

ГЕНЫ И ЗДОРОВЬЕ СПОРТСМЕНОВ

Глотов А.С.

ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

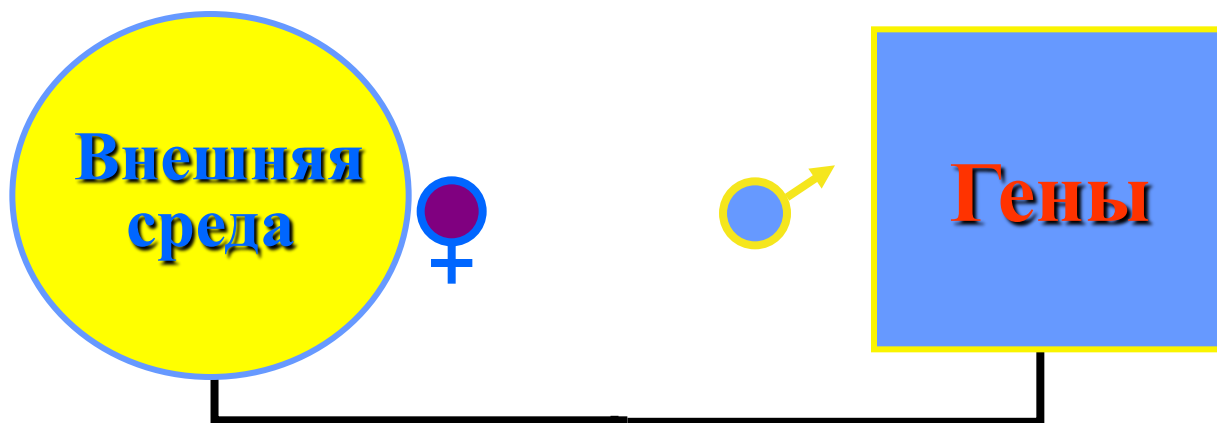
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

ООО «БиоГлот», www.lifemedical.ru

www.sportgenetic.ru

Киев, 2012

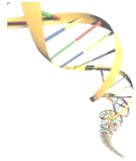
Организм человека, все его ткани, системы и клетки - продукты взаимодействия генов и окружающей среды



Генетика дает вероятностный прогноз! Точность его зависит от наличия дополнительной информации: внешней среды, дополнительных исследований, этноса и т.п.



В практической медицине генетику активно используют для: выделения групп риска, внесения корректировок в терапию и коррекцию образа жизни.

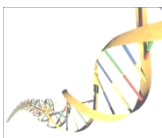
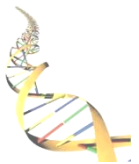


Как генетика изменит медицину через 50 лет

“Мы будем иметь индивидуализированную, превентивную медицинскую помощь, основанную на персональных оценках риска, полученных на основе анализа ДНК. К этому времени каждый человек будет иметь информацию о полной нуклеотидной последовательности его генома. Стоимость секвенирования индивидуального генома будет меньше 100 US\$. Эта информация будет неотъемлемой частью нашей медицинской карты. Почти все медицинские назначения будут учитывать наши генетические особенности.”



F. Collins MD, PhD, TIME, The Future of Life, 2003



ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЕ ГЕНОМНЫЕ СЕКВЕНАТОРЫ ДЛЯ «ОБЫЧНОЙ» ПЦР-ЛАБОРАТОРИИ



Ion Torrent – геномный секвенатор, в основе которого лежит эффект полупроводниковой платформы

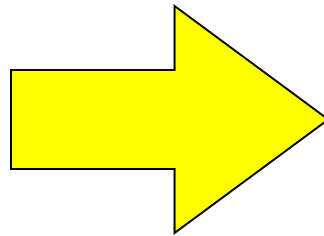


GS Junior – геномный секвенатор, на основе технологии пирофосфатного секвенирования

Геномика - наука, изучающая гены и их продукты как динамично развивающуюся систему, их взаимодействия и влияние на метаболические пути и физиологические реакции организма

Предиктивная медицина

Фармакогеномика
Нутригеномика
Токсикогеномика
Кардиогеномика
Психогеномика
Дерматогеномика
Спортивная
геномика
Геномика старения



**ГЕНЕТИЧЕСКИЙ
ПАСПОРТ -**

- индивидуальная база ДНК-данных, отражающая уникальные генетические особенности каждого человека, его предрасположенность к тем или иным наследственным мультифакториальным и другим заболеваниям и состояниям



Соавторы книги — сотрудники лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН
слева направо первый ряд: А. С. Готов, М. В. Асеев,
В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, О. С. Готов;
второй ряд: О. Н. Беспалова, Н. Ю. Швед,
М. А. Козловская, Е. С. Вашукова

