

**ГЕНЕТИКА СПОРТА: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА***Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь,*

**Моссе Irma Борисовна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией генетики человека Института генетики НАН Беларуси.

*e-mail: i.mosse@igc.bas-net.by*

Область научных интересов – радиационная генетика, генетика человека.

**Введение**

Известно, что успех в любой деятельности человека, в том числе и спортивной, на 75–80% зависит от его генотипа, и лишь 15–20 % успеха дают воспитание, обучение, тренировки и все другие средовые факторы.

Реакция организма на физическую нагрузку имеет особое значение для организации тренировочного процесса и соревновательной практики спортсменов высокой квалификации. Установлены наследственные факторы, обеспечивающие быстрые и адекватные ответы на физическую нагрузку.

Спорт высших достижений направлен, в первую очередь, на получение высоких результатов, рост спортивного мастерства в конкретном виде спорта. Однако, результаты, которые показывают спортсмены в спорте, уже не увеличиваются из года в год по экспоненте, поскольку достигнуты пределы тренируемости и, вероятно, физических и функциональных возможностей. Эти пределы заложены в генетических структурах человека.

Теперь для достижения спортивных результатов мирового значения требуется еще и спортивная одаренность, а для достижения мировых рекордов – спортивная гениальность. Но гении рождаются не часто. Как же улучшить спортивные способности человека?

В феврале 2004 года, незадолго до Афинской Олимпиады, директор ВАДА Ричард Паунд в интервью газете «Таймс» заявил: «Не думаю, что мы столкнемся с генетическим допингом в Афинах, и очень сомневаюсь насчет Олимпиады в Пекине в 2008 году. Но в 2012-м это будет вполне возможно» [1].

В СМИ появились такие заметки:

«Кто будет выступать на олимпиадах будущего? В ближайшие годы – спортсмены, отобранные еще в детстве по генетическим паспортам. Через несколько олимпиад – чемпионы, подправленные с помощью генотерапии. Мутанты, выведенные с помощью генной инженерии? Вполне вероятно: «чемпионы из пробирки».

Появились идеи клонирования выдающихся спортсменов.

Сегодня зарубежные генетики заявляют, что будущее за генетически модифицированными спортсменами!

И вот такие фантастические возможности появляются у науки, возраст которой всего лишь 32 года!

**Становление генетики спорта**

Официальное становление спортивной генетики произошло на олимпийском научном конгрессе «Спорт в современном обществе» в Тбилиси в 1980 г.

Впервые термин «генетика деятельности» был предложен Клодом Бушаром в 1983 году. В 1995 г., начал осуществляться международный проект «HERITAGE».

В 1998 г. в журнале «Nature» была опубликована первая научная статья по генетике спорта – это были результаты британского учёного Хью Монтгомери с большим

коллективом авторов (19 человек) по изучению роли гена ACE (ангиотензин-конвертирующего фермента) в спортивной успешности [2].

Размер статьи – одна страница, на которой был сделан вывод о том, что один из полиморфных аллелей гена ACE – аллель I – обеспечивает выносливость, а аллель D – скоростно-силовые качества спортсмена. Вывод был основан на том, что у спортсменов, успешных в видах спорта, требующих выносливости, частота аллеля I выше, чем в контрольной группе, а у скоростно-силовых атлетов преобладает аллель D.

Действительно, для разных видов спорта необходимы различные качества, например, выносливость или способность к кратковременным «взрывным» усилиям. Согласно обнаруженным эффектам полиморфизмов генов, выделяют аллели, ассоциирующиеся с развитием и проявлением выносливости или быстроты и силы.

Эта статья вызвала целый поток аналогичных исследований, в ряде которых был подтверждён вывод Хью Монтгомери. Однако были получены и другие результаты, не совпадающие с вышеназванными. Появился целый ряд публикаций, свидетельствовавших о вовсе противоположных эффектах.

Позже стало понятно такое расхождение в полученных результатах. Оказалось, что качества выносливости или скоростно-силовые детерминированы минимум 7-ю генами (таблица 1)

Таблица 1 – Аллели, ответственные за скоростно-силовые качества или выносливость

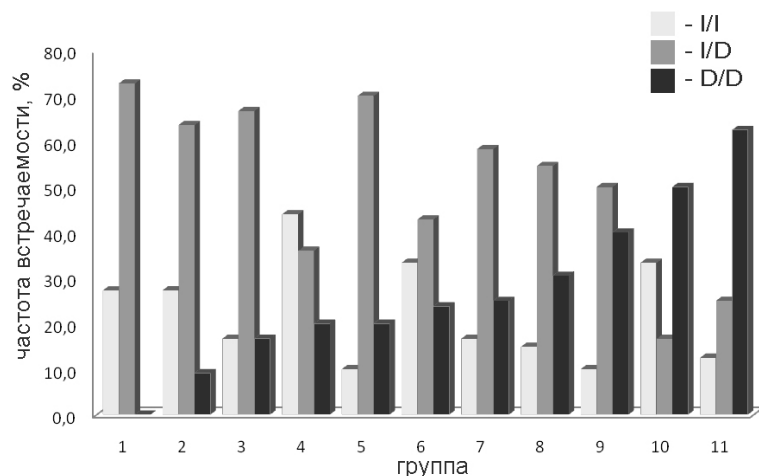
Аббревиатура гена	Продукт гена	Полиморфизм	Аллель выносливости	Аллель быстроты и силы
ACE	ангиотензин-превращающий фермент	<i>Alu Ins/Del</i>	I	D
ACTN3	а-актинин	<i>R577X</i>	X	R
UCP2	разобщающий белок	<i>Ala55Val</i>	Val	Ala
PPARG	гамма-рецептор активируемый пролифератором пероксисом	<i>Pro12Ala</i>	–	Ala
BDKRB2	рецептор брадикинина $\beta 2$	<i>-9/+9</i>	-9	–
AMPD1	аденозинмонофосфатдезаминаза 1	<i>C34T</i>	C	T
eNOS	эндотелиальная синтаза NO	<i>4a/4b</i>	<i>4b</i>	–

Поэтому у человека может быть, например, аллель выносливости по гену ACE и три-четыре аллеля «скорость-сила» по другим генам, что обуславливает его преимущество в скоростно-силовых видах спорта.

