

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К УПОТРЕБЛЕНИЮ
КОФЕИН-СОДЕРЖАЩИХ ПРОДУКТОВ СПОРТСМЕНАМИ**

**MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF A PERSONALIZED APPROACH
TO THE CONSUMPTION OF CAFFEINE-CONTAINING PRODUCTS BY ATHLETES**

И. В. Акушко¹, П. М. Морозик^{1,2}, М. Д. Амелянович², И. И. Саванович³

I. Akushko¹, P. Marozik^{1,2}, M. Ameliyanovich², I. Savanovich³

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь;

²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь;

³Белорусский государственный медицинский университет, БГМУ, г. Минск, Республика Беларусь
akushkoirina29@gmail.com

¹*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Belarus;*

²*Institute of Genetics and Cytology of the NAS Belarus, Minsk, Republic of Belarus;*

³*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Употребление кофеина широко распространено в спорте, показано его влияние на физическую работоспособность, продемонстрирован эргогенный эффект, известный уже более 100 лет. В ряде исследований показаны индивидуальные различия в работоспособности после приема кофеина у различных лиц и в различных видах спорта. Эти межиндивидуальные различия в реакции на кофеин могут быть объяснены полиморфными вариантами генов, вовлеченных в метаболизм кофеина. В настоящей работе изучена ассоциация вариантов генов, вовлеченных в метаболизм кофеина, с работоспособностью спортсменов циклических и игровых видов спорта. Установлены 4 информативных маркера, ассоциированных с метаболизмом кофеина.

Caffeine use is widespread in sports, its influence on physical performance and its ergogenic effect has been demonstrated for more than 100 years. A number of studies have shown individual differences in performance after caffeine intake in different individuals and in different sports. These interindividual differences in response to caffeine may be explained by polymorphic variants in genes involved in caffeine metabolism. In this work, we studied the association of gene variants involved in caffeine metabolism with the performance of athletes in cyclic and team sports. Four informative markers associated with caffeine metabolism have been established.

Ключевые слова: медицина, спорт, генетика.

Keywords: medicine, sports, genetics.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-357-360>

В настоящее время в мире активно развивается направление по персонализации спортивного питания, поскольку данный подход позволяет существенно повысить индивидуальные спортивные возможности. Генетические особенности человека влияют на всасывание нутриентов, их метаболизм, усвоение и выведение. Употребление кофеина широко распространено в спорте, и убедительная доказательная база демонстрирует его эргогенный эффект, который известен уже более 100 лет. Положительные эффекты кофеина хорошо воспроизводятся как в упражнениях на выносливость, так и в упражнениях с повторяющимися усилиями высокой интенсивности. Международное общество спортивного питания рекомендует принимать 3–6 мг/кг кофеина примерно за 60 минут до тренировки.

Согласно литературным данным, основное влияние на скорость метаболизма кофеина в организме человека оказывает белок CYP1A2, кодируемый соответствующим геном. В зависимости от статуса тех или иных генетических вариантов возможно прогнозировать время максимального эффекта кофеина у конкретного спортсмена [1].

Кофеин является психостимулятором, который обладает сосудосуживающими свойствами. Передозировка кофеина может привести к чрезмерной стимуляции центральной нервной системы и спровоцировать повышенную возбудимость, раздражительность, бессонницу, нарушения сердечного ритма. Восприимчивость и скорость метаболизма кофеина у людей разная и зависит, в том числе, от генетических факторов. Кофеин, попадая в организм, подвергается трансформации в печени, и его концентрация в крови зависит от активности печеночных ферментов [2].

Ген фермента цитохрома P450 (*CYP1A2*) отвечает за синтез фермента CYP1A2, представителя суперсемейства цитохрома P450. Разные варианты фермента цитохром CYP1A2, определяемые полиморфизмом (вариацией)

гена *CYP1A2*, обладают разной активностью и метаболизм кофеина происходит с большей или меньшей скоростью. У людей с низкой активностью фермента *CYP1A2*, то есть медленным метаболизмом, кофеин действует сильнее и длительнее, что увеличивает вероятность наступления побочных эффектов. У людей с высокой активностью фермента *CYP1A2* действие кофеина непродолжительно, что позволяет употребить большее количество напитков/продуктов, содержащих кофеин, без ущерба для здоровья.

