, С. Б. Дроздовская, В. Е. Досенко, Маньковская И. Н. // Научные труды III съезда физиологов СНГ. – 2011. – Ялта.– С. 134.
17. Drozdovska S. Dependence of cardio-respiratory system adaptation reactions of athletes to endurance training on complex of gene polymorphisms. / S. Drozdovska, O. Lysenko, V. Dosenko, V. Ilyin // 17th annual congress of the ECSS «Sport Science in the heart of Europe». – 2012. – Bruges, Belgium. – p. 537.
18. Drozdovska S. Differentiated approach to development of physical activity programs for women based on the *PPARG* and *ACE* genes polymorphisms/S.Drozdovska, E.Andrieieva, O.Borovik // 17th annual congress of the ECSS «Sport Science in the heart of Europe». – 2012. – Bruges, Belgium. – p. 626.
19. Дроздовская С. Б. Влияние полиморфизмов генов на аэробную продуктивность в академической гребле/ С. Б. Дроздовская, Е. Н. Лысенко, В. Н. Ильин // Журнал Національної академії медичних наук України. – К.: 2012. – Т.18, додаток.– С.47-48.
20. Боровик О. А. Дифференцированный подход к физкультурно-оздоровительным занятиям женщин с учетом полиморфизмов генов / О. А. Боровик, С. Б. Дроздовская // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2012. – Т.18, додаток.– С.23-24.
21. Евтушенко А. Л. Изменения центральной гемодинамики у лиц адаптированных к гипоксии нагрузки под действием дротаверина / А.Л. Евтушенко, А.Н. Бакуновский, С.Б. Дроздовская // Фізіологічний журнал – К.: 2012. – Т.58, 4. – С.60.
22. Дроздовская С. Б. Моделирование наследственной предрасположенности к разным видам спорта на основе комплексного анализа полиморфизмов генов/ С. Б. Дроздовская // VII Всероссийская с международным участием школа-

- конференция по физиологии мышц и мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем».— Москва. — 2013. — С.98.
23. Drozdovska S. Analysis of *ACE*, *ACTN3*, *ENOS*, *PPARG*, *PPARA*, *HIF1A*, *PPARGC1B* gene polymorphisms for determination of a genetic predisposition to a variety of sports / S. Drozdovska, V. Dosenko, D. Stroy, V. Ilyin // 18th annual congress of the ECSS. — 2013. — Barcelona, Spain. — p.782.
  24. Дроздовська С. Б. Експресія гена *ENOS* при адаптації до фізичних навантажень /С. Б. Дроздовська, М. І. Калинський, В. М. Ільїн, В. Є.Досенко // Фізіологічний журнал. — 2014. — Т.60, №3 — С. 166.
  25. Drozdovska S. eNOS gene expression and physical performance / S. Drozdovska, Dosenko, V. Ilyin // 19th annual congress of the ECSS«Sport science around the canal». — 2014. — Amsterdam.— P.84.
  26. Drozdovska S. The association of genes polymorphisms with athletes hemodynamics indices / S. Drozdovska, A. Yevtushenko, A. Bakunovskiy, V. Iyin // 8<sup>th</sup> Conference of Baltic Society of Sport Science «Sport science for sports practice and teacher`straining”.— 2015.— Vilnius (Lithuania). — P.97-98.

