

ГЕНЕТИКА В СОВРЕМЕННОМ СПОРТЕ: НАУЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ НОВЫХ ДОСТИЖЕНИЙ

© О.В. Пономарева

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Спортивная генетика еще находится в начале пути, но при этом она открывает множество перспектив развития медико-биологического обеспечения спорта. Использование генетических особенностей организма приведет человечество к новым рекордам, потому что теперь важны не только упорство, регулярные тренировки, сила воли и мотивация спортсмена, но и его «олимпийская» наследственность. Применение современных молекулярно-генетических методов позволяет выявить индивидуальные особенности организма человека.

К настоящему моменту известны около 200 генов, которые связаны с развитием и проявлением физических качеств человека. Подробное изучение этих генов необходимо для правильной организации тренировочного процесса, для прогнозирования возможностей спортсменов.

На сегодняшний день тема данной статьи безусловно актуальна, так как спортивная генетика – это одно из ведущих направлений развития современной медицины, которое позволит спортсменам достигнуть высоких результатов. Генетический подход к проблеме спортивной ориентации, отбора спортсменов, несомненно, поможет избежать «брака» в тренерской деятельности, избавит от выполнения нерезультативной работы и обеспечит высокие темпы подготовки атлетов.

С помощью генетических анализов можно определить не только предрасположенность к тому или иному виду спорта, но и выявить возможные проблемы со здоровьем, которые могут стать серьезным препятствием на пути к спортивным победам. Также следует отметить, что такие генетические исследования нашли применение не только в большом спорте, но и используются для правильной организации фитнеса и коррекции фигуры.

Настоящая статья посвящена вопросам спортивной генетики, истории ее становления и развития, а также применения в современном спорте. Подробно рассматриваются основные гены, имеющие практическое значение в исследовании физических возможностей человека. Отдельное внимание уделяется проблеме генного допинга и методам его обнаружения.

Ключевые слова: *генетика, спорт, генетический паспорт, генный допинг, спортивная медицина.*

GENETICS IN MODERN SPORTS: SCIENTIFIC TECHNOLOGIES FOR NEW ACHIEVEMENTS

© O.V. Ponomareva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation



Sports genetics is only at the beginning of the way, but, with this, it opens up many prospects for biomedical support of sports. Use of genetic peculiarities of the organism will lead mankind to new records, because nowadays it is not only perseverance, regular exercise, willpower and motivation of an athlete that are important, but also the "Olympic" inheritance. Application of modern molecular genetic methods makes it possible to identify individual characteristics of a human body.

To this date, there are known about 200 genes associated with the development and manifestation of physical characteristics of an individual. Detailed study of these genes is necessary for proper organization of the training process and for prediction of athletes' potentials.

The topic of this article is undoubtedly relevant nowadays, because sports genetics is one of the main trends of modern medicine that will allow athletes to achieve top results. Genetic approach to the problem of sports orientation and selection of athletes will certainly permit to avoid drawbacks and ineffectiveness of coaching activity and will ensure high rates of preparation of athletes.

With the help of genetic tests we can not only determine predisposition to a particular sport, but also identify probable health problems, which can become a serious obstacle to sports victories. It should also be noted that such genetic studies have been used not only in professional sports but also for the proper organization of fitness and body shaping.

This article is devoted to the issues of sports genetics, history of its formation and development, and application in modern sports. In it, the major genes that are of practical value in the study of human physical abilities, are examined in detail. Special attention is given to the problem of gene doping and methods of its detection.

Keywords: *genetics, sports, genetic passport, gene doping, sports medicine.*

В настоящее время активно развивается предиктивная медицина, целью которой является выявление по структуре ДНК возможных заболеваний у конкретного пациента, а также разработка комплекса профилактических или оздоровительных мероприятий на основе этих исследований. Такие предупредительные меры важны и в спорте, поэтому спортивная генетика позволяет достичь высоких результатов, используя научные методы.

Множество данных, в том числе и результаты последних исследований, подтверждают влияние полиморфизма некоторых генов на физические характеристики спортсмена и, как следствие, на predisposedность организма спортсмена к силовым нагрузкам или к тренировкам на выносливость.

Необходимо принимать во внимание, что развитие и проявление физических качеств человека зависит как от генетических, так и от средовых факторов. Чем больше генетические факторы влияют на физические качества (высокая сте-

пень наследуемости), тем менее успешно эти качества тренируемы, и наоборот [1].

Спортивная генетика позволяет просчитать предел каждого человека для выполнения какого-либо вида упражнений, зависящий не только от характера задания, но и от генетических составляющих. Генотип человека во многом определяет такие важные для спортсменов характеристики как сила, выносливость, состав мышечных волокон и мышечная масса, гибкость, нейромышечная координация, скорость реакции [2].

За последние несколько десятилетий были установлены определенные наследственные факторы, отвечающие за развитие вышеперечисленных качеств у человека. Поэтому спортивная генетика дает полезную информацию о том, как улучшить результативность выступлений, каких спортсменов отобрать на соревнования и кто из них сможет справиться с поставленной задачей. Отбор молодых, перспективных по своим наследственным качествам спортсменов (при одновременно минимальном риске интен-

сивных физических нагрузок для их здоровья) является важным вопросом спортивной медицины, который позволяют решить современные методы генетики.

Внедрение и активное применение молекулярно-генетических технологий позволяет создать оптимальную программу тренировок конкретно для каждого спортсмена, при которой будут максимально эффективно использоваться энергетические ресурсы организма, что позволит добиться высоких спортивных результатов.

