

Молекулярно-генетические технологии в спорте высших достижений

Ирма Мосса

Минск, Республика Беларусь

Molecular genetic technology in elite sport

Irma Mosset

ABSTRACT. *Objective.* Analysis of the validity of the use, opportunities and information content of molecular genetic technologies in sport.

Methods. Data analysis of modern scientific and methodical literature, sports press, Internet.

Results. A review article deals with the analysis of sports genetics formation and development. According to modern concepts, various qualities are necessary for different sports events, for instance, endurance or the ability to short-term "explosive" efforts. In accordance with the discovered effects of gene polymorphisms, alleles are identified that are associated with the development and manifestation of endurance or speed and strength, or any other physical qualities. Various areas of this field of genetics are described - development of programs for selecting young athletes, genetic testing of elite athletes, determination of the expression of sports success genes, identification of the genetic risk of professional diseases and injuries in athletes and development of methods for detecting gene doping. At the present stage, scientists have come to the conclusion that it is enough to test 11-15 main "sports" genes that significantly affect the performance of an athlete. Genetic testing of elite athletes allows to identify unfavorable gene variants to correct their effects in some athletes and to detect rare alleles favorable for the development of novice athlete selection programs, the presence of which provides advantages in various sports events. A number of results obtained during molecular genetic testing of athletes specialized in various sports events are presented. It is demonstrated that the frequencies of positive variants for most genes among elite athletes significantly exceed the average values peculiar for the population as a whole, which means that these athletes have a good genetic component necessary to achieve high sports results.

Conclusion. The above areas of sports genetics are necessary to provide each athlete with the conditions for the full realization of his genetic potential. Therefore, each athlete must have a genetic passport, which should indicate the options for the genes necessary to achieve high sports results in the selected sports event, the levels of these gene expressions at rest and during exercise, as well as risk genes for professional pathologies

Keywords: sports genetics, genetic testing of elite athletes, genetic selection of young athletes, genetic risk in professional pathologies, genetic passport.

Молекулярно-генетичні технології в спорті вищих досягнень

Ірма Моссе

АНОТАЦІЯ. *Мета.* Аналіз обґрунтованості використання, можливостей та інформативності молекулярно-генетичних технологій в спорті.

Методи. Аналіз даних сучасної наукової та науково-методичної літератури, спортивної преси, мережі Інтернет.

Результати. Оглядова стаття присвячена аналізу становлення і розвитку генетики спорту. Відповідно до сучасних уявлень, для різних видів спорту необхідні різні якості, наприклад, витривалість або здатність до короткочасних «вибухових» зусиль. Відповідно до виявлених ефектів поліморфізмів генів виділяють алелі, що асоціюються з розвитком і проявом витривалості або швидкості і сили, або будь-яких інших фізичних якостей. Описано різні напрямки цієї галузі генетики, включаючи розробку програм відбору юних спортсменів, генетичне тестування спортсменів вищої кваліфікації, розробку методів виявлення генного допінгу та ін. На сучасному етапі вчені прийшли до висновку, що досить тестувати 11–15 головних «спортивних» генів, які суттєво впливають на результативність спортсмена. Наведено ряд результатів, отриманих в ході молекулярно-генетичного тестування членів національних команд Республіки Білорусь, які спеціалізуються в різних видах спорту.

Висновок. Названі напрямки генетики спорту необхідні для того, щоб забезпечити кожному спортсмену умови, необхідні для повної реалізації його генетичного потенціалу. Тому кожен спортсмен повинен мати генетичний паспорт, в якому повинні бути вказані варіанти генів, необхідних для досягнення високих спортивних результатів в обраному виді спорту, рівні експресії цих генів у спокої і при навантаженні, а також гени ризику профпатологій.

Ключові слова: генетика спорту, генетичне тестування спортсменів високої кваліфікації, генетичний відбір юних спортсменів, генетичний ризик професійних захворювань, генетичний паспорт.