В лаборатории генетики человека НАН Беларуси проведено сравнение частот полиморфных аллелей гена ACE у представителей разных видов спорта и не выявлено ассоциации этих аллелей со спортивной направленностью (рисунок 1) – наибольшие частоты «скоростно-силовых» вариантов D/D оказались у марафонцев и гребцов, отличающихся выносливостью!

Следовательно, отличить спринтера от стайера можно только по комплексу генов, но не по одному из них.

Количество новых изученных генетических маркеров, ассоциированных со спортивной деятельностью, росло в геометрической прогрессии: в 1997 г. – 5 генов; в 2000 г. – 24 гена; в 2004 г. – 101 ген. Начиная с 2003 г. в мире отмечается рост исследований, направленных на развитие молекулярно-генетического подхода к профилизации спортсменов.



1 – спортивная акробатика; 2 – биатлон; 3 – хоккей с шайбой (нац. сборная); 4 – большой теннис; 5 – стрельба из лука; 6 – хоккей на траве; 7 – хоккей с шайбой («Динамо-Минск»); 8 – контрольная группа; 9 – легкая атлетика; 10 – марафон; 11 – гребля

Рисунок 1 – Частоты полиморфных вариантов гена ACE у спортсменов разной специализации

В 2006 г. очередная версия карты хромосом («The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: the 2006–2007 update»), уже включала 214 аутосомных генов, семь генов в X-хромосоме и 18 митохондриальных генов, а также 75 локусов количественных признаков, которые оказывают влияние на успешность спортивной деятельности (рисунок 2)

Надо ли анализировать у спортсменов все эти гены? Во-первых, это чрезвычайно трудная и дорогостоящая работа, а во-вторых, большинство генов, хотя и связаны с физической деятельностью, но практически не отличаются у разных людей. На современном этапе учёные пришли к выводу, что достаточно тестировать 11–15 главных «спортивных» генов, существенно влияющих на результативность спортсмена.

ДНК-тестирование позволяет существенно улучшить отбор и профилизацию спортсменов, поскольку традиционные тесты не всегда могут корректно определить, в каком виде спорта тот или иной человек может достигнуть наилучших результатов.

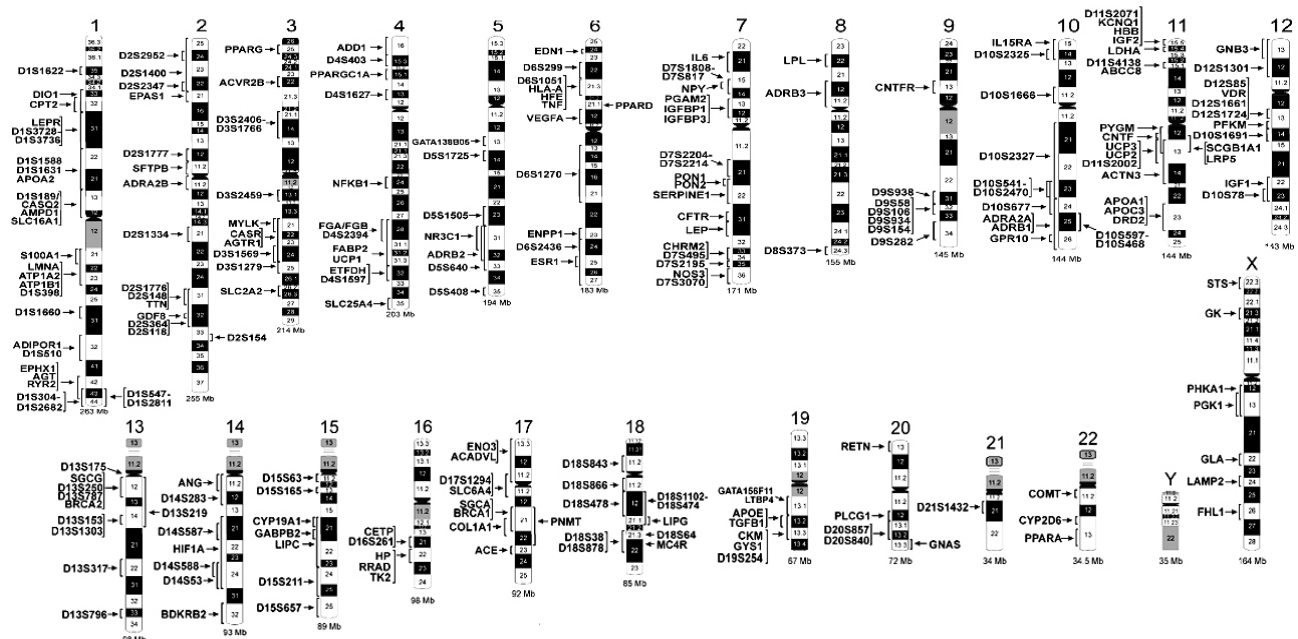


Рисунок 2 – Карта генов человека, связанных с физическим здоровьем

## **Основные направления современной генетики спорта**

### ***Генетическое тестирование спортсменов высшей квалификации***

Это направление эффективно разрабатывается в Беларуси: в Институте генетики цитологии и Институте биоорганической химии НАН Беларуси, а также в Полесском Университете и в НИИ физкультуры и спорта МСИТ.