Также хотелось бы отметить, что в связи с активным развитием генетики как науки и методов её изучения, генетические исследования становятся всё более и более доступными. На данный момент спортивная генетика присутствует не только в спорте высших достижений, но и в любительском спорте. Фитнес – это важная составляющая здорового образа жизни, и подходить к вопросу его правильной организации следует ответственно. В этом случае на основе генетического исследования врач-генетик может рекомендовать определенную диету, режим питания, режим тренировок, а также характер упражнений с учетом индивидуальных особенностей организма. Кроме того, спортивная генетика позволяет выявить заболевания, к которым генетически предрасположен человек (например, сердечно-сосудистые заболевания, бронхиальная астма, ожирение). На основе полученных данных можно рекомендовать профилактические мероприятия по предупреждению этих заболеваний для каждого конкретного человека.

Этапы развития спортивной генетики

Спортивная генетика – молодая наука, на данный момент ей всего 38 лет.

Провозглашение её как отрасли знания произошло на олимпийском научном конгрессе «Спорт в современном обществе», который проводился в Тбилиси в 1980 году. Также там было создано «Международное научное общество по спортивной генетике и соматологии».

В 1983 году Клод Бушар впервые предложил термин «генетика физической

(двигательной) деятельности» (genetics of fitness and physical performance). Тогда он опубликовал два обзора в одном номере журнала «Exercise and Sport Science reviews», где представил обобщающие факты, во-первых, об индивидуальных различиях в ответ на физические нагрузки, во-вторых, о наследуемости многих качеств, вовлеченных в процесс физической деятельности [3].

1995 год ознаменовался началом международного проекта HERITAGE (HEalth, RIsk Factors, Exercise Training And GEnetics) под руководством Клода Бушара. В проекте приняли участие несколько исследовательских центров и более 800 добровольцев, которые подвергались физическим нагрузкам в течение нескольких недель. К. Бушар и его коллеги вели поиск полиморфных локусов, ассоциированных с физической деятельностью, и опубликовали сотни работ на тему наследуемости физических факторов человека. Прогресс в понимании данного вопроса был значительным.

В 1998 году в журнале «Nature» была опубликована научная статья «Human gene for physical performance» молодого британского ученого Хью Монтгомери. Он представил результаты своей работы с коллективом авторов (19 человек) по изучению роли гена *ACE* (ангиотензин-конвертирующего фермента – от англ. angiotensin converting enzyme) в спортивной деятельности. Х. Монтгомери и его коллеги исследовали группу высокогорных альпинистов [4]. Размер статьи – всего одна страница, где говорится 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* [5].

Данная публикация привлекла внимание всего научного общества и общества в целом. Мировые СМИ сообщали об открытии «гена спорта» (гена *ACE*), благодаря которому теперь можно было выявить предрасположенность к определен-

ному виду спорта или физической деятельности у любого человека.

Среди отечественных ученых следует отметить Эдуарда Георгиевича Мартиросова, создавшего на базе ВНИИФК (Всероссийский научно-исследовательский институт физической культуры и спорта) в 1972 году Лабораторию спортивной антропологии (впоследствии получившая название «Лаборатория спортивной антропологии, морфологии и генетики») [6].

Позже исследования в области спортивной генетики были начаты в лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург), а также в лабораториях Института биохимии им. А.Н. Баха РАН (Москва), во Всероссийском НИИ физической культуры (Москва), НИИ трансплантологии и искусственных органов (Москва) и Российском государственном университете физической культуры (Москва) [7]. Сейчас такие лаборатории находятся не только в Москве и Санкт-Петербурге, но и в других крупных научных центрах России.

Спортивная генетика развивается довольно быстро, так как количество новых изученных генов, характеризующих физические качества человека, растет в геометрической прогрессии: в 1997 г. – 5 генов; в 2000 г. – 24 гена; в 2004 г. – 101 ген [8]. К настоящему моменту известно около 200 генетических маркеров (ДНК-полиморфизмов), ассоциированных с развитием и проявлением физических качеств [9].

Основные гены, имеющие практическое значение в исследовании физических возможностей человека

В спорте, чтобы достичь наиболее высокой производительности, талантливые спортсмены должны быть отобраны правильно и своевременно, а затем включены в долгосрочные, распланированные тренировочные программы [10].

Сегодня, в связи с тем, что инвестиции в спорт и отдельных спортсменов достигают серьезных сумм, вопрос эффективного отбора атлетов как никогда актуален [10].

Каждый из нас индивидуален, мы несем в себе уникальную генетическую

информацию. И нашу уникальность можно изучить с помощью методов ДНК-диагностики, которая показывает особенности метаболизма, состояния систем органов, свойств психики.

В спортивной генетике для подробного исследования генетического материала широкое применение нашли такие молекулярно-генетические методы как: ПЦР, ПЦР в реальном времени, ПДРФ-анализ, QTL-картирование, NGS, NNGS, технология биочипов, а также цитогенетические (кариотипирование, флюоресцентная гибридизация *in situ* или метод FISH), генеалогические и биохимические методы исследования.

Производить ДНК-типирование по всем возможным генам, отвечающим за атлетические характеристики человека, нецелесообразно и нерационально. Полученную информацию нужно правильно интерпретировать и сделать выводы в отношении каждого отдельного случая. При этом и анализ одного гена недостаточно информативен.