Постановка проблемы. Известно, что успех в любой деятельности человека, в том числе и спортивной, на 75–80 % зависит от его генотипа, и лишь 15–20 % дают воспитание, обучение, тренировки и другие средовые факторы. Реакция организма на физическую нагрузку имеет особое значение для организации тренировочного процесса и соревновательной практики спортсменов высокой квалификации. Установлены также наследственные факторы, принимающие участие в обеспечении быстрых и адекватных ответов на физическую нагрузку. Спорт высших достижений направлен, прежде всего, на получение высоких результатов, рост спортивного мастерства в конкретном виде спорта. Однако показатели, которые демонстрируют спортсмены в спорте, уже не увеличиваются из года в год по экспоненте, поскольку достигнуты пределы тренируемости и, вероятно, физических и функциональных возможностей, которые заложены в генетических структурах человека.

Теперь для достижения спортивных результатов мирового значения требуется еще и спортивная одаренность, а для рекордов – спортивная гениальность. Но гении рождаются не часто. Как же улучшить спортивные способности человека? В феврале 2004 г., незадолго до Олимпийских игр, 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 г. Но в 2012 г. это будет вполне возможно» [16]. 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? И 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!

Другая сторона медали – неизученное влияние на здоровье конкретного спортсмена и популяционное здоровье в целом, что может привести к тотальному отрицанию использования современных медико-генетических технологий в спорте высших достижений. Все эти факты диктуют необходимость освещения широких возможностей генетических технологий, начиная с этапа отбора и определения наиболее рациональной специализации будущих спортсменов и оканчивая прогнозированием развития профессиональных заболеваний и риска травм.

СТАНОВЛЕНИЕ ГЕНЕТИКИ СПОРТА

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

Впервые термин «генетика спортивной деятельности» был предложен Клодом Бушаром в 1983 г. 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 работы британского ученого Хью Монтомгери с коллективом авторов (19 человек) по изучению роли гена ангиотензин-конвертирующего фермента – ACE (от англ. angiotensin converting enzyme) в спортивной успешности [13]. Размер статьи – всего 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 атлетов скоростно-силовых видов 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.

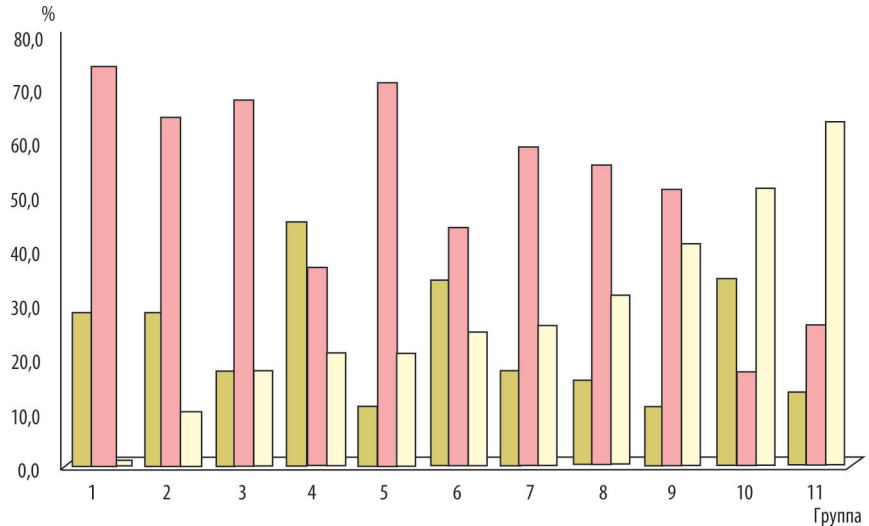
Эта статья вызвала поток аналогичных исследований, в ряде которых был подтвержден вывод Хью Монтомгери. Однако были получены и другие результаты, не совпадающие с названными. Появился ряд публикаций, свидетельствовавших о вовсе противоположных эффектах. Позже стало понятно такое расхождение в полученных результатах. Оказалось, что качества выносливости или скоростно-силовые детерминированы минимум семью генами (табл. 1). 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