Это направление позволяет решить две задачи:

1) выявить у отдельных атлетов неблагоприятные варианты генов для корректировки их эффектов;

2) выявить редкие благоприятные аллели, дающие преимущества в разных видах спорта, для разработки программ отбора начинающих спортсменов.

Нами проведено сравнение генотипов представителей 17-ти национальных команд разных видов спорта:

1 – виды спорта, требующие выносливости (марафон, биатлон, плавание, велоспорт академическая гребля)

2 – скоростно-силовые виды спорта (хоккей с шайбой, хоккей на траве, конькобежный спорт-трек, теннис, лёгкая атлетика)

3 – сложно-координационные виды спорта (акробатика, стрельба из лука, гребной слалом)

4 – контрольная группа

Тестирование проведено по 15 генам, ответственным за состояние различных систем организма – сердечно-сосудистой, транспорта кислорода, роста новых кровеносных сосудов и др.

Показано, что частоты положительных вариантов по большинству генов у спортсменов высшей квалификации значительно превышают средние показатели, характерные для населения в целом, что говорит о наличии у данных спортсменов хорошей генетической составляющей, необходимой для достижения высоких спортивных показателей [3–4].

Тем не менее, выявлены отдельные неблагоприятные генные варианты у различных представителей сборных команд. Для коррекции эффектов неблагоприятных генетических вариантов нами предложено использовать: в случае, если ген обуславливает синтез повышенного количества фермента, применять ингибиторы, а в случае пониженного уровня фермента – стимуляторы.

Результаты были переданы врачам и тренерам команды, и были использованы для коррекции медико-биологического обеспечения спортсменов, что способствовало улучшению их спортивных показателей.

### ***Разработка программ отбора юных спортсменов***

Каждый человек несет в себе уникальную генетическую информацию и программу для ее реализации. Соответственно, подход к выбору оптимального вида спорта и к построению тренировочного процесса должен быть строго индивидуальным. С помощью использования методов ДНК-диагностики можно определить особенности обмена веществ, состояния сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, свойств высшей нервной деятельности индивида и т.д.

Выбор генов для определения наследственной предрасположенности к тому или иному виду спорта должен производиться с учетом того, что в разных видах спорта необходимы различные качества, например, выносливость или способность к кратковременным «взрывным» усилиям. Анализ результатов выдающихся 10-борцев показал, что индивидуальные результаты по спринту, толканию ядра, прыжкам в длину, бегу с барьерами (все эти виды требуют кратковременных мощных усилий) негативно коррелируют с их же результатами по бегу на 1500 м (требующему выносливости)[5].

Проведение ДНК-типирования по генам, определяющим спортивный потенциал, является особенно актуальным у юных спортсменов. Полученные данные являются объективным основанием для выбора оптимального вида спорта. Тестирование генов,

ответственных за те или иные физические качества, может уже на начальном этапе подготовки спортсмена дать первичную информацию тренерам для отбора детей в спортивные секции и выбора индивидуального подхода к тренировкам, что позволит добиться более высоких результатов.

Необходимо выяснить вклад комплекса основных генов в развитие спортивных качеств, необходимых для разных видов спорта, и разработать рекомендации для отбора перспективных спортсменов среди детей, обладающих генетической предрасположенностью к спортивным достижениям, а также для составления тренировочных программ с учетом их индивидуальных особенностей. Использование ДНК-технологий может служить научной основой построения компьютерных программ многолетней подготовки спортсменов, начиная с детско-юношеских школ.

Имеются отдельные попытки отбора абитуриентов спортивных школ олимпийского резерва по полиморфным вариантам гена ангиотензин-конвертирующего фермента ACE. Однако отбор по одному гену не корректен, во-первых, потому, что не известно, к какому типу отнести людей, гетерозиготных по данному гену, (а таких большинство!), а во-вторых, качества выносливости или скоростно-силовые детерминированы, как указано выше, минимум 7-ю генами. Поэтому анализ одного гена не может быть достаточно информативным и не может быть использован для отбора абитуриентов.

Необходимо также учитывать, что отсутствие благоприятного аллеля одного гена может компенсироваться положительными вариантами других генов. Кроме того, наличие какого-либо одного нужного аллеля также не является гарантом достижения успехов в данном виде спортивной специализации из-за отсутствия других необходимых генных вариантов.

Проведение молекулярно-генетического тестирования элитных спортсменов разной специализации позволяет выявить те комплексы генных вариантов, присутствующих в генотипах разных спортсменов, которые обеспечивают достижение высоких результатов в каждом конкретном виде спорта. Так, у ряда спортсменов высшей квалификации нами выявлены очень редкие варианты генов, существенно повышающие физическую выносливость человека [6].

Например, нами показано, что команды хоккеистов отличаются от изученных команд других видов спорта высокой частотой редкого генотипа AA по гену MB (рисунок 3) и также редкого, ассоциированного с быстротой и силой, генотипа Ala/Ala по гену PPARG.