ISBN 978-5-94869-084-1



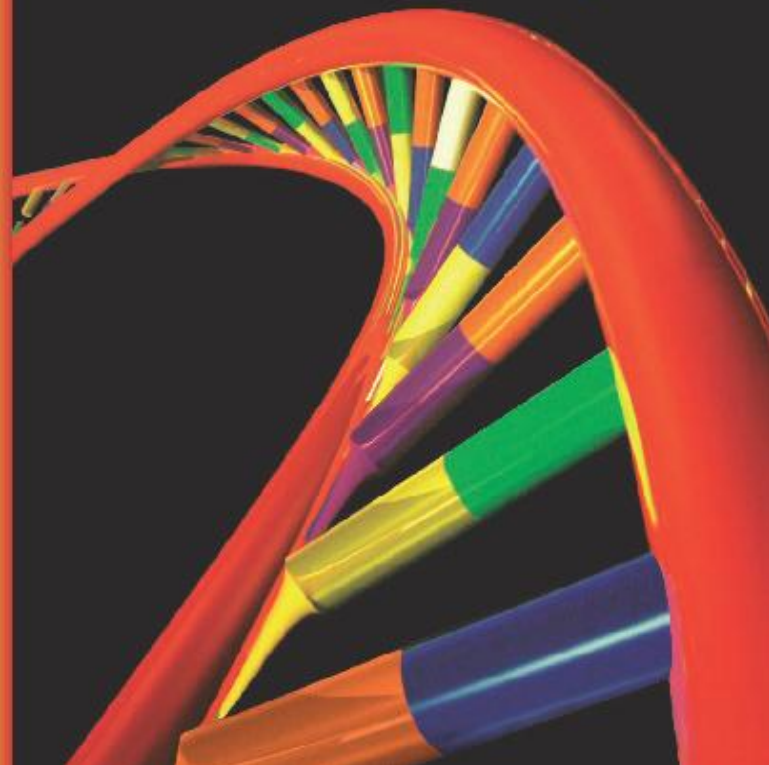
Под редакцией
В. С. Баранова

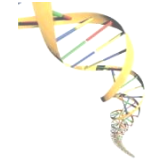
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ —
ОСНОВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ
И ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ — ОСНОВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ И ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Под редакцией
В. С. Баранова





ГЕНЕТИКА И СПОРТ

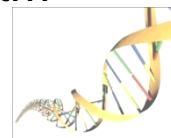
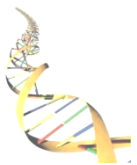


Общая
наследственность →



gotennis.ru/forum/index.php?showtopic=5

http://newshopper.sulekha.com/marat-safin-dinara-safina_photo_612886.htm



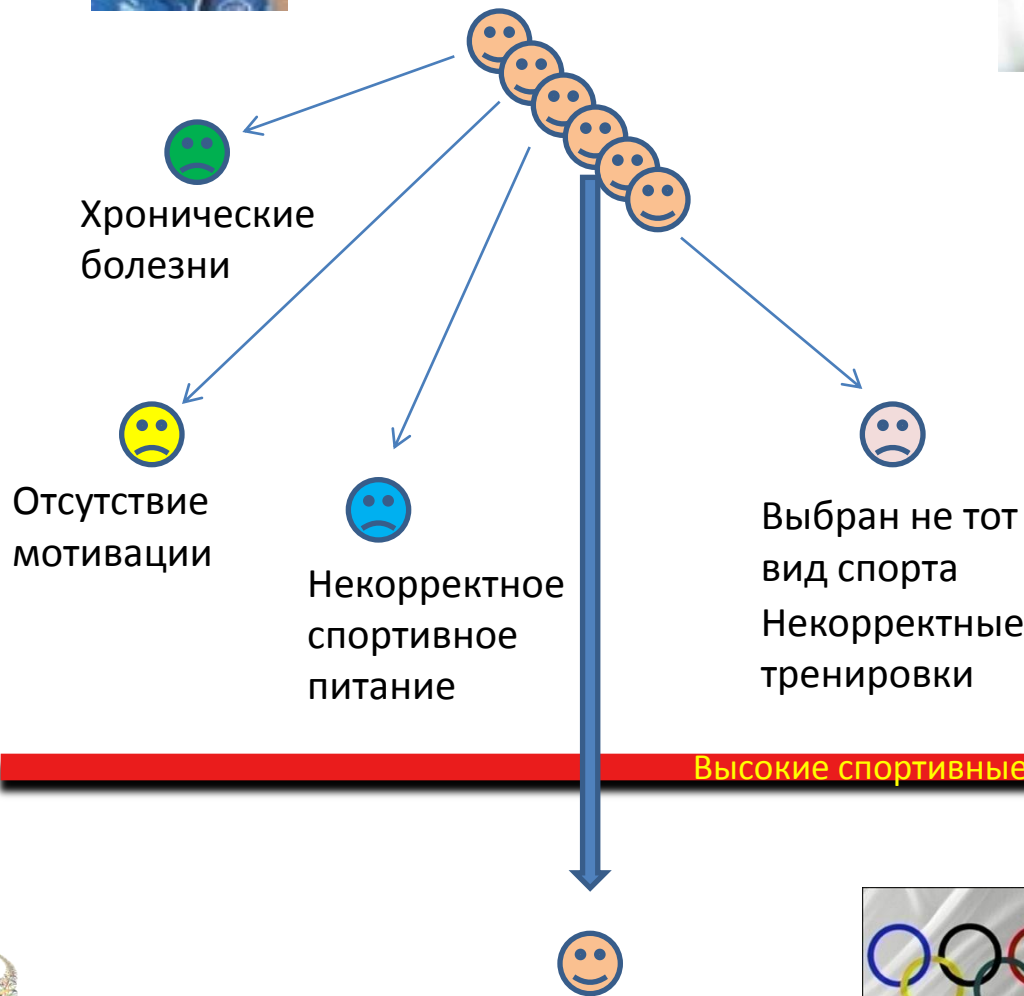
Что дает современному спорту генетическое тестирование?