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

Ген	Продукт экспрессии	Полиморфизм	Аллель выносливости	Аллель быстроты и силы
ACE	Ангиотензин-превращающий фермент	Alu Ins/Del	I	D
ACTN3	α-актинин	R577X	X	R
UCP2	Разобщающий белок	Ala55Val	Val	Ala
PPARG	γ-Рецептор, активируемый пролифератором пероксисом	Pro12Ala	–	Ala
BDKRB2	Рецептор брадикинина β ₂	–9/+9	–9	–
AMPD1	Аденозинмонофосфат-дезаминаза 1	C34T	C	T
eNOS	Эндотелиальная синтаза NO	4a/4b	4b	–

РИСУНОК 1 – Частота полиморфных вариантов гена ACE у спортсменов разной специализации:
 1 – спортивная акробатика; 2 – биатлон; 3 – плавание;
 4 – теннис; 5 – стрельба из лука; 6 – хоккей на траве;
 7 – хоккей с шайбой; 8 – контрольная группа; 9 – легкая атлетика; 10 – марафон; 11 – гребля на байдарках и каноэ, гребля академическая: ■ – I/I; ■ – I/D; ■ – D/D



было выявлено ассоциации этих аллелей со спортивной направленностью (рис. 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 будущей профилизации спортсменов. В 2006 г. очередная версия карты хромосом (The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: the 2006–2007 update) включала уже 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 (рис. 2).

Надо ли анализировать у спортсменов все эти гены? Во-первых, это чрезвычайно трудная и дорогостоящая работа, во-вторых, большинство генов, хотя и связаны с физической деятельностью, но практически не отличаются у разных людей. На современном этапе ученые 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.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ГЕНЕТИКИ СПОРТА

Генетическое тестирование спортсменов высокой квалификации. Это направление эффективно

разрабатывается в Институте генетики и цитологии и Институте биоорганической химии НАН Беларуси, а также в Полесском университете и в НИИ физкультуры и спорта МСЦТ и позволяет решить две основные 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 национальных команд разных видов спорта, в том числе:

- 1) циклические виды спорта, требующие проявления выносливости (марафон, биатлон, плавание, велоспорт, гребля академическая);
- 2) скоростно-силовые виды спорта (хоккей с шайбой, хоккей на траве, шорт-трек, теннис, легкая атлетика);
- 3) сложнокоординационные виды спорта (акробатика, стрельба из лука, гребной слалом);
- 4) контрольная группа (здоровые люди, занимающиеся оздоровительной физической культурой).

Тестирование проведено по 15 генам, ответственным за состояние разных систем организма: сердечно-сосудистой, транспорта кислорода, роста новых кровеносных сосудов и др. Показано, что частоты положительных вариантов по большинству генов у спортсменов высокой 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 [1, 2].