Ген рецептора ароматических углеводов *AHR* контролирует, сколько фермента цитохром *CYP1A2* и цитохром *CYP1A1* будет произведено в организме. Ген *AHR* вместе с геном *CYP1A2* определяют количество кофеина, циркулирующего в крови, и время его воздействия на организм. Если превращение кофеина происходит быстро, кофеин не задерживается так долго, чтобы значительно повлиять на центры мозга, поэтому индивиду можно употреблять больше продуктов, содержащих кофеин. Но если организм вырабатывает небольшое количество фермента, кофеин будет дольше находиться в организме и может вызвать неблагоприятные побочные эффекты.

Ген рецептора аденозина *ADORA2A* кодирует связанный с G-белком рецептор аденозина с эндогенным лигандом, которым является аденозин. *ADORA2A* вовлечен в несколько патофизиологических процессов, включая нейрогенез, метаболизм кофеина и синаптическую пластичность в глутаматергических синапсах [3] и ассоциирован со стимулирующим действием кофеина, а также побочными эффектами от употребления кофе. Кофеин также способен связываться с рецептором аденозина подтипа A2a и действовать как стимулятор центральной нервной системы, увеличивая время реакции. В результате кофеин может воздействовать не только на активность мозга и центры вознаграждения, но и вызывать побочные эффекты, такие как беспокойство, бессонница и расстройство пищеварения [4].

Цель работы – изучить ассоциацию вариантов генов, вовлеченных в метаболизм кофеина, с работоспособностью спортсменов циклических и игровых видов спорта.

Материалы и методы. Всего в исследование было включено 104 представителя циклических и игровых видов спорта. Геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью стандартной фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование осуществляли с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с зондами TaqMan (Thermo Scientific, США) на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Полный объем реакции в пробирках для ПЦР составлял 10 мкл, включая 5 мкл iTaq Universal Probes Supermix (BioRad), 3,75 мкл воды milliQ, 0,25 мкл × 40 TaqMan SNP Genotyping Assay, 1 мкл геномной ДНК (15 нг). Реакцию проводили с начальной денатурацией при 95 °C в течение 10 мин, затем 40 циклов денатурации при 95 °C в течение 15 с, отжига и синтеза при 60 °C в течение 30 с. Во время каждой постановки ПЦР применяли положительный и отрицательный контроли, в целях контроля качества некоторые образцы, отобранные в случайном порядке, генотипировали повторно. Генотипирование осуществлялось по полиморфным локусам гена фермента цитохрома P450 (*CYP1A2* rs2472297 и rs762551), гена рецептора ароматических углеводов (*AHR* rs4410790) и гена рецептора аденозина (*ADORA2A* rs571876). Во время каждой постановки ПЦР применяли положительный и отрицательный контроли, в целях контроля качества некоторые образцы, отобранные в случайном порядке, генотипировали повторно. Вся статистическая обработка результатов и построение графиков осуществлялись с использованием языка программирования R (<http://r-project.org>). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Генотипирование осуществлялось по четырем локусам: ген фермента цитохрома P450 (*CYP1A2*, варианты rs762551, rs2472297), ген рецептора ароматических углеводов (*AHR*, вариант rs4410790) и ген рецептора аденозина (*ADORA2A*, вариант rs571876). Генотипирование по двум дополнительным маркерам rs762551 и rs571876, участвующим в метаболизме кофеина, позволило более эффективно определить генетическую предрасположенность к эффективности его усвоения. Анализ геномной сети четырех генов позволил выявить наиболее тесную связь между генами, кодирующими фермент цитохром P450: *CYP1A1* и *CYP1A2*.

В ходе исследований осуществлялось тестирование спортсменов в 2 этапа: на первом измерялась работоспособность в исходном состоянии и после нагрузки, а на втором – в исходном состоянии, после нагрузки и после нагрузки и употребления кофеина. Результаты анализа ассоциации полиморфных вариантов генов, вовлеченных в метаболизм кофеина, с показателями среднего значения времени реакции после нагрузки не позволили установить статистически значимой ассоциации.

Однако по результатам тестирования после нагрузки с кофеином выявлена ассоциация полиморфного варианта гена *ADORA2A* rs571876 с показателями среднего значения времени реакции (таблица 1).