#### **Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

1. Ильин В. Н. Проблемы и перспективы развития молекулярной генетики физической активности / В. Н. Ильин, С. Б. Дроздовская // Спортивная медицина — 2007. — № 2. — С. 10–19. (*Особистий внесок автора полягає у визначенні проблеми та систематизації наукових даних*).
2. 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. (*Автором проведено визначення поліморфізмів генів спортсменів, обробка та узагальнення результатів*).
3. Дроздовська С. Б. Поліморфізм генів, що визначають результативність виступів легкоатлетів — стрибунів / С. Б. Дроздовська // Молода спортивна наука України. — 2009. — Т.3. — С.60–66.
4. 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. (*Особистим внеском автора є аналіз і теоретичне узагальнення матеріалу*).
5. 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 — Москва, 2011. — С.151-155. (*Автором проведено визначення поліморфізмів генів спортсменів, обробка та узагальнення результатів*).
6. Дроздовская С. Б. Влияние полиморфизмов генов на аэробную продуктивность в спорте / С. Б. Дроздовская, Е. Н. Лысенко, В. Е. Досенко, В. Н. Ильин //I Международная школа — конференция молодых ученых «Спорт: медицина, генетика, физиология, биохимия, педагогика, психология и социология» — 2011.

- С.42–52. *(Автором виконано визначення проблеми, детекція поліморфізмів генів спортсменів, обробка аналіз та узагальнення результатів).*
7. Дроздовська С. Б. Залежність адаптаційних реакцій кардіореспіраторної системи спортсменів на фізичні навантаження від поліморфізмів генів ACE, eNOS, PPARA/ С. Б. Дроздовська // Науковий часопис Національного педагогічного університету ім. М.П. Драгоманова – Серія 15, (наук.-пед. проблеми фізичної культури (фізична культура і спорт)). – К., 2011. – Вип. 13 – С.156–161.
  8. 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. *(Автором виконано формулювання теми, визначення поліморфізмів генів спортсменів, обробка та узагальнення результатів).*
  9. Дроздовська С. Б. Проблеми та передумови створення системи молекулярно-генетичної діагностики аеробної працездатності в спорті / С. Дроздовська. // Молода спортивна наука України. – 2011 – Вип. 15 – Т.3. – С.113–119.
  10. Дроздовская С. Б. О возможности применения молекулярно-генетических методов в рекреации / С. Б. Дроздовская, Е. В. Андреева, О. А. Боровик // Спортивная медицина. – К., 2012. – №1. – 102 – 109. *(Особистий внесок автора полягає у визначенні проблеми та систематизації наукових даних).*
  11. Дроздовская С. Б. Полиморфизм гена  $\gamma$  – 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. / за ред. С.С. Єрмакова. – Х., 2012. – №4. – С. 52-57. *(Автором проведено визначення поліморфізмів генів спортсменів, обробка та узагальнення результатів).*
  12. Дроздовська С. Залежність аеробної працездатності спортсменів від поліморфізмів генів / С. Дроздовська // Молода спортивна наука України. – Львів, 2012. — Т.1.– С. 69–74.
  13. Дроздовська С. Б. Залежність особливостей ВНД спортсменів від поліморфізмів генів/ В. М. Ільїн, С. Б. Дроздовська // Вісн. Черніг. нац. пед. ун-ту ім. Т.Г. Шевченка. – Т. IV. – Вип. 98. – Чернігів: ЧНПУ. – 2012. – С.77–81.
  14. Дроздовська С. Б. I/D поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) при визначенні схильності спортсменів до занять різними видами спорту/ С. Б. Дроздовська // Спортивная медицина. – 2012.– №2. – С.31–38.
  15. 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. *(Особистим внеском автора є формулювання проблеми, проведення досліджень, узагальнення результатів).*

16. Дроздовська С. Б. Поліморфізми генів, що сприяють високій спортивній працездатності у лижних гонках / С. Дроздовська // Теорія і методика фізичного виховання і спорту – 2012. – №3. – С. 83–85.
17. 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. – 91–95.
18. Дроздовська С. Б. Комплексний аналіз поліморфізмів генів при визначенні спадкової схильності до різних видів спорту / С.Б. Дроздовська // Молода спортивна наука України. – Львів, 2013. – Т.3. – С. 106–110.
19. 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.
20. Боровик О. А. Диференційований підхід в процесі фізкультурно – оздоровчих занять у жінок з урахуванням спадкових чинників/ О. А. Боровик, С. Б. Дроздовська // Теорія і методика фізичного виховання і спорту. – 2013. – №3. – 59–63.*(Особистим внеском автора є аналіз і теоретичне узагальнення матеріалу).*
21. Дроздовська С. Б. Поліморфізми генів, що сприяють високій фізичній працездатності у швидко-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. *(Автором проведено визначення поліморфізмів генів спортсменів, обробка та узагальнення результатів).*
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.*(Особистий внесок автора полягає у визначенні проблеми та систематизації наукових даних).*
23. Ільїн В. М. Основи молекулярної генетики м'язової діяльності / В. М. Ільїн, С. Б. Дроздовська, В. С. Лизогуб, О. П. Безкопильний.– К.: Олімп. л-ра, 2013. – 112 с.