Генетический анализ предоставляет информацию о наследственной предрасположенности к определенному виду спорта. Например, скелетные мышцы состоят из двух отдельных типов мышечных волокон: быстрых и медленных. Медленные волокна характеризуются небольшой силой сокращения, но низкой утомляемостью, они участвуют в выполнении низкоинтенсивной силовой работы в течение длительного времени. Быстрые волокна, напротив, отличаются большей силой сокращения и высокой утомляемостью, они задействуются при выполнении короткой высокоинтенсивной силовой работы [11]. Для мышц, в составе которых преобладают медленные волокна, наиболее эффективными будут аэробные нагрузки. Таковыми видами спорта являются плавание, гребля, большой теннис, бег на длинные дистанции, велосипедный спорт, спортивная ходьба. А для мышц, в составе которых преобладают быстрые мышечные волокна, наиболее эффективны анаэробные нагрузки (силовые тренировки). Борьба, спринтерский бег, пауэрлифтинг, армре-

стлинг, скалолазание – примеры двигательной активности, основанной на анаэробном метаболизме мышц.

Тип мышечных волокон, преобладающих в нашем организме, определен генетически (это связывают с полиморфизмом гена *ACE*). Так, результаты стайера (бегун на длинные дистанции) в беге на 2000 метров негативно коррелируют с его же результатами в беге на 100 метров.

Когда тип физической нагрузки соответствует наследственной предрасположенности, человек может добиться лучших результатов и получить максимальный эффект от тренировок за наиболее короткое время.

Имеющиеся в настоящее время генетические тесты оценивают несколько общих вариантов, предположительно связанных с атлетическими способностями (такие гены, как *ACTN3*, *ACE*, *NOS3*) или травмами (такие гены, как *COL5A1*, *COL1A1*, *MMP3*). Получив определенные данные, мы можем быть вполне уверены в некоторых из ассоциаций этих генов с какой-либо физической предрасположенностью. Так, например, ген *ACE* определяет выносливость, а *ACTN3* – силовые качества. Однако интерпретацию результатов генетических испытаний спортсмена необходимо делать осторожно, принимая во внимание тот факт, что любой генетический вариант объясняет лишь небольшую часть производительности, и многое зависит от количества тренировок, их организации, питания, суточного режима и прочих факторов внешней среды [12].

Основные гены, имеющие практическое значение в исследовании физических возможностей человека, представлены в таблице 1. Теперь хотелось бы обсудить некоторые из них и функции продуктов этих генов в отдельности.

Ген ACE: Ангиотензинпревращающий фермент – пептидаза, являющаяся частью ренин-ангиотензиновой системы, превращающий ангиотензин I в активный октапептид ангиотензин II, сужающий сосуды и стимулирующий выброс альдостерона, который, в свою очередь, повышает

артериальное давление, а также деградацию кининов, снижающих артериальное давление. Ген *ACE* также экспрессируется в скелетных мышцах, где, как было показано Н. Wagner et al., влияет на биометрические параметры мышц, включающие силу и скорость сокращения [11]. Аллель *I* связывают с увеличением выносливости спортсмена, тогда как аллель *D* – с увеличением способности совершать значительное усилие в течение короткого временного промежутка [11]. В данный момент ген *ACE* является наиболее часто исследуемым маркером в контексте влияния генотипа на предрасположенность организма к тому или иному типу физических нагрузок.

Ген ACTN3: *ACTN3* считается одним из наиболее важных генов, который связан с физической подготовкой (аэробной и анаэробной) и непосредственно вносит вклад в развитие структуры и функции мышечных волокон. *ACTN3* экспрессируется строго в быстрых мышечных волокнах, что связано с силой мышц и маневренностью у спортсменов [13]. Продуктом гена является альфа-актинин-3.

У данного гена существует два аллеля: основной (функциональный) аллель гена *ACTN3* обозначается как *R*, минорный (более редкий и нефункциональный) аллель – как *X*. Соответственно, возможные генотипы по этому гену – *RR*, *RX*, *XX*. Спортивные характеристики, зависящие от варианта *ACTN3*-генотипа, представлены в таблице 2 (по данным [10]).

Ген UCP2: ген митохондриального разобщающего белка 2 (uncoupling protein 2) является одним из представителей семейства разобщающих белков (термогенинов). Механизм их действия заключается в том, что субстрат дыхания окисляется, фосфорилирование не происходит, и энергия выделяется в виде тепла. Разобщающий белок 2 участвует в термогенезе, регуляции жирового и энергетического обменов, защищает от активных форм кислорода, а также оказывает влияние на секрецию инсулина и обладает нейропротекторным действием. Ген локализован на 11 хромосоме.

Таблица 1

Основные гены, имеющие практическое значение в исследовании физических возможностей человека