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

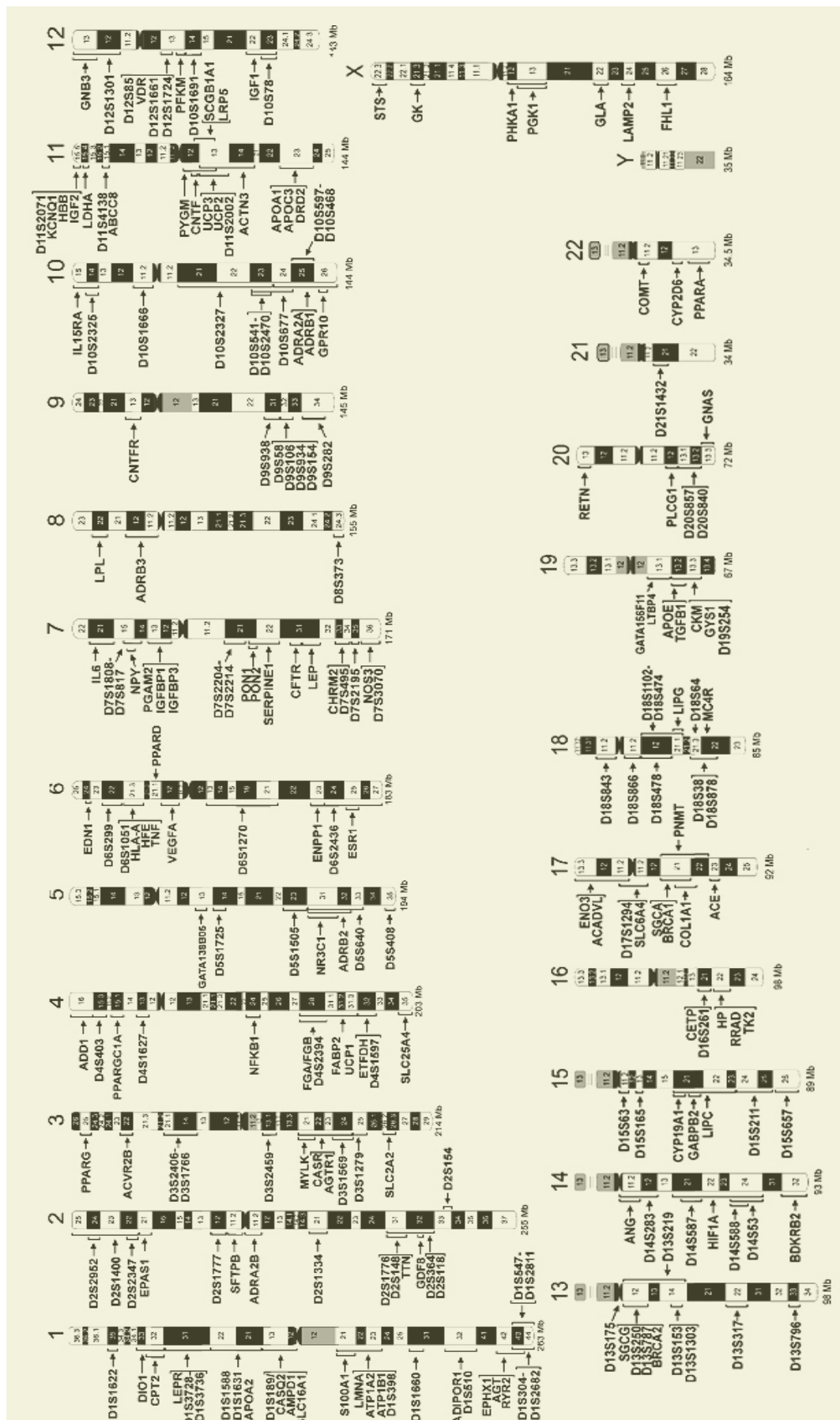


РИСУНОК 2 – Карта генов человека, связанных с физическим здоровьем

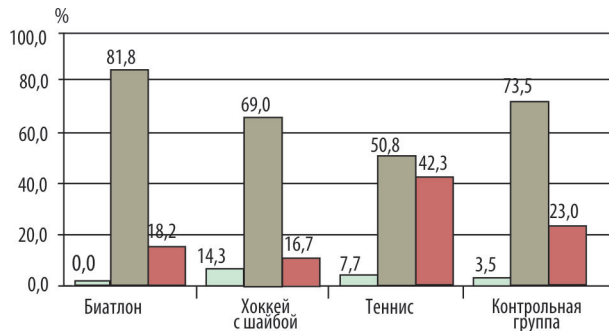
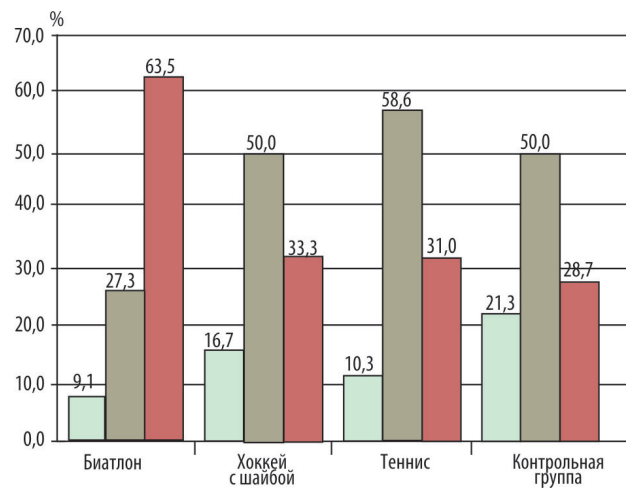