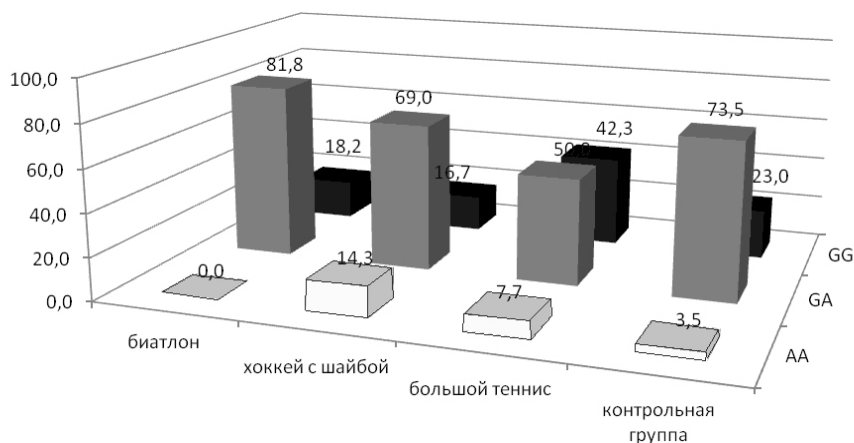


Рисунок 3 – Частоты полиморфных вариантов гена MB у спортсменов разной специализации

Кроме того, в генотипах хоккеистов был обнаружен очень высокий (в 4 раза выше, чем в контроле) процент редкого аллеля T гена HIF1, который ассоциирован с большими аэробными возможностями. У биатлонистов преобладают аллели выносливости G и генотипы G/G по гену eNOS, а также 4G аллели и 4G/4G генотипы по гену PAI-1 (рисунок 4),

повышение уровня которого при гипоксии является основой для роста новых кровеносных сосудов.

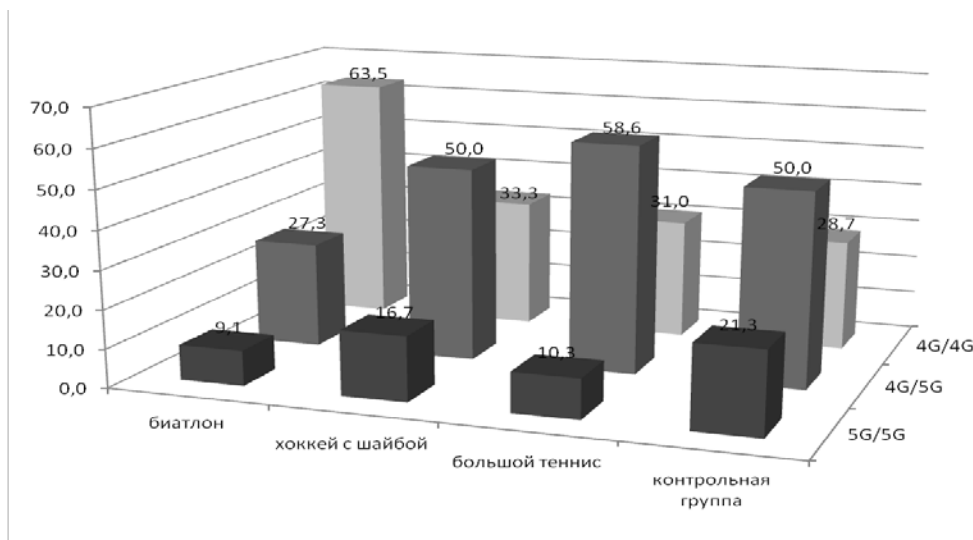


Рисунок 4 – Частоты полиморфных вариантов гена PAI-1 у спортсменов разной специализации

Что касается теннисистов, то они отличаются высокой частотой редкого генотипа С/С по гену VEGF и также повышенными (но менее, чем у хоккеистов) уровнями редкого генотипа АА по гену МВ и редкого аллеля Т гена HIF1.

Таким образом, выявляя генетические различия между атлетами разных видов спорта, можно использовать эти данные для разработки программ отбора начинающих спортсменов.

Кроме того, определение генетического потенциала спортсменов открывает реальные возможности применения дифференцированного подхода к организации и проведению не только отбора, но и тренировочного процесса.

#### ***Определение экспрессии генов спортивной успешности***

Результативность атлетов зависит не только от наличия тех или иных генов, но и от уровня экспрессии этих генов. Кроме того, интенсивность работы генов меняется в процессе тренировок у разных людей по-разному. Необходимо выяснить, как повышается экспрессия генов у каждого спортсмена при интенсивных кратковременных тренировках или при длительных тренировках с умеренной нагрузкой.

Не менее важным является вопрос о том, как экспрессируются гены в гетерозиготном состоянии – т.е. при наличии благоприятного и неблагоприятного полиморфного аллелей в одном генотипе. Работает ли один из аллелей (какой?) или оба, обуславливая средний уровень синтеза соответствующего фермента? Ответов на эти вопросы в мировой литературе практически нет.

Без выяснения уровней экспрессии генов в каждом конкретном случае не возможен корректный отбор спортсменов, а также выбор оптимальной системы тренировочного процесса и индивидуального медико-биологического обеспечения.

Тренировки, направленные на развитие выносливости либо скоростно-силовых качеств, представляют собой разные по стимулам внешние воздействия, которые приводят к специфическим структурным и метаболическим сдвигам в клетках скелетных мышц. Кратковременная физическая нагрузка приводит к изменению экспрессии сотен генов, которая приходит к исходному уровню через некоторое время (секунды, минуты, часы). Долговременную адаптацию к тренировкам различной направленности, по-видимому, можно рассматривать как ответ организма на совокупность однократных физических нагрузок, которые приводят к глобальным изменениям в системе регуляции генной экспрессии.

В некоторых исследованиях было установлено наличие стойкой экспрессии сотен генов у спортсменов и добровольцев в ответ на длительные физические нагрузки аэробного и анаэробного характера [7–9].

Установлено, что уровень экспрессии генов, ответственных за митохондриальный биогенез, окисление жиров и углеводов, положительно коррелирует с показателями МПК у стайеров, в то время как уровень экспрессии генов мышечных белков коррелирует с показателями силы у троеборцев [10].