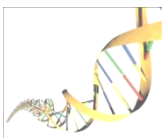
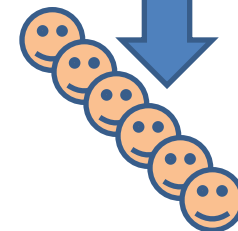
Классический подход



Классический подход +
Генетика



- Исключены (более 99%) риски заболеваний несовместимых с занятием спортом
- Установлены наследственные риски наиболее частых видов спортивного травматизма
- Обоснован выбор вида спорта
- Индивидуальный подход к тренировкам
- Подбор питания согласно особенностям индивидуального метаболизма
- Обоснованная мотивация



Human gene for physical performance

A specific genetic factor that strongly influences human physical performance has not so far been reported, but here we show that a polymorphism in the gene encoding angiotensin-converting enzyme does just that. An 'insertion' allele of the gene is associated with elite endurance performance among high-altitude mountaineers. Also, after physical training, repetitive weight-lifting is improved eleven-fold in individuals homozygous for the 'insertion' allele compared with those homozygous for the 'deletion' allele.

The endocrine renin-angiotensin system is important in controlling the circulatory system. Angiotensin-converting enzyme (ACE, or kininase II) degrades vasodilator kinins, and converts angiotensin I (ATI) to the vasoconstrictor angiotensin II (ATII). In addition, local renin-angiotensin systems may influence tissue growth¹. A polymorphism of the human ACE gene has been described in which the deletion (D) rather than insertion (I) allele is associated with higher activity by tissue ACE².

There is evidence for a skeletal muscle renin-angiotensin system³, suggesting that muscle growth, and thus physical performance, might be positively associated with the D allele. However, our initial studies suggested that the I allele was associated with improved endurance performance. We investigated this association in two parallel experiments.

High-altitude mountaineers perform extreme-endurance exercise. Thirty-three elite unrelated male British mountaineers, with a history of ascending beyond 7,000 metres without using supplementary oxygen, were identified by the British Mountaineering Council. DNA was extracted from a mouthwash sample of the 25 male respondents, and ACE genotype was determined using a three-primer polymerase chain reaction amplification⁴.

Genotype distribution was compared with that of 1,906 British males free from clinical cardiovascular disease⁵. Mean age was 40.6 ± 6.5 years in the 25 subjects, and 55.6 ± 3.2 years for the controls. Both groups were in Hardy-Weinberg equilibrium. Both genotype distribution and allele frequency differed significantly between climbers and controls (Fig. 1a; *P* was 0.02 and 0.003 respectively (χ^2 test)), with a relative excess of II genotype and deficiency of DD genotype found in the climbers.