РИСУНОК 3 – Частота полиморфных вариантов гена MB у спортсменов разной специализации:

— AA; — GA; — GG

РИСУНОК 4 – Частота полиморфных вариантов гена PAI-1 у спортсменов разной специализации:

— 5G/5G; — 4G/5G; — 4G/4G



Результаты были переданы врачам и тренерам команд и 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 необходимы разные качества, например, выносливость или способность к кратковременным «взрывным» усилиям. Анализ достижений выдающихся десятиборцев показал, что индивидуальные результаты по спринту, толканию ядра, прыжкам в длину, бегу с барьерами (все требуют кратковременных мощных усилий) негативно коррелируют с их же результатами по бегу на 1500 м (требующему выносливости) [4].

Проведение ДНК-типирования по генам, определяющим спортивный потенциал, особенно актуально у юных спортсменов. Полученные данные являются объективным основанием для выбора оптимального вида спорта. Тестирование генов, ответственных за те или иные физические качества, уже на начальном этапе подготовки атлета может дать первичную информацию тренерам для отбора детей в спортивные секции и выбора индивидуального подхода к тренировкам, что позволит добиться более высоких результатов.

Следует 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 ACE, экспрессирующего ангиотензин-конвертирующий фермент. Однако выявление способных спортсменов по одному гену не корректно, во-первых, потому что неизвестно, 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 семью генами. Поэтому анализ одного гена недостаточно информативный и не может быть использован для отбора.

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 атлетов, которые обеспечивают достижение высоких результатов в каждом конкретном виде спорта. Так, у ряда спортсменов высокой квалификации нами выявлены очень редкие варианты генов, существенно повышающие физическую выносливость человека [3]. Например, показано, что команды хоккеистов отличаются от представителей команд других видов спорта высокой частотой редкого генотипа AA по гену MB (рис. 3) и также редкого, ассоциированного с быстротой и силой, генотипа Ala/Ala по гену PPARG.

Кроме того, в генотипах хоккеистов был обнаружен очень высокий (в четыре раза выше, чем в контрольной группе) процент редкого аллеля Т 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 (рис. 4), повышение уровня которого при гипоксии является основой для роста новых кровеносных сосудов.

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

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

Кроме того, определение генетического потенциала 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 их экспрессии. Кроме того, интенсивность работы генов изменяется 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 невозможен 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 ведет к изменению экспрессии сотен генов и возвращает к исходному уровню через некоторое время (секунды, минуты, часы). Долговременную адаптацию к тренировкам разной направленности, по-видимому, можно рассматривать, как ответ организма на совокупность однократных физических нагрузок, которые сопровождаются глобальными изменениями 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 [5, 9, 12]. Выявлено, что уровень экспрессии генов, ответственных за митохондриальный биогенез и окисление жиров и углеводов, положительно коррелирует с показателями $\dot{V}O_{2max}$ у стайеров, в то время как уровень экспрессии генов мышечных белков коррелирует с показателями силы у троеборцев [15].

Между спортсменами этих групп имеются различия в экспрессии по меньшей мере 20 генов. Очевидно, что картина профиля генной экспрессии будет меняться в зависимости от времени забора биопробы. Можно предположить, что в результате детренированности 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 представителями контрольной группы.