Между спортсменами противоположных групп имеются различия в экспрессии по меньшей мере 20-ти генов. Очевидно, что картина профиля генной экспрессии будет меняться в зависимости от времени забора биопробы; можно предположить, что в результате детренировки после продолжительных занятий физическими упражнениями экспрессия генов в скелетных мышцах спортсменов придет к исходному уровню. Однако ввиду индивидуальных различий (высокой либо низкой предрасположенности к занятиям видами спорта) исходные уровни генной экспрессии в скелетных мышцах могут различаться между спортсменами и контрольной группой.

Существуют также аллели, ограничивающие физическую деятельность человека посредством снижения или повышения экспрессии генов, изменения активности или структуры продуктов их экспрессии. Следствием такого ограничения физической деятельности в лучшем случае является прекращение роста спортивных результатов, в худшем – развитие патологических состояний, таких как, например, чрезмерная гипертрофия миокарда левого желудочка.

Нами проведен анализ изменения уровня экспрессии мРНК гена HIF1A (фактор, индуцируемый гипоксией) в ответ на гипоксию, обусловленную физической нагрузкой в группе марафонцев (рисунок 5).

Показано, что количество мРНК варьирует в процессе тренировки, и вариации носят индивидуальный характер для каждого спортсмена. При приблизительно сходном начальном количестве мРНК во всех образцах перед выполнением нагрузки, количество мРНК гена HIF1A после нагрузки изменялось с разной степенью интенсивности в разном направлении.

У одного из спортсменов был выявлен редкий вариант гена HIF1A – аллель 1772Т, который согласно литературным данным обеспечивает значительно более высокий уровень синтеза HIF1A. Однако в состоянии гипоксии в лейкоцитах периферической крови этого спортсмена носителя редкого аллеля 1772Т гена HIF1A (рисунок 3, образец №6) уровень экспрессии мРНК гена HIF1A оказался ниже, по сравнению с носителями аллелей 1772С (образцы №1–5).

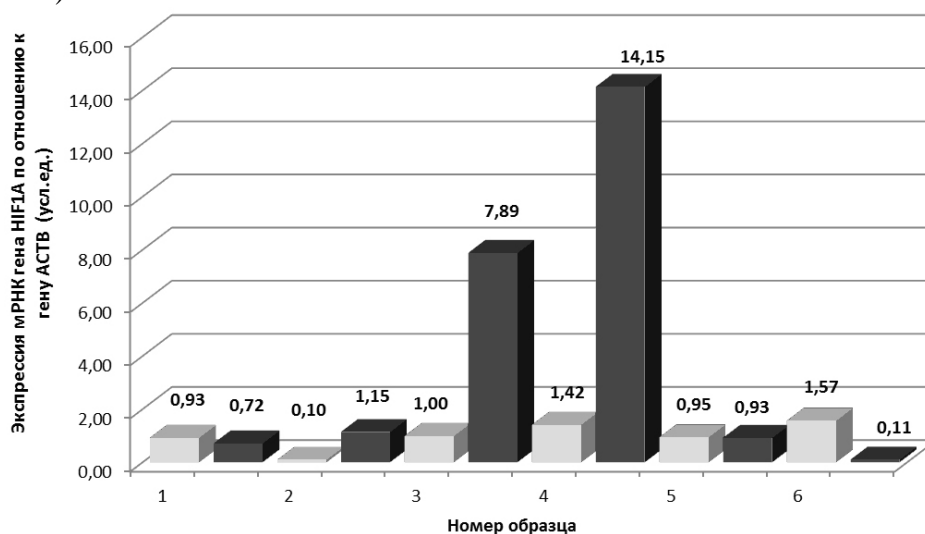


Рисунок 5 – Анализ изменения мРНК гена HIF1A в группе марафонцев в ответ на физическую нагрузку. Измерения проводили до нагрузки (светлые столбики) и непосредственно после нагрузки (темные столбики)

Полученные результаты согласуются с появившимися недавно литературными данными о том, что при нормальной концентрации кислорода носители гетерозиготного генотипа показывают более активную экспрессию гена HIF1A, в то время как в условиях гипоксии, для спортсменов с генотипом C/C характерен более высокий индукционный уровень синтеза [10, 11].

Таким образом, исследование уровней экспрессии генов позволяет решить ряд важных задач:

1. Сравнить успешность спортсменов с одинаковым генотипом, поскольку экспрессия генов может существенно различаться.

2. Определить программу тренировок, поскольку экспрессия генов меняется в ходе тренировок у разных людей по-разному – у одних результаты лучше при длительных тренировках с умеренной нагрузкой, а у других – при кратковременных тренировках с максимальной нагрузкой

3. Выяснить, как взаимодействуют разные полиморфные аллели в гетерозиготе – кодируют ли они сообща выработку среднего количества соответствующего фермента, или один из них (какой?) подавляет действие другого. Отсутствие такой информации не позволяет однозначно интерпретировать ценность тех или иных вариантов генов, находящихся в гетерозиготном состоянии.

### ***Выявление у спортсменов генетического риска профпатологий***

При выборе вида спорта необходимо учитывать предрасположенность к различного рода профессиональным заболеваниям спортсменов, многие гены – маркеры такой предрасположенности – известны.

Проблема внезапной смерти в спорте и сегодня волнует мировую общественность. Ежегодно на 1 млн. спортсменов приходится от 1 до 5 случаев внезапной кардиальной смерти. «В спорте причиной более 90% внезапных смертей нетравматического характера являются сердечно-сосудистые заболевания», – отмечается в документе, принятом МОК.

Чрезмерная физическая нагрузка, которая нередко встречается в профессиональном спорте, отрицательно влияет на организм и может быть причиной развития различных патологических изменений, приводящих к летальным или инвалидизирующим событиям.