Among the 15 climbers who had ascended beyond 8,000 m without oxygen, none was homozygous for D (6 II and 9 ID; I allele frequency = 0.65). Further, ranked by number of ascents above 8,000 m without oxygen, the top performer was homozygous

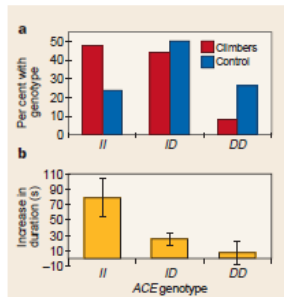


Figure 1 Association of ACE alleles with performance. **a**, Distribution of ACE II/ID genotypes in 25 elite British mountaineers and 1906 healthy British men. **b**, Mean (\pm s.e.m.) of individual improvement in duration of repetitive elbow flexion after 10 weeks of physical training among British army recruits. An initial cycle frequency of 0.3 Hz was strictly regulated by an electronic metronome and was increased by 0.05 Hz every minute. Performance was independent of skill or variation in technique. For each individual, the absolute difference between pre- and post-training data was obtained, and the mean of these differences calculated. Pre-training and post-training data were compared using two-tailed paired *t*-tests. Means were compared by generalized linear modelling with Statistical Analysis Software⁶. Data were adjusted by including baseline values as a covariate in the statistical model.

for I (5 ascents, compared with a mean of 2.4 ± 0.3 ascents, or 1.44 ± 0.3), as were the top two in this group for number of additional 7,000-m ascents (> 100 and 18, compared with a mean of 10.3 ± 6.5 ascents).

In a second study, ACE genotype was determined in 123 Caucasian males recruited to the UK army consecutively. Seventy-eight completed an identical 10-week general physical training programme (age, 19.0 ± 0.2 years; height, 176.6 ± 0.7 cm; body mass index, 22.2 ± 0.2 kg m²). Their ACE genotype (20 (25.6%) II, 46 (59.0%) ID, 12 (15.4%) DD) matched that of those who failed training, as did their physical characteristics (neck, chest and waist circumference, elbow diameter and armspan), and all characteristics were independent of genotype.

The maximum duration (in seconds) for which they could perform repetitive elbow flexion while holding a 15-kg barbell was assessed both before and after the training period. Pre-training performance was independent of genotype (mean, 119.8 ± 6.2 s). Duration of exercise improved significantly for those (66 individuals) of II and ID geno-

type (79.4 ± 25.2 and 24.7 ± 8.8 s; *P* was 0.005 and 0.007 respectively) but not for the 12 of DD genotype (7.1 ± 14.9 s; *P* = 0.642) (Fig. 1b). Improvement was thus eleven-fold greater (*P* = 0.001) for those of II than for those of DD genotype.

Genotype-dependent improvements were unlikely to be due to changes in individual muscle fibre size and strength (which need more than three months of specific strength-training to occur) or altered co-ordination, neural firing pattern or recruitment of fast motor units (given the lack of specific training for the test task)⁶⁻⁸. Increased performance is therefore most likely to be due to an improvement in the endurance characteristics of the tested muscles.

The association of the I allele with improved endurance might derive from variable increases in substrate delivery due to increases in cardiac output and muscle capillary density; from changes in the nature of substrate used, due to a differential shift to stored fatty acids as fuel⁹, or in the efficiency of substrate utilization relating to altered muscle fibre type; from altered mitochondrial density, or from raised muscle myoglobin content^{10,11}. Elevated catecholamine, cortisol and growth hormone concentrations may all increase the availability of oxidative fuel¹².

Further work will be needed to determine whether this correlation holds beyond the limited group studied here and to explore the mechanisms underlying these observations.

H. E. Montgomery, R. Marshall,

H. Hemingway, S. Myerson

University College London Centre for Cardiovascular Research, Rayne Institute, University Street, London WC1E 6JJ, UK

P. Clarkson, C. Dollery, M. Hayward

University College London Hospital, London WC1E 6BX, UK

D. E. Holliman

Centre for Human Sciences, DERA Farnborough GU14 0LX, UK

M. Jubb, M. World

Royal Defence Medical College, HMS Dolphin, Gosport, Hampshire PO12 2AB, UK

E. L. Thomas, A. E. Brynes, N. Saeed,

M. Barnard, J. D. Bell

Imperial College School of Medicine MRI Unit, London W12 0HS, UK

K. Prasad

St George's Hospital, Department of Cardiovascular Sciences, London SW17 0RE, UK

M. Rayson

Optimal Performance, Farnham GU9 7EB, UK

P. J. Talmud, S. E. Humphries

University College London Centre for Cardiovascular Genetics, Rayne Institute, University Street, London WC1E 6JJ, UK

Первая публикация по спортивной генетике -

Montgomery H.E., Marshall R., Hemingway H., Myerson S., Clarkson P., Dollery C., Hayward M., Holliman D.E., Jubb M., World M., Thomas E.L., Brynes A.E., Saeed N., Barnard M., Bell J.D., Prasad K., Rayson M., Talmud P.J., Humphries S.E. Human gene for physical performance // **Nature.** – 1998. – V.393. – P.221-222.