ГЕН	ЧТО КОДИРУЕТ
Выносливость и скоростно-силовые качества	
<i>PPARD</i>	дельта-рецептор, активируемый пролифераторами перексисом
<i>NRF2</i>	фактор транскрипции, регулирующий экспрессию ферментов антиоксидантной системы
<i>PGC-1 alpha</i>	1-альфа-коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифераторами перексисом
<i>HIF-1 alpha</i>	фактор, индуцируемый гипоксией, 1-альфа
<i>HIF-2 alpha</i>	фактор, индуцируемый гипоксией, 2-альфа
<i>GYS1</i>	гликогенсинтаза скелетных мышц
<i>HBA1, HBA2, HBB</i>	гемоглобин
<i>ADRB2</i>	бета-2-адренергический рецептор
<i>NOS3</i>	эндотелиальная синтаза окиси азота
<i>CHRM2</i>	M ₂ -холинорецепторы
<i>UCP2</i>	разобщающий белок 2
<i>UCP3</i>	разобщающий белок 3
<i>VEGF</i>	факторы роста эндотелия сосудов
<i>EPO</i>	эритропоэтин
Эффективность работы мышц	
<i>ACE</i>	ангиотензинпревращающий фермент
<i>CK-MM</i>	креатинкиназа (изоформа MM)
<i>ACTN3</i>	альфа-актинин-3
<i>MLCK</i>	киназа легких цепей миозина
<i>AMPD1</i>	АМФ-дезаминаза
<i>IGF-1</i>	инсулиноподобный фактор роста 1
Связочный аппарат	
<i>COL1A1</i>	проколлаген альфа-1
<i>COL5A1</i>	коллаген типа 5 альфа 1
<i>TNC</i>	тенасцин С (адгезивный белок внеклеточного матрикса)
<i>ELN</i>	эластин
<i>FBN2</i>	фибриллин 2
<i>MMP3</i>	матриксная металлопротеиназа-3
Психологические особенности	
<i>5HTT</i>	серотониновый транспортер
<i>BDNF</i>	нейротрофический фактор мозга
<i>HTR2A (SR)</i>	рецептор серотонина
<i>DRD2</i>	рецептор дофамина
<i>MTHFR</i>	метилентетрагидрофолатредуктаза (один из генов-кандидатов шизофрении)

Таблица 2

Соотношение между *ACTN3*-генотипом и спортивными характеристиками

Вариант генотипа	Спортивные характеристики	Рекомендуемые виды спорта
<i>RR</i>	- Скорость - Высокие силовые характеристики - Быстрота - Относительно низкая выносливость	- Бодибилдинг - Дзюдо и другие боевые искусства - Борьба - Плавание и велосипедный спорт (на короткие дистанции)
<i>RX</i>	- Выносливость - Способность к длительным нагрузкам - Хорошая реакция	- Бодибилдинг - Футбол, баскетбол, гандбол, большой теннис - Спортивная ходьба, плавание, велосипедный спорт (короткие/длинные дистанции)
<i>XX</i>	- Относительно высокая выносливость - Способность к длительным нагрузкам - Сила/скорость	- Марафон - Триатлон - Плавание и велосипедный спорт (на длинные дистанции)

Экспрессия гена *UCP2* отмечается в большей степени в сердце, лёгкой, белой и бурой жировой тканях, β -клетках поджелудочной железы, и в меньшей – в скелетных мышцах, нервной ткани, почках и печени. Установлено, что экспрессия гена *UCP2* увеличивается в скелетных мышцах человека в ответ на тренировку аэробной направленности [14]. Препятствуя выработке инсулина клетками поджелудочной железы, продукт гена *UCP2* способствует липолизу – использованию жирных кислот в качестве источника энергии, что увеличивает работоспособность и выносливость организма [15].

Ген UCP3: ген митохондриального разобщающего белка 3 (uncoupling protein 3), как и ген *UCP2* локализован на 11 хромосоме. Разобщающий белок 3 участвует в терморегуляции, транспорте жирных кислот, углеводном обмене и нейтрализации активных форм кислорода, вызывающих липид-индуцированный оксидативный стресс и повреждение митохондрий. Было установлено, что экспрессия гена *UCP3* в скелетных мышцах человека увеличивается в ответ на выполнение аэробных физических нагрузок [14].

Ген NOS3: продуктом гена является эндотелиальная синтаза окиси азота. NO – это один из наиболее важных биологических медиаторов, участвующий в множестве физиологических и патологических процессов. Является третичным посредником кальциевой мессенджерной системы. NO участвует в реализации многих важных функций, таких, как: лабильность нейротрансмиссии, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц (их расслабление), регулирование потребления глюкозы во время физических нагрузок, обеспечение сократительной функции миокарда, регуляция стресс-реакции, состояние памяти и др. Главным источником синтеза NO в организме служит аминокислота L-аргинин. Преобразование аргинина в NO и цитруллин катализирует кальцийкальмодулинзависимый фермент NO-синтаза [14].

Гены HIF-1 alpha и HIF-2 alpha: гипоксия-индуцируемый фактор-1 α (*HIF1A*) является транскрипционным фактором, регулирующим экспрессию нескольких генов в ответ на гипоксический стимул. Это такие гены, продуктами которых являются белки, участвующие в переносе кислорода, гликолитические ферменты и транспортеры глюкозы [16]. *HIF-2 alpha* приводит к экспрессии генов, продукты которых участвуют в пролиферации, ангиогенезе и метаболизме глюкозы [17].

Ген VEGF: кодирует белки семейства VEGF (эндотелиальный фактор роста сосудов), представляющих собой гликопротеин, который специфически воздействует на эндотелиальные клетки и обладает различными эффектами, в том числе повышает проницаемость сосудов, индуцирует ангиогенез, васкулогенез и рост эндотелиальных клеток. К основным функциям VEGF относится образование новых кровеносных сосудов в эмбриональном периоде или после травмы, усиление роста мышц после физических упражнений, обеспечение коллатерального кровообращения. Векторы с геном *VEGF* могут использоваться как генный допинг.

Генный допинг: принцип действия и методы обнаружения

Генный (генетический) допинг определяется Всемирным антидопинговым агентством (ВАДА, WADA – World Anti-Doping Agency) как «нетерапевтическое использование генов, генетических элементов и / или клеток, которые обладают способностью повышать спортивные результаты». С помощью методов генной терапии генетический материал доставляется в собственные клетки организма, которые затем продуцируют белок, кодируемый данным геном [18].