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире. Вклад генетического компонента в риск артериальных тромбозов составляет более 50%. Одним из наиболее плодотворных подходов к изучению генетических механизмов развития ССЗ является выявление генетических маркеров, ассоциированных с развитием заболевания, с помощью молекулярно-генетических методов. Данного рода исследования дают возможность выделить группы генов, нарушение структуры и функционирования которых вносит наибольший вклад в развитие кардиоваскулярной патологии и на этой основе выявить группы лиц с более высоким генетическим риском развития заболевания.

Особую опасность представляют мутации факторов свёртываемости крови – мутация протромбина и Лейденовская мутация, которые увеличивают риск венозных тромбозов, которые нередки у хоккеистов и футболистов, в 7–8 раз. Своевременное выявление этих мутаций позволяет проводить профилактику тромбофилий с помощью противосвёртывающих средств (антиагрегантов).

Изучение причин внезапной сердечной смерти имеет особое значение, так как позволяет выделить группы риска, характерные для них клинико-инструментальные критерии, определить обязательный план обследования (например, в отношении детей, решивших заниматься спортом), разработать превентивные мероприятия.

По мнению большинства ученых, более 90% случаев внезапной сердечной смерти в спорте возникает в результате декомпенсации имеющегося (врожденного или приобретенного), но не обнаруженного ранее ССЗ. Отсутствие видимых сердечно-сосудистых структурных аномалий на аутопсиях отмечено только в 2% случаев внезапной сердечной смерти у молодых спортсменов. В США у молодых спортсменов наиболее часто



встречается гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), которая и является причиной более 1/3 всех случаев.

Гипертрофическая кардиомиопатия является одной из основных и, вероятно, наиболее распространенных форм кардиомиопатий – заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией. По современным представлениям, ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти.

Первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная смерть. Провоцирующими факторами при этом обычно является удар в грудь спортивным снарядом типа бейсбольной биты, хоккейной шайбой или кулаком, контакт с другим человеком или со стационарным объектом. Люди, у которых коллапс развивается немедленно, составляют 50%.

В этой связи необходимо правильно дозировать уровень нагрузки в спорте и рационально использовать степень физической активности, чтобы она соответствовала потенциальным возможностям человека.

Совершенно очевидно, что достичь прогресса в профилактике сердечно-сосудистых патологий в спорте можно, только опираясь на медицинскую генетику, поскольку сердечно-сосудистые заболевания у квалифицированных спортсменов, приводящие к ранней инвалидности и преждевременной смерти, представляют собой наиболее серьезную и значительную проблему не только для спортивной медицины, но и для общества в целом.

При этом не следует забывать о необходимости выявления предрасположенности к травмам и ряду заболеваний, являющихся профессиональными для атлетов разных видов спорта. Поэтому в настоящее время обсуждаются перспективы и целесообразность использования анализа генетической предрасположенности в качестве одного из базисных способов формирования олимпийской сборной и сборных команд с целью повышения надежности и эффективности системы индивидуального отбора и подготовки высококвалифицированных спортсменов.

С помощью ДНК-диагностики можно также определить риск черепно-мозговых травм (ЧМТ). Так, например, наличие аллелей «эпсилон 4» гена APOE значительно повышает вероятность серьезных последствий мозговых травм у боксеров, поэтому носителям аллелей E4 (а их частота в контрольной популяции белорусов составляет более 10%) заниматься боксом не рекомендуется.

Восстановление после черепно-мозговых травм также зависит от генотипа человека – у носителей генотипа Arg/Arg гена TP53 в 2,9 раз повышен риск неблагоприятного исхода при восстановлении после ЧМТ. Затормаживают процесс восстановления после ЧМТ и ряд других генов. Результаты исследований такого рода позволяют более точно определить метод лечения, избежать осложнений и ускорить реабилитацию пациента с ЧМТ в зависимости от генетических показателей. Избирательный скрининг юных спортсменов на носительство мутаций в генах, определяющих эффективность восстановления после ЧМТ, в будущем позволит существенно снизить среди спортсменов инвалидизацию и смертность от таких травм.

Риск переломов костей у спортсменов во многом обусловлен особенностями метаболизма костной ткани, который ассоциирован с полиморфизмами многих генов, и во многом варьирует при систематических повышенных физических нагрузках, приводящих к дезинтеграции структуры костной ткани и травматизму. Актуальным вопросом для спортивной медицины является изучение генетических маркеров остеопороза, поскольку большие физические нагрузки могут стать причиной остеопороза.

С целью повышения эффективности прогноза профпатологий возникает необходимость создания диагностического комплекса, включающего в себя скрининг локусов, ассоциированных с развитием различных физических качеств, а также ответственных за возможные опасные для жизни и здоровья медицинские последствия физических перегрузок.

Нами в ходе молекулярно-генетического тестирования спортсменов у 5-ти человек были выявлены опасные мутации 2-го и 5-го факторов свёртываемости крови. Такие мутации определяют высокий (в 7–8 раз выше нормы) риск тромбозов. Эти сведения были немедленно сообщены врачам команд для тщательного медицинского обследования и назначения специальных препаратов (антиагрегантов) носителям данных мутаций, что должно предотвратить опасные последствия физических нагрузок для жизни и здоровья спортсменов.

Таким образом, все названные направления генетики спорта необходимы для того, чтобы обеспечить каждому спортсмену условия, необходимые для полной реализации его генетического потенциала. Поэтому каждый спортсмен должен иметь генетический паспорт, в котором должны быть указаны варианты генов, необходимых для достижения высоких спортивных результатов в выбранном виде спорта, уровни экспрессии этих генов в покое и при нагрузке, а также гены риска профпатологий.

#### ***Разработка методов выявления генного допинга***

Будущее генетики спорта уже сегодня диктует необходимость развития нового направления в данной области – разработка методов выявления генного допинга.