Гены энергетического обмена

- регуляция углеводного обмена
- регуляция липидного обмена
- регуляция термогенеза

Гены, ассоциированные с композитным составом мышечных волокон и силой сжатия кисти

Гены метаболизма костной ткани

Гены, обуславливающие антропометрические данные человека

СПОРТИВНАЯ ГЕНЕТИКА

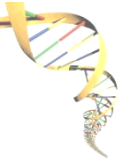
Гены, ассоциированные с остротой зрения и заболеваниями органов зрения

Гены метаболизма ксенобиотиков

- Гены сердечнососудистой системы**
- гены регуляции артериального давления
 - гены тромбофилии
 - гены «патологической гипертрофии»
 - гены регуляции роста сосудов

Гены мотивации и стрессоустойчивости





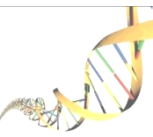
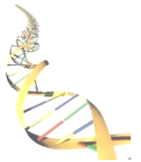
Что важно для спортсмена:

I. ЗДОРОВЬЕ

II. РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

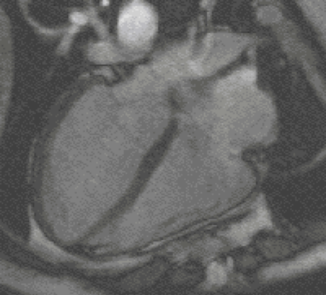
III. ПРАВИЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

IV. ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ТРЕНИРОВОК



An anatomical illustration of the human cardiovascular system. The heart is shown in a realistic red color, positioned centrally in the chest. It is connected to a network of arteries and veins. The arteries are depicted in a dark red color, while the veins are shown in a blue color. The background is a light blue, semi-transparent human torso, showing the ribcage and major blood vessels. The word "ЗДОРОВЬЕ" is written in large, bold, red Cyrillic letters across the center of the image, partially overlapping the heart and the surrounding vessels.

ЗДОРОВЬЕ



Кардиоваскулярный риск

- до 50 % летальных исходов среди спортсменов до 35 лет
- до 90% летальных исходов среди спортсменов после 35 лет

Boraita A., 2002; Firoozi S. и др., 2003

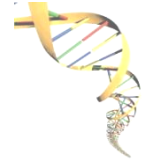
Патологическое состояние/заболевание		Основные клиничко-лабораторные методы диагностики	Генетические маркеры	Профилактические мероприятия
Тромбофилия	Ишемическая болезнь Сердца	<ul style="list-style-type: none"> - ЭКГ (в покое/под нагрузкой) - холтеровское ЭКГ-мониторирование - ЭхоКГ - ангиография - КТ-коронарография - функциональные пробы (велозергометрия, степ-тест) - лабораторные данные (липидограмма, коагулограмма) 	коагуляция и клеточная адгезия (F5, ITGB3, F2, FGB, GPIa (ITGA2), GPIIb, F7) система фибринолиза (PAI1, PLAT) обмен гомоцистеина (MTRR, MTHFR, MTR)	<ul style="list-style-type: none"> - своевременно прохождение УМО (выявление ранних признаков заболевания) - контроль клинических и биохимических маркеров - соблюдение здорового образа жизни - избегание перегрева организма - избегать дегидратации организма - период восстановления адекватный получаемым нагрузкам
	Тромбоз коронарных артерий			
	Атеросклероз коронарных артерий		<ul style="list-style-type: none"> - липидный обмен (APOE, APOCIII, LPL, CETP, PON1, PPAR's) 	
	ВКС (без структурных изменений миокарда)		<ul style="list-style-type: none"> - тромбоцитарные рецепторы/клеточная адгезия (ITGB3) 	
Эссенциальная артериальная гипертензия		<ul style="list-style-type: none"> - контроль АД во время/после физических нагрузок - суточное мониторирование АД - ЭхоКГ - ЭКГ 	<ul style="list-style-type: none"> - ренин-ангиотензиновая система (ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, BKR2, REN) - эндотелиальные факторы (NOS3) - метаболизм адреналина (ADRB1, ADRB2) 	