Таблица 1

Анализ ассоциации полиморфных вариантов с ответом на нагрузку и кофеин (данные представлены в виде изменения разницы показателя среднего значения времени реакции, мс, относительно референсного генотипа)

Ген, вариант	Состояние после нагрузки		Состояние после нагрузки с кофеином	
	Изменение показателя среднего значения времени реакции, мс	P	Изменение показателя среднего значения времени реакции, мс	P
<i>CYP1A1</i> rs2472297	A/A, $\beta=-4,5$ (-21,2...12,2)	0,86	A/A, $\beta=1,6$ (-15,3...18,5)	0,78
<i>CYP1A2</i> rs762551	T/T, $\beta=11,7$ (-15,1...38,5)	0,7	T/T, $\beta=-5,6$ (-34,6...23,5)	0,37
<i>AHR</i> rs4410790	G/G, $\beta=5,9$ (-14,0...25,8)	0,38	G/G, $\beta=23,6$ (2,4...44,8)	0,11
<i>ADORA2A</i> rs571876	T/T, $\beta=-13,3$ (-30,9...4,3)	0,26	T/T, $\beta=-25,3$ (-47,4...-3,2)	0,022

Так, у носителей генотипа Т/Т показатель среднего значения времени реакции статистически значимо ниже по сравнению с носителями референсного генотипа С/С (разница составила -25,3, 95% ДИ -47,4...-3,2, $P=0,022$). Ранее в исследованиях было показано, что носители генотипа Т/Т являются «высоко реагирующими на кофеин», в то время как носители генотипов и С/С и С/Т – «низко реагирующими на кофеин».

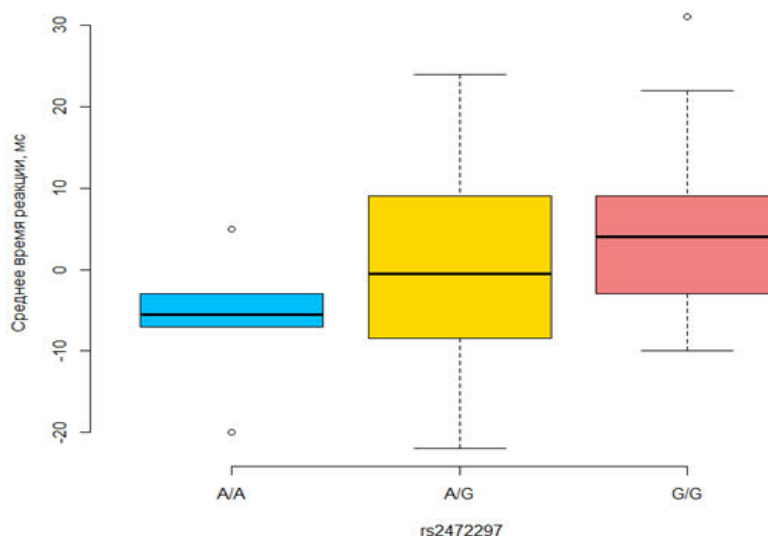
Анализ различий между показателями разницы среднего значения времени реакции, измеренных после нагрузки по сравнению с исходным состоянием, также позволил выявить ряд ассоциаций генетических локусов с показателями работоспособности. В то же время, среди носителей генотипа А/А по локусу rs2472297 и генотипа Т/Т – по rs762551 гена *CYP1A2* после нагрузки с кофеином выявлена статистически достоверная ассоциация с показателями работоспособности.

Таблица 2

Анализ ассоциации полиморфных вариантов с ответом на нагрузку и кофеин (данные представлены в виде изменения разницы показателя среднего значения времени реакции, мс, относительно референсного генотипа)

Ген, вариант	Состояние после нагрузки	P	Состояние после нагрузки с кофеином	P
<i>CYP1A2</i> rs2472297	A/A, $\beta=4,9$ (-11,9...21,8)	0,69	A/A, $\beta=-12,7$ (-24,3...-1,1)	0,03
<i>CYP1A2</i> rs762551	T/T, $\beta=-3,8$ (-17,5...9,8)	0,21	T/T, $\beta=-28,7$ (-55,8...-1,7)	0,03
<i>AHR</i> rs4410790	G/G, $\beta=-3,5$ (-23,1...16,0)	0,89	G/G, $\beta=17,7$ (-0,2...35,6)	0,089
<i>ADORA2A</i> rs5751876	T/T, $\beta=0,5$ (-17,9...19,0)	0,85	T/T, $\beta=-4,5$ (-24,8...15,8)	0,81

Отдельно стоит отметить, что для локусов гена *CYP1A2* выявлена ген дозовая зависимость, характерная для классической модели наследования: для одного гомозиготного генотипа максимальный показатель работоспособности, для другого – минимальный, для гетерозиготного – промежуточный (рис. 1).



*Рисунок – Распределение показателей среднего значения времени реакции на 2 этапе после нагрузки и употребления кофеина в зависимости от генотипа по локусу *CYP1A1* rs2472297*

Также были выявлены ряд аллельных комбинаций (гаплотипов) по всем четырем исследуемым генам, статистически значимо ассоциированным с показателями среднего значения времени реакции. Анализ аллельных комбинаций позволяет более эффективно интерпретировать результаты генотипирования.