Существуют также аллели, ограничивающие физическую деятельность человека посредством снижения или повышения экспрессии генов, изменения активности или структуры их продуктов. 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 HIF1 α (фактор, индуцируемый гипоксией) в ответ на гипоксию, обусловленную физической нагрузкой в группе марафонцев (рис. 5). Показано, что количество мРНК варьирует в процессе тренировки, и вариации имеют индивидуальный характер для каждого

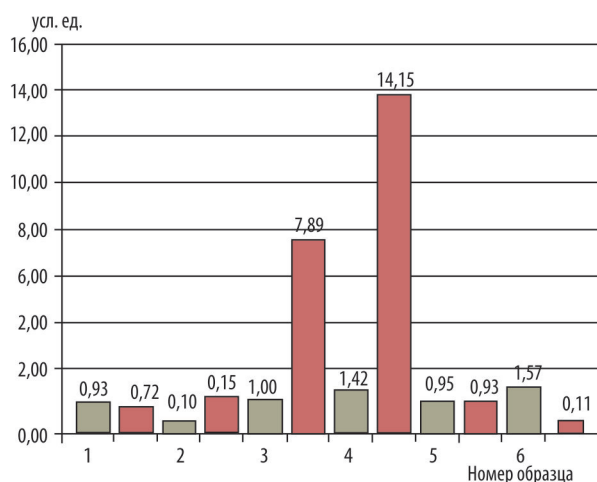


РИСУНОК 5 – Анализ изменения мРНК гена HIF1 α в группе марафонцев в ответ на физическую нагрузку:
 ■ – до нагрузки; ■ – непосредственно после нагрузки

спортсмена. При приблизительно сходном начальном количестве мРНК во всех образцах перед выполнением нагрузки, наличие мРНК гена HIF1 α после нагрузки изменялось с разной степенью интенсивности в разном направлении.

У одного из спортсменов был выявлен редкий вариант гена HIF1 α – аллель 1772T, который, согласно литературным данным, обеспечивает значительно более высокий уровень синтеза HIF1 α . Однако в состоянии гипоксии в лейкоцитах периферической крови этого спортсмена уровень экспрессии мРНК гена HIF1 α оказался ниже, по сравнению с носителями аллелей 1772C.

Полученные результаты согласуются с появившимися недавно данными, свидетельствующими, что при нормальной концентрации кислорода носители гетерозиготного генотипа показывают более активную экспрессию гена HIF1 α , в то время как в условиях гипоксии для спортсменов с генотипом C/C характерен более высокий индукционный уровень синтеза [6, 15].

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 изменяется 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 профессиональных заболеваний и патологий. При выборе вида спорта необходимо учитывать предрасположенность к разного рода профессиональным заболеваниям спортсменов, многие гены – маркеры такой предрасположенности – известны. 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.

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

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности. Вклад генетического компонента в риск артериальных тромбозов составляет более 50 %. Одним из наиболее плодотворных подходов к изучению генетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний является выявление генетических маркеров, ассоциированных с заболеванием, 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 заболевания.

Особую опасность представляют мутации факторов свертываемости крови – мутация протромбина и Лейденская мутация, которые увеличивают риск венозных тромбозов, что нередки у хоккеистов и футболистов, в семь-восемь раз. Своевременное выявление их позволяет проводить профилактику тромбофилий с помощью противосвертывающих средств (антиагрегантов).

Изучение причин внезапной сердечной смерти имеет особое значение, так как позволяет выделить группы риска и 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 возникают в результате декомпенсации имеющегося (врожденного или приобретенного), но не обнаруженного ранее кардиологического заболевания. Отсутствие видимых сердечно-сосудистых структурных аномалий на аутопсиях (при вскрытии) отмечено только в 2 % случаев внезапной сердечной смерти у молодых спортсменов. В США у юных атлетов наиболее часто встречается гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), которая и является причиной более 1/3 всех летальных случаев.

Данное заболевание является одной из основных и, вероятно, наиболее распространенных форм кардиомиопатий – заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией. По современным представлениям, ГКМП – это преимущественно генетически обусловленное заболевание мышцы сердца, характеризующееся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых угрожающих жизни аритмий и внезапной смерти.

Первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная смерть. Провоцирующими факторами при этом обычно являются 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 эти 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. Так, например, наличие аллелей E4 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 Arg/Arg гена TP53 в 2,9 раза повышен риск неблагоприятного исхода. Тормозит процесс восстановления после черепно-мозговых травм и ряд других генов. Результаты исследований такого рода позволяют более точно определить метод лечения, избежать осложнений и ускорить реабилитацию пациента с черепно-мозговой травмой в зависимости от генетических показателей. Избирательный скрининг юных спортсменов на носительство мутаций в генах, определяющих эффективность восстановления после черепно-мозговых травм, в будущем позволит существенно снизить среди спортсменов инвалидизацию и смертность.

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 сверхинтенсивные физические нагрузки могут стать причиной развития этого заболевания.

С целью повышения эффективности прогноза профпатологий возникает необходимость создания диагностического комплекса, включающего 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 пяти человек были выявлены опасные мутации второго и пятого факторов свертываемости крови. Такие мутации определяют высокий (в семь-восемь 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 атлет должен иметь генетический паспорт, в котором указать 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. 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, обладающий терапевтическим эффектом. Эти методы 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 спорт высших достижений, но может применяться и в качестве генетического допинга.

Генетический допинг, по определению WADA, – это «нетерапевтическое применение клеток, генов, генетических элементов или модуляторов экспрессии генов, обладающих способностью повышать спортивные результаты». Введение спортсменам генов, продуцирующих «внутренние» биологически активные вещества,

ТАБЛИЦА 2 – Современные способы детекции генетического допинга и связанные с ними проблемы [7]

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

может повысить их возможности. Работающий в клетках организма ген – это надолго или навсегда.

Атлет, 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 EPO, кодирующий эритропоэтин. Введение дополнительной его копии 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 EPO гематокрит увеличивался на 80 % [18].

Другим известным геном является IGF-I (инсулиноподобный фактор роста 1), ответственный за увеличение мышечной массы [8], которое обеспечивается без тренировок и нагрузок, и он, скорее всего, заменит запрещенные сейчас стероиды. Особенность этого гена заключается в том, что он может использоваться как «ремонтный», ускоряющий процесс регенерации мышечных тканей, которые часто повреждаются из-за перегрузок. Существует около пяти вариаций этого «гена неуязвимости».

В отличие от гена EPO, эффекты IGF-I не распространяются дальше мускула, в который его ввели, т. е. если сделать инъекцию в мышцу ноги, мышечные ткани сердца спортсмена не увеличиваются. А для того чтобы определить, была ли сделана инъекция, нужно брать образец мышечной ткани прямо в точке введения (которую найти почти невозможно). Генный допинг могут использовать для стимулирования роста новых кровеносных сосудов, что способствует увеличению доставки кислорода и питательных веществ к тканям [11]. Для этой цели может использоваться ген, ответственный за синтез фактора роста эндотелия сосудов VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor). В терапии его уже применяют 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 использовать гены, синтезирующие вещества, блокирующие образование или эффекты миостатина, контролирующего рост мышц. Применение их способствует существенному увеличению мышечной массы за счет гиперплазии и гипертрофии. В медицине этот метод был предназначен для лечения мышечной дистрофии Дюшенна и миотонической дистрофии [10].

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 его балансом в крови. Предсказать долгосрочные 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 определенного вектора, выявить который, а также частицы вирусов или химических агентов можно только путем взятия образца ткани (биопсии) в месте инъекции, однако для этого надо знать эту точку, 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 EPO можно ввести практически в любую точку тела для локальной продукции эритропоэтина, который затем попадет в кровоток и будет воздействовать на костный мозг.

В большинстве случаев генетический допинг приводит к образованию протеина, идентичного собственному спортсмена. Только уровень его в крови может указывать на применение допинга. Однако гены можно регулировать, «включая» и «отключая» их с помощью

специальных медицинских препаратов. В исследовании на обезьянах было показано, что таким образом можно контролировать уровень эритропоэтина, в итоге получая необходимый уровень гематокрита [17].

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

В 2003 г. было заведено первое в мире уголовное дело о применении в спорте репоксигена – препарата на основе популярного в генной инженерии аденовирусного вектора, несущего ген эритропоэтина. 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. 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 его выявления 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. Он основан на spiPCR (single-copy primer-internal intron-spanning PCR), для его проведения достаточно образца цельной крови. В основе диагностического метода лежит различие в структуре между трансгенной и геномной ДНК – тДНК не содержит частей интронных последовательностей. Чувствительность метода позволяет выявлять тДНК в огромном количестве геномной ДНК [7].