В последние годы все большее развитие получает генная терапия, основанная на введении в клетку терапевтического гена, который может компенсировать функцию аномального или отсутствующего гена. Генетический материал (ДНК или РНК), заключенный в вирус или липид, попадает в организм путем прямой инъекции в орган-мишень (или с помощью аэрозолей при легочном применении). При введении ДНК в организм гены способны индуцировать РНК, которая синтезирует соответствующий белок, который обладает терапевтическим эффектом. Эти методы генной терапии разрабатываются для лечения пациентов со смертельными заболеваниями, для которых нет других способов лечения.

В спорте генная терапия может использоваться для лечения травм, таких как мышечные повреждения, разрывы связок и сухожилий, переломов костей, что требует больших усилий и времени. Перенос генов, кодирующих необходимые ростовые факторы, в поврежденную ткань способствует ускоренной регенерации тканевых дефектов, вызванных травмой. Генная терапия уже пришла в большой спорт, но она может применяться и в качестве генетического допинга.

Генный допинг – это «нетерапевтическое применение клеток, генов, генетических элементов или модуляторов экспрессии генов, обладающих способностью повышать спортивные результаты». Введение спортсменам генов, продуцирующих «внутренние» биологически активные вещества, может повысить возможности спортсменов. Работающий в клетках организма ген – это надолго или навсегда.

Спортсмен, который подвергается генетическому допингу, получает «дополнительное» количество генетической информации (ДНК или РНК) путем генно-терапевтических манипуляций. Одним из генов, используемых для генного допинга, является ген Еро, кодирующий эритропоэтин. Введение дополнительной копии этого гена в организм человека индуцирует усиленную продукцию эритроцитов крови, что способствует увеличению переноса кислорода от легких к тканям, повышая выносливость. В экспериментах на животных при введении гена Еро гематокрит увеличивался на 80% [12].

Другим известным геном является IGF-I (инсулино-подобный ростовой фактор 1), ответственный за увеличение мышечной массы [13], которое обеспечивается без тренировок и нагрузок, и он, скорее всего, заменит запрещенные сейчас стероиды. Особенность гена IGF-I заключается в том, что он может использоваться как «ремонтный ген», ускоряющий процесс регенерации мышечных тканей, которые часто повреждаются из-за перегрузок, растяжений и так далее. Существует около пяти вариаций этого «гена неуязвимости».

В отличие от гена Еро, эффекты IGF-I не распространяются дальше мускула, в который его вкололи, то есть если сделать инъекцию в мышцу ноги, мышечные ткани сердца спортсмена не увеличиваются. А для того, чтобы определить, была ли сделана инъекция

этого гена, нужно брать образец мышечной ткани прямо в точке инъекции (которую найти почти невозможно). Генный допинг также может использоваться для стимулирования роста новых кровеносных сосудов, что способствует увеличению доставки кислорода и питательных веществ к тканям [14]. Для этой цели может использоваться ген, ответственный за синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В терапии этот ген уже используется для формирования шунтов у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеваниями периферических артерий. Векторы с геном VEGF также могут служить генетическим допингом.

В качестве допинга могут также использоваться гены, синтезирующие вещества, блокирующие образование или эффекты миостатина – вещества, контролирующего рост мышц. Применение блокаторов миостатина способствует существенному увеличению мышечной массы за счет гиперплазии и гипертрофии [15]. В медицине этот метод был предназначен для лечения мышечной дистрофии Дюшенна и миотонической дистрофии.

Генетический допинг более эффективен по сравнению с химическим, при этом на данный момент не существует адекватных методов диагностики его применения. В то же время неконтролируемое проведение генной терапии в спортивных целях может привести к серьезным отрицательным последствиям для здоровья спортсменов. Повышенная продукция даже безобидного, «родного» биологически активного вещества в организме неминуемо затронет регуляторные системы, следящие за балансом биологически активных веществ в крови. Предсказать долговременные последствия таких вмешательств – трудная задача.

ДНК, которая используется для переноса гена, является естественной и поэтому не отличима от собственной ДНК спортсмена. Модифицированный ген доставляется в организм с помощью вектора, содержащего ДНК. Определить наличие вектора, частиц вирусов или химических агентов можно только путем взятия образца ткани (биопсии) в месте инъекции, однако для этого надо знать, где точка укола, к тому же подвергать всех спортсменов инвазивным процедурам крайне нежелательно.

При использовании многих форм генетического допинга нет необходимости прямого введения генов в необходимый орган-мишень. Например, ген Еро можно ввести практически в любую точку тела для локальной продукции эритропоэтина, который затем попадет в кровотоки и будет воздействовать на костный мозг.

В большинстве случаев генетический допинг приводит к образованию протеина, идентичного собственным протеинам спортсмена. Только уровень этого протеина в крови может указывать на применение допинга. О применении генетического допинга с введением гена Еро может свидетельствовать повышенный уровень гемоглобина и гематокрит. Однако гены можно регулировать, включая их и отключая с помощью специальных медицинских препаратов. В исследовании на обезьянах было показано, что таким образом можно контролировать уровень эритропоэтина, в итоге получая необходимый уровень гематокрита [16].

В таблице 2 суммированы возможные решения вопроса определения генетического допинга, предложенные в настоящее время, и потенциальные проблемы, связанные с ними.

В 2003-м было заведено первое в мире уголовное дело о применении в спорте репоксигена – препарата на основе популярного в генной инженерии аденовирусного вектора, несущего ген эритропоэтина – в качестве генного допинга. Немецкий тренер-экспериментатор Томас Спрингштейн опробовал генетический допинг на юниорах до 18 лет, не думая о том, что избыток эритропоэтина может привести к сгущению крови и образованию тромбов. Фирма-производитель разрабатывала этот препарат для больных анемией, а не для спорта. Но репоксиген только первая ласточка (или первый блин).