Следует четко различать понятия «генный допинг» и «генная терапия». В спорте генная терапия безусловно имеет важное значение в лечебных целях. Она может использоваться для лечения таких травм как мышечные повреждения, разрывы связок и сухожилий, переломы костей. После полученной травмы спортсмен

вынужден долго лечиться и восстанавливаться, а перенос генов, кодирующих необходимые ростовые факторы, в поврежденную ткань способствует ускоренной регенерации тканевых дефектов. Генная терапия уже пришла в спорт высших достижений, поэтому нужно следить за тем, в каких целях она применяется – в качестве лечения или в качестве генного допинга.

Допинг, запрещенный Международным олимпийским комитетом (МОК) и Всемирным антидопинговым агентством (ВАДА), использовался с начала 1920-х годов в виде анаболических стероидов, эритропоэтина, амфетамина, модафинила и прочих других средств. Теперь, с завершением проекта «Геном человека» и развития генной терапии в медицине, мы достигли динамичного прогресса в исследовании технологий генного допинга и доставки генов для улучшения результатов в различных видах спорта [19].

Генетический материал можно вводить либо *in vivo*, либо *ex vivo*. *In vivo* представляет собой прямую доставку гена в организм человека, то есть в кровеносные сосуды или ткань/орган-мишень. При методе *ex vivo*, клетки берут от пациента, а затем после генетической модификации, размножения и селекции вновь вводят в организм пациента [19].

В генной терапии и, аналогично, при генном допинге генетический материал доставляется в клетки и ткани с использованием различных носителей, которые могут быть вирусными или невирусными. Используя вирусные векторы (аттенуированные ретровирусы, аденовирусы или лентивирусы), трансген высвобождается в клетках-мишенях и экспрессируется с использованием механизмов репликации [19].

Физические методы доставки генов позволяют переносить ДНК в цитоплазму или ядро клетки через локальное и обратимое повреждение клеточной мембраны. Наиболее распространенным физическим методом является электропорация, основанная на применении высоковольтного электрического импульса, что приводит к образованию гидрофильных пор в клеточ-

ной мембране диаметром всего несколько нанометров. Электропорация является очень эффективным методом, и одной из ее сильных сторон является защита клеток от введения нежелательных веществ во время доставки трансгена. В настоящее время электропорация является наиболее часто используемым методом введения ДНК в клетки кожи или клетки печени [19].

Биохимические методы включают использование химических носителей, которые образуют комплексы с нуклеиновыми кислотами для нейтрализации их отрицательного заряда. Такие комплексы проникают в клетку путем фагоцитоза, а реже – путем слияния с клеточной мембраной. Некоторые из химических носителей облегчают высвобождение нуклеиновой кислоты в цитоплазму из эндосомы и защищают ее от клеточных нуклеаз [19].

Эритропоэтин (*EPO*) представляет собой гликопротеин, продуцируемый преимущественно почками, который воздействует на клетки-предшественники эритроцитов в костном мозге, регулируя образование эритроцитов в процессе эритропоэза. Следовательно, возрастает гематокрит и количество гемоглобина, что увеличивает доставку кислорода к клеткам и тканям. Генная доставка *EPO* была продемонстрирована в нескольких экспериментальных исследованиях и с использованием множества векторов, включая внутримышечную инъекцию *EPO* [18].

В вопросе генного допинга очень интересен ген *IGF-1* (инсулиноподобный фактор роста 1). Его внедрение обеспечивает увеличение мышечной массы без нагрузок и тренировок. Считается, что применение данного гена в качестве допинга вскоре заменит стероиды.

Он оказывает эффекты на скелетные мышцы (гипертрофия и блокирование атрофии мышц), а также обладает защитным действием на хрящевые клетки [18]. Этот ген может использоваться как «ремонтный», так как он ускоряет процесс регенерации мышечных тканей, которые часто повреждаются из-за перегрузок. Существует около пяти вариаций этого «гена не-

уязвимости». В отличие от гена *EPO*, эффекты *IGF-1* не распространяются дальше мускула, в который его ввели, т. е. если сделать инъекцию в какую-либо мышцу ноги, миокард спортсмена не увеличивается. Чтобы подтвердить, была ли сделана инъекция, нужно взять образец мышечной ткани прямо в точке введения (которую найти почти невозможно) [8]. У крыс введение гена инсулиноподобного фактора роста-1 (*IGF-1*) в рекомбинантном вирусном векторе привело к увеличению мышечной массы, силы, выносливости [20].

Было обнаружено, что инъекция плазмиды с геном сосудистого эндотелиального фактора роста А (*VEGFA*) в мышцу пациентов с хронической критической ишемией конечностей привела к улучшению дистального кровотока [21]. В терапии его уже применяют для формирования шунтов у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеваниями периферических артерий [8].

Инъекция гена дельта-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (*PPARD*) в мышечные зиготы улучшала выносливость мышцей на беговой до-

рожке и одновременно приводила к резистентности к ожирению даже при отсутствии физических упражнений и диете с высоким содержанием жиров [22].

Еще одно направление генного допинга связано с ингибированием миостатина, контролирующего рост мышц (подавляет его). Миостатин кодируется геном *MSTN*. Ингибирование миостатина (например, путем делеции *MSTN*) приводит к существенному увеличению мышечной массы за счет гипертрофии и гиперплазии, что это нашло применение в лечении миодистрофии Дюшенна и миотонической дистрофии, но также может быть использовано в качестве генного допинга.