Кардиоваскулярный риск

по Noakes T.D. с изменениями

Патологическое состояние/заболевание		Основные методы диагностики	Генетические маркеры	Профилактические мероприятия
Структурные патологии миокарда	Гипертрофическая кардиомиопатия	<ul style="list-style-type: none"> - ЭКГ (в покое/под нагрузкой) - холтеровское ЭКГ-мониторирование - ЭхоКГ - функциональные пробы (велозергометрия, степ-тест) 	<ul style="list-style-type: none"> - диагностика методом полногеномного сиквенирования 	<ul style="list-style-type: none"> - своевременно прохождение УМО (выявление ранних признаков заболевания) - контроль клинических и биохимических маркеров - соблюдение здорового образа жизни - избегание перегрева организма - избегать дегидратации организма - период восстановления адекватный получаемым нагрузкам
	Идиопатическая концентрическая левожелудочковая гипертрофия			
	«патологическая» гипертрофия миокарда		<ul style="list-style-type: none"> FLN1 	
	Синдром Марфана			
Аритмии и дефекты проведения <ul style="list-style-type: none"> - Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта - Синдром укороченного PQ 		<ul style="list-style-type: none"> - ЭКГ (в покое/под нагрузкой) - холтеровское ЭКГ-мониторирование 	<ul style="list-style-type: none"> - диагностика методом полногеномного сиквенирования 	



Международные рекомендации генетического тестирования на наследственные формы тромбофилии



ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ
Сто семнадцатая сессия
Пункт 9.1 предварительной повестки дня

ЕВ117/28
8 декабря 2005 г.

Комитеты экспертов и исследовательские группы¹

Доклад Секретариата

КОМИТЕТ ЭКСПЕРТОВ ВОЗ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ

Пятьдесят пятый доклад²
Женева, 15-18 ноября 2004 г.

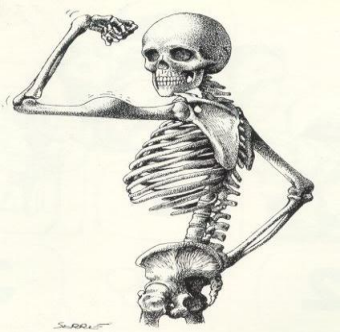
Основные рекомендации

1. Комитет экспертов по стандартизации биологических препаратов отмечает последние достижения в области биологических веществ, в число которых относятся вакцины, биологические лечебные средства и диагностические средства *in vitro*. Комитет рекомендует мероприятия, способствующие принятию рекомендаций по обеспечению безопасности и эффективности, а также установлению между лабораториями.
2. Использование международных эталонных материалов для биологических веществ, используемых в профилактике или диагностике, является важным для обеспечения надежности контроля качества или методов диагностики. Комитет рекомендует мероприятия, способствующие обеспечению сопоставимости данных на международном уровне. Комитет рекомендует проведение международных совместных лабораторных исследований, Комитет рекомендует проведение восьми новых или заменяющих международных эталонных материалов.

9. Утвердив первый в мире международный стандарт для генетического теста на *factor V Leiden* (генетическая мутация, являющаяся фактором риска в отношении тромбоза), Комитет установил точку отсчета в области методов генетического тестирования. Тест дает возможность получить информацию в отношении предрасположенности к венозному тромбозу и, в конечном итоге, будет полезен для лиц, которые подвержены повышенному риску этой потенциальной опасной для жизни болезни. Новый стандарт поможет получить правильные результаты при проведении этого часто проводимого теста. Для правильного применения и использования этого стандарта проводятся межорганизационные мероприятия.

¹ В соответствии с Положениями о списках экспертов-консультантов и комитетах экспертов, Генеральный директор представляет на рассмотрение Исполкома свой доклад о совещаниях комитетов экспертов, включающий соображения в отношении выводов докладов комитетов экспертов и рекомендаций, касающихся вытекающих из них действий.

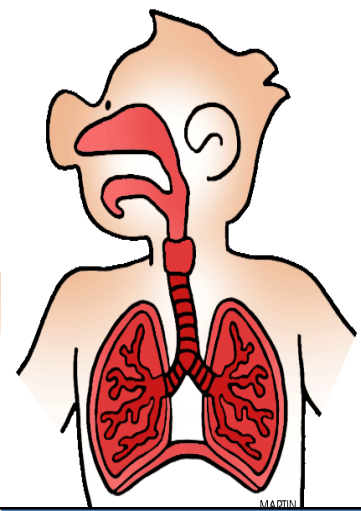
² Серия технических докладов ВОЗ, No. 932, в печати.