Таким образом, по результатам проведенного анализа ассоциации полиморфных вариантов генов с показателями времени реакции после употребления кофеина выявлено 4 информативных локуса:

- Ген фермента цитохрома P450 *CYP1A2* (rs762551). Полиморфный вариант rs762551 приводит к увеличению ферментной активности и ускоренному метаболизму кофеина. Генотипы Т/Т и G/T – быстрый метаболизм кофеина, G/G – медленный метаболизм кофеина.
- Ген фермента цитохрома P450 *CYP1A2* (rs2472297). Генотипы Т/Т и С/Т – быстрый метаболизм кофеина, С/С – медленный метаболизм кофеина.
- Ген рецептора ароматических углеводов *AHR* (rs4410790). Генотипы G/G – быстрый метаболизм кофеина, А/А и G/A – медленный метаболизм кофеина.

Ген рецептора аденозина ADORA2A (rs575187). Генотипы C/C и C/T – низкая чувствительность к кофеину, низкая вероятность испытывать тревогу, T/T – высокая чувствительность к кофеину, высокая вероятность тревоги и беспокойства после употребления кофеина.

Проведенная оценка эффективности метаболизма кофеина и индивидуальной чувствительности к нему позволяет сделать заключение о генетическом профиле спортсмена – связь со скоростью метаболизма кофеина и чувствительностью к нему. По результатам тестирования у 66 спортсменов выявлен быстрый, у 23 – средний, у 15 – метаболизм кофеина. У 23 спортсменов была также выявлена повышенная чувствительность к кофеину (носители гомозиготного генотипа T/T по локусу rs575187 гена ADORA2A), что может способствовать побочным эффектам, таким как беспокойство, бессонница, учащенное сердцебиение и расстройство пищеварения.

Внедрение разработанной методики в практику подготовки спортсменов позволит повысить их работоспособность и результативность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности питания юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта / С. Г. Макарова, Т. Р. [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, №3. – С.332–340.
2. Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance / Nanci S. Guest, Justine Horne, Shelley M. Vanderhout, Ahmed E.-Sohemy // Front. Nutr. – 2019. – DOI:10.3389/fnut.2019.00008.
3. Сорокина Е.Ю., Кешабянц Э.Э., Денисова Н.Н. Изучение ассоциации полиморфизма генов со спортивной успешностью и риском развития алиментарно-зависимых заболеваний у спортсменов, представляющих циклические виды спорта. – Спортивная медицина: наука и практика. – 2019. – 9(3). – С.41-48. – DOI:10.17238/ISSN2223-2524.2019.3.41.
4. Malsagova, K.A. Sports Nutrition: Diets, Selection Factors, Recommendations /K.A.Malsagova [et.al] // J. Nutrients. – 2021. – Vol. 13. – P.3771. – DOI: 10.3390/nu13113771.

АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ НА ЭФФЕКТЫ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

ANALYSIS OF THE GENETIC INFLUENCE ON THE EFFECTS OF ANTIRESORPTIVE THERAPY FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Я. П. Сабынич¹, П. М. Морозик^{1,2}

Y. Sabynich¹, P. Marozik^{1,2}

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь;

²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь;
sabynicjanka@gmail.com

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Belarus;

²Institute of Genetics and Cytology of the NAS Belarus, Minsk, Republic of Belarus;

Проанализировано общее распределение частот для всех выявленных аллельных комбинаций по полиморфным вариантам генов *ESR1*, *PTH* и *SOST* между группами исследуемых. В результате было обнаружено статистически значимое различие в общем распределении аллельных комбинаций между группами, что указывает на связь между устойчивостью или чувствительностью пациентов к антирезорбентам с проанализированными полиморфными вариантами генов.

The general frequency distribution for all identified allele combinations according to polymorphic variants of the *ESR1*, *PTH* and *SOST* genes between the study groups was analyzed. As a result, a statistically significant difference was found in the overall distribution of allelic combinations between the groups, indicating a link between the resistance or sensitivity of patients to antiresorbents with the analyzed polymorphic gene variants.

Ключевые слова: остеопороз, фармакогенетика, бисфосфонаты, антирезорбтивная терапия, генетическая предрасположенность.

Keywords: osteoporosis, pharmacogenetics, bisphosphonates, antiresorptive therapy, genetic predisposition.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-360-363>