Увеличение мышечной массы за короткий промежуток времени может способствовать развитию кардиомиопатии, что впоследствии приводит к сердечному приступу. Чрезмерный рост мышечной массы также приводит к перегрузке костно-мышечной системы, что чревато травмами костей сухожилий, связок [19].

Основные эффекты, проявляющиеся при ингибировании миостатина, представлены на рисунке 1 (по данным [23, 24]).

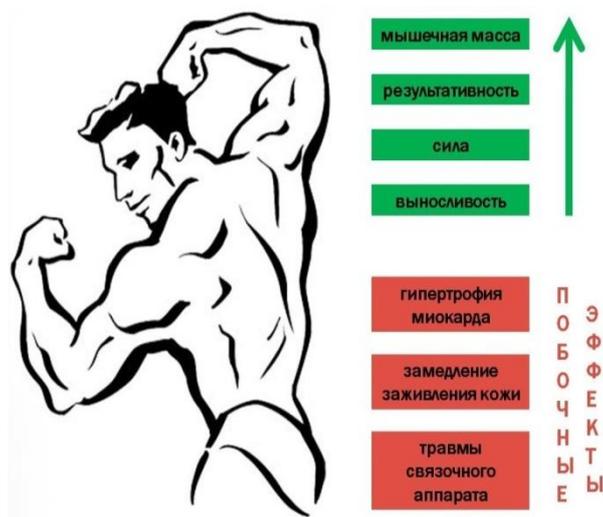


Рис. 1. Ингибирование миостатина

Обнаружение генного допинга затруднено, потому что экспрессируемые белки идентичны эндогенным вариантам того же белка [18].

Метод, который может обеспечить

специфическое обнаружение генного допинга – это биопсия мышц для тестирования на инъекционные вирусные частицы. Однако, данный метод непопулярен из-за его инвазивного характера. И при прове-

дении этого анализа возникают некоторые трудности: инженерные вирусные продукты могут быть неотличимы от их эндогенных аналогов, и неясно, как долго такие частицы будут сохраняться после их инъекции [25].

Конечным средством обнаружения генного допинга может быть иммунологическое обнаружение антител, продуцируемых в ответ на инъекционные вирусные частицы. Кроме того, поскольку доставка гена требует инъекции большой дозы (несколько миллионов частиц) рекомбинантного вируса, предполагается, что будут наблюдаться некоторые очень агрессивные иммунные реакции; и что они будут сопровождаться значительно более высокими титрами антител, чем те, которые выявляются при типичных вирусных инфекциях [25].

В будущем, применение этого метода обнаружения может быть ограничено развитием все более эффективных векторных систем, которые не будут вызывать такие иммунологические реакции [25].

В последние годы был открыт новый метод определения генного допинга. Он основывается на *spiPCR* (single-copy primer-internal intron-spanning PCR) и для его проведения достаточно образца цельной крови. Принцип метода заключается в выявлении различия в структуре между транскриптом и геномной ДНК – транскриптная ДНК не содержит интронных последовательностей. Чувствительность метода достаточно высока. С его помощью можно обнаружить транскрипционную ДНК в огромном количестве геномной ДНК [26].

Из-за сложности обнаружения генного допинга, на сегодняшний день известно крайне мало подтвержденных случаев его использования.

В 2003 г. было заведено первое в мире уголовное дело о применении в спорте генного допинга. Компанией Oxford BioMedica был разработан репоксиген – препарат на основе аденовирусного вектора, несущего ген эритропоэтина. Репоксиген был создан как антианемическое средство и не предназначался для использования в целях достижения высо-

ких спортивных результатов. Данный препарат стал печально известен после того, как немецкий тренер Томас Спрингштейн (Thomas Springstein) опробовал его на своих подопечных. Эта ситуация вызвала большой общественный резонанс не только из-за самого факта применения допинга, но и из-за того, что Спрингштейн экспериментировал с репоксигеном на юниорах в возрасте до 18 лет.

Заключение

Спортивная генетика открывает большие перспективы развития спорта, так как она позволяет проводить отбор спортсменов, принимая во внимание их генетические характеристики и в соответствии с ними разрабатывать программы тренировок, отдыха, питания и прочих моментов. В России уже несколько спортивных федераций активно используют возможности спортивной генетики. Например, президент Всероссийской федерации художественной гимнастики Ирина Александровна Винер обязательно проводит ДНК-тестирование для каждой спортсменки.

Гены, ответственные за проявление спортивных характеристик, активно изучаются и за относительно небольшой промежуток времени количество таких генов значительно возросло. Существует еще достаточно широкий спектр генов, полиморфизм которых связывают с индивидуальными различиями в физиологическом ответе на разные типы физических нагрузок. Можно с уверенностью говорить о том, что на сегодня далеко не все корреляции установлены.

Также следует отметить важность генной терапии в спорте, целью которой является эффективное лечение травм и других заболеваний. Практическое значение спортивной генетики в большом спорте трудно переоценить. Но при этом не стоит путать генную терапию с генным допингом – явлением достижений современной медицинской науки, с которым следует активно бороться, разрабатывая новые методы его обнаружения.

Таким образом, спортивная генетика – это быстроразвивающаяся область

генетики и медицины. Она обеспечивает научно обоснованный отбор молодых, перспективных, здоровых спортсменов, определяя наследственную предрасположенность не только к тому или иному виду спорта, но и к каким-либо заболеваниям. Это позволяет объективно оценить возможности спортсмена и риск

«большого спорта» для его здоровья. Вполне возможно, что в скором времени генетические исследования в спорте станут обязательной, а не дополнительной процедурой, и заключение врача-генетика по каждому конкретному спортсмену будет определять его судьбу в профессии.