Травмы и заболевания опорно-двигательного аппарата

Заболевание/травма		Основные методы диагностики	Генетические маркеры	Профилактические мероприятия
Снижение минеральной плотности костной ткани	Усталостные переломы	- Биохимические маркеры	<ul style="list-style-type: none"> - рецептор витамина D (<i>VDR3</i>) - коллаген 1 типа (<i>COL1A1</i>) - рецептор к эстрогену 1 типа (<i>ESR1</i>) - лактаза (<i>LCT</i>) - остеокальцин (<i>BGP</i>) - рецептор кальцитонина (<i>CALCR</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • упражнения на растяжку и укрепление мышц ног • в контактных видах спорта избегать обуви с креплениями • избегать обуви на высоких подборах
	Нагрузочные переломы			
Травмы	Травмы крестообразных связок коленного сустава	- Денситометрия	<ul style="list-style-type: none"> - коллаген 1, 5, 12 типов (<i>COL1A1, COL5A1, COL12A1</i>) - матриксная металлопротеаза 1, 3 (<i>MMP1</i>) - ростовой и дифференцировочный фактор-5 (<i>GDF5</i>) 	
	Травмы Ахиллова сухожилия			

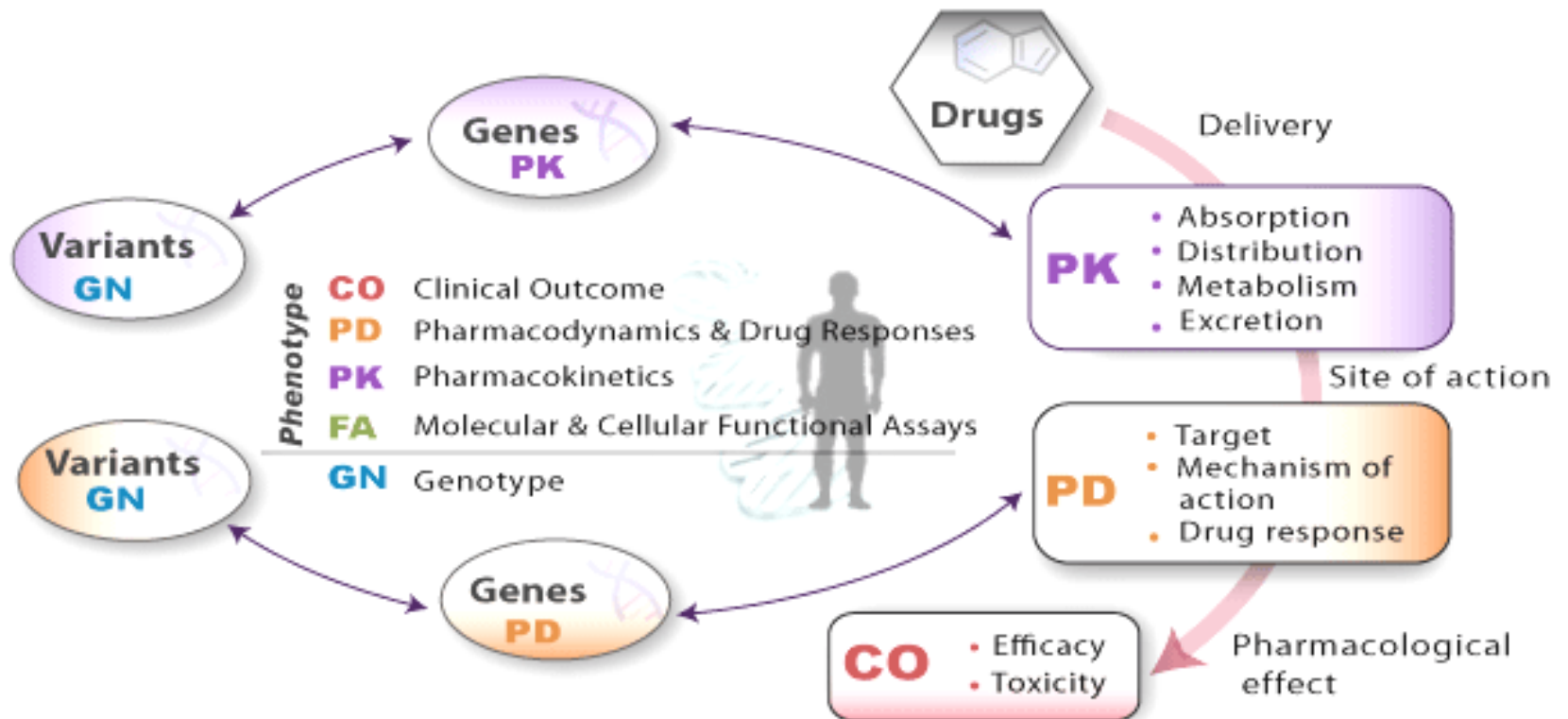
Хронические заболевания бронхолегочной системы