Таблица 2 – Современные способы детекции генетического допинга и связанные с ними проблемы [17].

Уровень	Способ детекции	Проблема	Известное решение	Сложности решения
трансгенная ДНК (тДНК) или антисмысловая РНК	прямой	гомология с геномной ДНК	законодательно-установленные генетические метки тДНК,	легко обойти и невозможно реализовать
вирусный вектор или другой материал для генного трансфера	прямой	эндемичное присутствие	–	–
белок	прямой	гомология с естественными белками	определение посттрансляционных различий	сложно обнаружить
эффект допинга	непрямой	спорная специфичность	дополнительные проверки	высокая стоимость, юридическая недоказанность
протеом и транскриптом	непрямой	спорная специфичность	профилирование экспрессии	высокая стоимость, юридическая недоказанность

Судя по тому, с какой скоростью внедряются в качестве допинга другие достижения медицины и биологии, такие частично модифицированные спортсмены появятся раньше, чем будут официально одобрены клеточные технологии лечения больных.

Основной проблемой для спортивного сообщества, особенно для антидопинговых агентств, является обнаружение генетического допинга. ВАДА выделяет на разработку методов выявления генного допинга около миллиона долларов в год. Тем не менее, до настоящего момента нет эффективных способов обнаружения генного допинга в спорте.

В последние годы благодаря успехам в соматической генной терапии был открыт новый метод определения генетического допинга. Этот метод основан на *sp1PCR* (single-copy primer-internal intron-spanning PCR), для его проведения достаточно образца цельной крови. В основе диагностического метода лежит различие в структуре между трансгенной ДНК и геномной ДНК – тДНК не содержит частей интронных последовательностей. Чувствительность метода позволяет выявлять тДНК в огромном количестве геномной ДНК [17].

В настоящий момент нет доказательств применения генного допинга в спорте. Однако, по некоторым данным, на черном рынке уже предлагают все необходимое для генетического допинга [18]. Принятие превентивных мер поможет в борьбе с этой угрозой. Иначе уже в ближайшем будущем Олимпийские соревнования превратятся в биотехнологические гонки генетически модифицированных спортсменов.

### Список литературы

1. The World Anti-Doping Agency. The 2004 prohibited list international standard // *Molecular Therapy*. – 2001. – Vol. 3. – P. 819–820.
2. Human gene for physical performance / Н.Е. Montgomery [et al.] // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 221–222.
3. Генетические маркеры устойчивости организма к гипоксии / И.Б. Моссэ [и др.] // *Молекулярная и прикладная генетика*. – 2010. – Т. 11. – С. 74–82.
4. Генетические маркеры устойчивости спортсменов к физическим нагрузкам / И.Б. Моссэ [и др.] // *Медицина для спорта–2011: материалы Первого всероссийского конгресса с международным участием, 19–20 сентября 2011 г.* / Москва, Россия. – С. 294–298.

5. Рогозкин, В.А. Перспективы использования ДНК-технологий в спорте / В.А. Рогозкин, И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова // Теория и практика физической культуры. – 2006. – № 7. – С. 45–47.
6. Сравнение генотипов спортсменов разной специализации по комплексу генов спортивной успешности / И.Б. Моссе [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика. – Т. 13. – 2012. – С. 19–24.
7. Lundby, C. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1alpha and HIF-2alpha mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions / C. Lundby, M. Gassmann, H. Pilegaard // Eur. J. Appl. Physiol. – 2006 – Vol. 96. – P. 363–369.
8. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle / T. Gustafsson [et al.] // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276. – P. 679–685.
9. Acute Exercise Remodels Promoter Methylation in Human Skeletal Muscle / Jie Yan [et al.] // Cell Metabolism. – 2012. – Vol. 15. – P. 405–411.
10. Global gene expression in skeletal muscle from well-trained strength and endurance athletes / N.K. Stepto [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. – 2009. – Vol. 41. – P. 546–565.
11. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF1A) gene in elite endurance athletes / F. Döring [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2012. – Vol. 108. – P. 1497–1500.
12. Adeno-associated virus mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in nonhuman primates / S. Zhou [et al.] // Gene Therapy. – 1998. – Vol. 5. – P. 665–670.
13. Viral mediated expression of insulin-like growth factor 1 blocks the aging-related loss of skeletal muscle function / E.R. Barton-Davis [et al.] // PNAS USA. – 1998. – Vol. 5. – P. 15603–15607.
14. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia / D.W. Losordo [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 2012–2018.
15. Lee, S.J. Regulation of myostatin activity and muscle growth / S.J. Lee, A.C. McPherron, // PNAS USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 9306–9311.
16. Regulated delivery of therapeutic proteins after *in vivo* somatic cell gene transfer / X. Ye [et al.] // Science. – 1999. – Vol. 283. – P. 88–91.
17. Establishing a novel single-copy primer-internal intron-spanning PCR (spiPCR) procedure for the direct detection of gene doping / T. Beiter [et al.] // Exerc Immunol Rev. – 2008. – Vol. 14. – P. 73–85.
18. Schjerling, P. Gene doping / P. Schjerling // Scand. J. Med. Sci. Sports. – 2008. – Vol. 18. – P. 121–122.

## **SPORTS GENETICS: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW**

**I.B. Mosse**

*The Institute of Genetics and Cytology of the NAS of Belarus, Minsk, Belarus*

In this review the analysis of the emergence and development of sports genetics is carried out. The different field of genetics are described, including: genetic testing of athletes of the highest qualification; development of programs for selection of young athletes; identification of genes that influence the athletic success; estimation of the genetic risk in professional pathologies; development of methods to identify gene doping. Particular results obtained by molecular genetic testing of the national teams of the Republic of Belarus of different specializations are performed discussed.