Литература

1. Глотов О.С., Глотов А.С., Пакин В.С., и др. Мониторинг здоровья человека – возможности современной генетики // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013. Сер. 3, Вып. 2. С. 95-107.
2. Моссэ И. Б. Сравнение генотипов спортсменов разной специализации по комплексу генов спортивной успешности. В кн.: Кильчевский А.В., ред. Молекулярная и прикладная генетика: сборник научных трудов. Минск: Право и экономика; 2012. Т. 13. С. 19-24.
3. Rankinen T., Bray M.S., Hagberg J.M., et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2005 update // Med. Sci. Sports Exerc. 2006. Vol. 38, №11. P. 1863-1888.
4. Montgomery H.E., Marshall R., Hemingway H., et al. Human gene for physical performance // Nature. 1998. Vol. 393. P. 221-222.
5. Моссэ И.Б. Генетика спорта: вчера, сегодня завтра // Труды БГУ. 2012. Т. 7, ч. 1. С. 56-68.
6. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта. М.: Советский спорт; 2009.
7. Баранов В.С., ред., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В., и др. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: ООО «Изд-во Н-Л»; 2009.
8. Моссэ И.Б. Молекулярно-генетические технологии в спорте высших достижений // Наука в олимпийском спорте. 2015. №1. С. 43-51.
9. Иманбекова М.К., Жолдыбаева Е.В., Есентаев Т.К., и др. Спорт и генетика // Биотехнология. Теория и практика. 2013. №2. С. 4-11. doi: 10.11134/btp.2.2013.1
10. Ozveren Y., Ozcaldiran B., Durmaz B., et al. Talent selection and genetics in sport // Turkish Journal of Sport and Exercise. 2014. Vol. 16, №2. P. 1-8.
11. Пашинская Л.Д. Спортивная генетика: к какому типу физических нагрузок предрасположен Ваш организм. В кн.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Физическая культура и спорт в системе образования России: инновации и перспективы развития». СПб.; 2016. С. 241-246.
12. Mattson C.M., Wheeler M.T., Waggott D., et al. Sports genetics moving forward: lessons learned from medical research // Physiological Genomics. 2016. Vol. 48, №3. P. 175-182.
13. Jung H., Lee N., Park S. Interaction of *ACTN3* gene polymorphism and muscle imbalance effects on kinematic efficiency in combat sports athletes // J. Exerc. Nutrition Biochem. 2016. Vol. 20, №2. P. 1-7.
14. Козырев А.В. Роль генов *NOS*, *UCP2* и *UCP3* в предрасположенности к занятиям академической греблей // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. 2011. Т. 18, №1. С. 1-6.
15. Моссэ И.Б., Кильчевский А.В., Кундас Л.А., и др. Некоторые аспекты ассоциации генов с высокими спортивными достижениями // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т. 21, №3. С. 296-303.
16. Döring 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 // Physiological Genomics. 2010. Vol. 108, №6. P. 1497-1500.
17. Carroll V.A., Ashcroft M. Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α versus HIF-2 α in the regulation of HIF target genes in response to hypoxia, insulin-like growth factor-I, or loss of von Hippel-Lindau function: implications for targeting the HIF pathway // Cancer Research. 2006. Vol. 66, №12. P. 6264-6270.
18. Gould D. Gene doping: gene delivery for olympic victory // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 76, №2. P. 292-298.
19. Brzezińska E., Domańska D., Jegier A. Gene doping in sport – perspectives and risks // Biology of Sport. 2014. Vol. 31, №4. P. 251-259.
20. Lee S., Barton ER., Sweeney HL., et al. Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats // J. Appl. Physiol. 2004. Vol. 96, №3. P. 1097-1104.
21. Shyu K.G., Chang H., Wang B.W., et al. Intramuscular vascular endothelial growth factor gene therapy in patients with chronic critical leg ischemia // Am. J. Med. 2003. Vol. 114, Issue 2. P. 85-92.
22. Wang Y.X., Zhang C.L., Yu R.T. Regulation of muscle fiber type and running endurance by *PPARdelta* // PLoS Biol. 2004. Vol. 2, №10. P.e294.
23. Li X., Wang S., Tan SC., et al. The A55T and K153R polymorphisms of *MSTN* gene are associated with the strength training-induced muscle hypertrophy among Han Chinese men // Journal of Sports Sciences. 2013. Vol. 32, №9. P. 883-891.