## АНОТАЦІЯ

**Дроздовська С. Б. Фізіологічні та молекулярно-генетичні фактори фізичної працездатності у спорті. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.0013 – фізіологія людини і тварин. – Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, 2016.

Робота присвячена вивченню генетично обумовлених особливостей фізичної працездатності у спорті. Дослідження функціональних показників організму спортсменів з різними генотипами та рівня експресії генів у різних умовах показало, що поліморфізми генів, викликаючи кількісні та якісні зміни білків, зміни або втрату їх функціональної активності, обумовлюють індивідуальні відмінності у проявах фізичної працездатності та є прогностичними маркерами схильності до її розвитку. Визначено перелік генів, продукти яких впливають на процеси адаптації до напруженої м'язової діяльності і можуть слугувати

молекулярно-генетичними маркерами розвитку як фізичних якостей зокрема, так і фізичної працездатності в цілому. Вперше було встановлено особливості генотипів спортсменів різних видів спорту. Автором запропоновано алгоритм визначення спадкової схильності до прояву високої фізичної працездатності у різних видах спорту.

**Ключові слова:** фізична працездатність, поліморфізм генів, експресія генів, молекулярно-генетичні маркери, спорт, спортивний відбір.

### АННОТАЦИЯ

**Дроздовская С.Б. Физиологические и молекулярно-генетические факторы физической работоспособности в спорте. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени доктора биологических наук по специальности 03.0013 – физиология человека и животных. – Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, 2016.

В работе изучено генетически обусловленные особенности физической работоспособности в спорте. Исследование функциональных показателей организма спортсменов с разными генотипами и уровня экспрессии их генов в различных условиях показало, что полиморфизмы, вызывая количественные и качественные изменения белков, изменения или потерю их функциональной активности, обуславливают индивидуальные отличия в физической работоспособности и являются прогностическими маркерами предрасположенности к проявлению её высокого уровня. В работе определен перечень генов, продукты которых, влияют на процессы адаптации к напряженной мышечной деятельности и могут выступать в качестве молекулярно-генетических маркеров как развития физических качеств, так и физической работоспособности в целом. Автором были установлены особенности генотипов спортсменов разных видов спорта и предложен алгоритм определения наследственной предрасположенности к проявлению высокой физической работоспособности в разных видах спорта.

**Ключевые слова:** физическая работоспособность, полиморфизм генов, экспрессия генов, молекулярно-генетические маркеры, спорт, спортивный отбор.

### ANNOTATION

**Drozdovska S.B. The physiological and molecular-genetic factors of physical performance in sport.– With the rights of manuscript.**

Thesis for doctor of science degree by speciality 03.00.13 – human and animal physiology. – Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Science of Ukraine, Kyiv, 2016.

The study of molecular mechanisms and patterns of adaptation to physical activity is the basis of enhancing physical performance and the actual problem of physiology and sports medicine. Physical performance in the sport is provided of wide range of phenotypic traits and depends on the effective combination of hereditary and environmental factors. Genetics has a great influence over components of the athletic performance such as strength, power, endurance, muscle fibre size and composition, flexibility, neuromuscular coordination, temperament and other phenotypes. Despite a

relatively high heritability of athlete status, the search for genetic variants contributing to predisposition to success in certain types of sport has been a challenging task. Despite the great interest of scientists to this problem, a comprehensive approach to the use of molecular genetic markers in determining predisposition to high sports performance is not used. The aim was to create an algorithm for molecular genetic diagnostics of physical performance in sport by determining molecular genetic markers.