В настоящий момент очень мало доказанных случаев применения генного допинга в спорте, однако, по некоторым данным, на «черном» рынке уже предлагают все необходимое для генетического допинга [14]. Принятие превентивных мер поможет в борьбе с этой угрозой. Иначе уже в ближайшем будущем олимпийские соревнования превратятся в биотехнологические гонки генетически модифицированных спортсменов.

Литература

1. Моссэ ИБ, Гончар АЛ, Жур ЮВ, и др. Генетические маркеры устойчивости спортсменов к физическим нагрузкам [Genetic markers of athletes' tolerance to physical loads]. В сб.: *Материалы Первого Всероссийского конгресса с международным участием Медицина для спорта-2011*; 2011 Сент. 19-20; Москва. Москва; 2011, с. 294-8.
2. Моссэ ИБ, Гончар АЛ, Кухтинская ЛВ, и др. Генетические маркеры устойчивости организма к гипоксии [Genetic markers of body tolerance to hypoxia]. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2010;11:74-82.
3. Моссэ ИБ, Гончар АЛ, Жур ЮВ, и др. Сравнение генотипов спортсменов разной специализации по комплексу генов спортивной успешности [Comparison of genotypes of athletes of different specialization in the complex of genes of sports success]. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2012;13:19-24.
4. Рогозкин ВА, Ахметов ИИ, Астратенкова ИВ. Перспективы использования ДНК-технологий в спорте [Perspectives of DNA-technologies usage in sport]. *Теория и практика физической культуры*. 2006;7:45-7.
5. Barres R, Yan J, Egan B, et al. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell Metab*. 2012;15(3):405-11. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.01.001.
6. Db'ring F, Onur S, Fischer A, et al. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) gene in elite endurance athletes. *J. of Applied Physiology (1985)*. 2012;108(6):1497-500. DOI: 10.1152/jappphysiol.01165.2009.
7. Beiter T, Zimmermann M, Fragasso A, et al. Establishing a novel single-copy primer-internal intron-spanning PCR (spiPCR) procedure for the direct detection of gene doping. *Exerc. Immunol. Rev*. 2008;14:73-85.
8. Frost RA, Lang CH. Regulation of insulin-like growth factor-I in skeletal muscle and muscle cells. *Minerva Endocrinol*. 2003;28(1):53-73.
9. Gustafsson T, Rundqvist H, Norrbom J, et al. The influence of physical training on the angiotensin II and VEGF-A systems in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2007;2103(3):1012-20.
10. Lee SJ. Extracellular regulation of myostatin: a molecular rheostat for muscle mass. *Immunol. Endocr. Metab. Agents Med. Chem*. 2010;10:183-94.
11. Losordo DW, Vale PR, Hendel RC, et al. 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. *Circulation*. 2002;105(17):2012-18.
12. Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1 α and HIF-2 α mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2006;96:363-9.
13. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, et al. Human gene for physical performance. *Nature*. 1998;393:221-2.
14. Schjerling P. Gene doping. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2008;18(2):121-2.
15. Stepto NK, Coffey VG, Carey AL, et al. Global gene expression in skeletal muscle from well-trained strength and endurance athletes. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2009;41(3):546-65. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31818c6be9.
16. The World Anti-Doping Agency. The 2004 prohibited list international standard. *Molecular Therapy*. 2001;3:819-20.
17. Zhou S, Murphy JE, Escobedo JA, et al. Adeno-associated virus mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in nonhuman primates. *Gene Therapy*. 1998;5(5):665-70.
18. Ye X, Rivera VM, Zoltick P, et al. Regulated delivery of therapeutic proteins after in vivo somatic cell gene transfer. *Science*. 1999;283(5398):88-91.

Перепечатано из: Наука в олимпийском спорте, № 1, 2015.