24. Yamada AK., Verlengia R., Bueno CR. Jr. Myostatin: genetic variants, therapy and gene doping // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012. Vol. 48, №3. P. 369-377.
25. Battery L., Solomon A., Gould D. Gene doping: Olympic genes for Olympic dreams // *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2011. Vol. 104, №12. P. 494-500.
26. 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. Vol. 14. P. 73-85.
- References**
1. Glotov OS, Glotov AS, Pakin VS, et al. Monitoring zdorov'ja cheloveka – vozmozhnosti sovremennoj genetiki. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2013;3(2):95-107. (In Russ).
2. Mosse IB. Sravnenie genotipov sportsmenov raznoj specializacii po kompleksu genov sportivnoj uspešnosti. In: Kil'chevskij A.V., ed. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika: sbornik nauchnyh trudov*. Minsk: Pravo i ehkonomika; 2012;13:19-24. (In Russ).
3. Rankinen T, Bray MS, Hagberg JM, et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2005 update. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(11):1863-88. doi:10.1249/01.mss.0000233789.01164.4f
4. Montgomery HE, et al. Human gene for physical performance. *Nature*. 1998;393:221-2.
5. Mosse IB. Sports Genetics: yesterday, today, tomorrow. *Trudy BGU*. 2012;7(1):56-68. (In Russ).
6. Ahmetov II. *Molekuljarnaja genetika sporta*. Moscow: Sovetskij sport; 2009. (In Russ).
7. Baranov VS, Ivashhenko TJe, Baranova EV, et al. *Geneticheskij pasport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny*. Saint-Petersburg: OOO Izdvo N-L; 2009. (In Russ).
8. Mosse IB. Molekuljarno-geneticheskie tehnologii v sporte vysshih dostizhenij. *Nauka v olimpijskom sporte*. 2015;1:43-51. (In Russ).
9. Imanbekova MK, Zholdybaeva EV, Esentaev TK, et al. Sport and genetics. *Biotechnology. Theory and practice*. 2013;2:4-11. (In Russ).
10. Ozveren Y, Ozcaldiran B, Durmaz B, et al. Talent selection and genetics in sport. *Turkish Journal of Sport and Exercise*. 2014;16(2):1-8. doi:10.15314/tjse.201428098
11. Pashinskaja LD. Sportivnaja genetika: k kakomu tipu fizicheskikh nagruzok predraspolzhen vash organizm. In: Materialy Vserossijskoj nauchno-praktičeskoj konferencii «Fizicheskaja kul'tura i sport v sisteme obrazovanija Rossii: innovacii i perspektivy razvitija». Saint-Petersburg; 2016;241-6. (In Russ).
12. Mattson CM, Wheeler MT, Waggott D, et al. Sports genetics moving forward: lessons learned from medical research. *Physiological Genomics*. 2016;48(3):175-82. doi: 10.1152/physiolgenomics.00109.2015
13. Jung H, Lee N, Park S. Interaction of *ACTN3* gene polymorphism and muscle imbalance effects on kinematic efficiency in combat sports athletes. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2016;20(2):1-7. doi:10.20463/jenb.2016.06.20.2.1
14. Kozyrev AV. The role of genes nos, ucp2 and ucp3 in predisposition to rowing engagement. *The Russian Journal of Physical Education and Sport*. 2011;1(18):1-6. (In Russ).
15. Mosse IB, Kil'chevskij AV, Kundas LA, et al. Some aspects of gene association with high sport achievements. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selekcii*. 2017; 21(3): 296-303. (In Russ).
16. Döring 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. *Physiological Genomics*. 2010; 108(6):1497-500. doi:10.1152/jappphysiol.01165.2009
17. Carroll VA, Ashcroft M. Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α versus HIF-2 α in the regulation of HIF target genes in response to hypoxia, insulin-like growth factor-I, or loss of von Hippel-Lindau function: implications for targeting the HIF pathway. *Cancer Research*. 2006;66(12): 6264-70. doi:10.1158/0008-5472.can-05-2519
18. Gould D. Gene doping: gene delivery for olympic victory. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(2):292-8. doi:10.1111/bcp.12010
19. Brzeziańska E, Domańska D, Jegier A. Gene doping in sport – perspectives and risks. *Biology of Sport*. 2014;31(4):251-9. doi:10.5604/20831862.1120931
20. Lee S, Barton ER, Sweeney HL, et al. Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. *J Appl Physiol*. 2004;96(3):1097-104. doi: 10.1152/jappphysiol.00479.2003
21. Shyu KG, Chang H, Wang BW, et al. Intramuscular vascular endothelial growth factor gene therapy in patients with chronic critical leg ischemia. *Am J Med*. 2003;114(2):85-92. doi:10.1016/s0002-9343(02)01392-x
22. Wang YX, Zhang CL, Yu RT. Regulation of muscle fiber type and running endurance by *PPARdelta*. *PLoS Biol*. 2004;2(10):e294.
23. Li X, Wang S, Tan SC, et al. The A55T and K153R polymorphisms of *MSTN* gene are associated with the strength training-induced muscle hypertrophy among Han Chinese men. *Journal of Sports Sciences*. 2013;32(9):883-91. doi:10.1080/02640414.2013.865252
24. Yamada AK, Verlengia R, Bueno CR. Jr. Myostatin: genetic variants, therapy and gene doping. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;48(3):369-77. doi:10.1590/s1984-8250201200300003

25. Battery L, Solomon A, Gould D. Gene doping: Olympic genes for Olympic dreams. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2011;104(12):494-500. doi:10.1258/jrsm.2011.110240

26. 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.

Информация об авторах [Authors Info]

Пономарева О.В. – студентка 3 курса лечебного факультета, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Российская Федерация. e-mail: olgaronomaryeva@yandex.ru
SPIN: 5495-9711, ORCID ID: 0000-0003-1298-5524.

O.V. Ponomareva – 3rd year Student of Medical Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
e-mail: olgaronomaryeva@yandex.ru
SPIN: 5495-9711, ORCID ID: 0000-0003-1298-5524.

Цитировать: Пономарева О.В. Генетика в современном спорте: научные технологии для новых достижений // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №4. С. 569-581. doi:10.23888/HMJ201864569-581

To cite this article: Ponomareva OV. Genetics in modern sports: scientific technologies for new achievements. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(4):569-81. doi:10.23888/HMJ201864569-581

Поступила / Received: 10.02.2018
Принята в печать / Accepted: 17.12.2018