The study involved 610 people, including 284 athletes of different sports and 326 persons without any competitive sport experience. Athletes Group was divided into three subgroups: I – endurance-oriented athletes ( $n = 110$ ), II - speed / power-oriented athletes ( $n = 110$ ), III – athletes engaged in sports with combined endurance and strength/speed ( $n = 65$ ). Determination of physical performance was measured by maximum level of oxygen consumption ( $VO_2\max$ ) and capacity of loading ( $W_{\max}$ ) under test loads with incremental endurance, as well as intensity of loading at the level of anaerobic threshold ( $W_{Thr}$ ). Treadmill «LE-200» (Germany) and rowing ergometer Concept – II (USA) were used for loading.

Genomic DNA was isolated from oral epithelial cells. The  $T^{-786} \rightarrow C$  polymorphism of the promoter of *eNOS* gene as well as I/D polymorphism of *ACE* gene, Pro/Ala polymorphism of *PPARG* gene, G/C polymorphism of *PPARA* gene, Pro582Ser polymorphism (C/T) of *HIF1 $\alpha$*  gene, and Ala203Pro polymorphism of *PPARGC1B* gene  $G^{894} \rightarrow T$  polymorphism 7th exon (*eNOS*),  $G^{1355} \rightarrow A$  (Gly422  $\rightarrow$  Ser) polymorphism (*ELN*),  $C \rightarrow T^{-1306}$  polymorphism promoter (*MMR2*), A/A2 polymorphism (*DRD2*), R/X polymorphism (*ACTN3*) were identified using the method of polymerase chain reaction (PCR), with a subsequent analysis of the restriction length fragments.

Analysis of the distribution frequency of genotypes and alleles of studied polymorphisms in groups of athletes and the control group suggests that the  $C^{1744} \rightarrow T$  gene polymorphism *HIF1A*,  $T^{-786} \rightarrow C$  polymorphism of *eNOS* gene promoter and Pro12  $\rightarrow$  Ala *PPARG* gene polymorphism associated with the status of an athlete, reflecting the level of physical efficiency. The analysis of the obtained results has shown both single and combined effect of the gene polymorphisms on the aerobic capacity. I/D polymorphism of the *ACE* gene is associated with maximal aerobic power ( $p = 0,029$ ), T/C polymorphism of *eNOS* gene associated with lung ventilation efficiency for utilization of  $O_2$  from the air ( $p = 0.04$ ); G/C polymorphism gene *PPARA* associated with physical performance at the threshold of anaerobic metabolism ( $p = 0,009$ ). Results showed that there is dependence between the amount the maximum volume of consumed oxygen ( $VO_2\max$ ) from the set of gene polymorphisms. Cumulative impact of these polymorphisms in the combination with the individual parameters (gender; qualification; kind of sport) stipulates 71% of dispersion of  $VO_2\max$  value.

Based on the study of functional performance of athletes with different genotypes and the level of expression of genes in different conditions, it was found that polymorphisms causing quantitative and qualitative changes of proteins, changes or loss of their functional activity, cause individual differences in physical performance and can be prognostic markers of susceptibility to the manifestation of its high level. The algorithm of molecular genetic diagnostics determining hereditary predisposition to high physical performance in different sports, based on the analysis of polymorphisms of genes was created. Stages of determination, evaluation criteria, scoring system evaluation

assessed value of each of polymorphisms in determining genetic predisposition to 7 selected sports were established (rowing, skiing, jumping, throwing, sprint, martial arts, sailing).

**Key words:** physical performance, gene polymorphism, gene expression, molecular-genetic markers, sport, sport selection