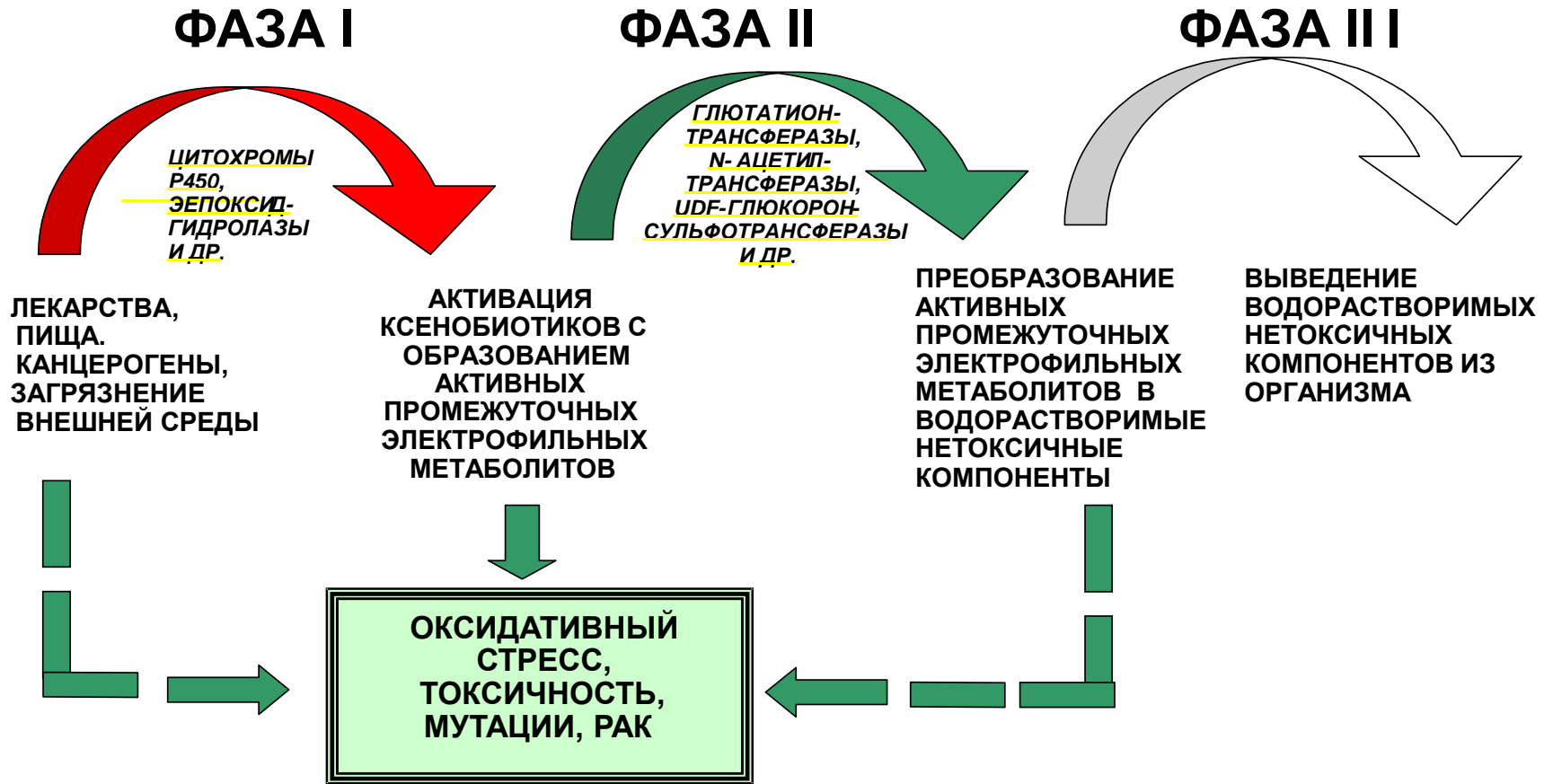
- до 10% профессиональных спортсменов страдают Бронхиальной астмой физического напряжения (компенсированной формой),
- наиболее часто заболевания бронхолегочной системы обостряются во время периода интенсивных тренировок .

Патологическое состояние/заболевание	Основные методы диагностики	Генетические маркеры	Профилактические мероприятия
Бронхиальная астма	<ul style="list-style-type: none"> - флюорография - КТ, МРТ органов грудной клетки 	<ul style="list-style-type: none"> - II фаза детоксикации (<i>GSTM1, GSTP1</i>) - провоспалительные цитокины (<i>IL4, IL4R, TNFA, IL1B, IL1RN, IL6, IL10</i>) - нейрональная NO-синтаза 1 (<i>NOS1</i>) - секретоглобин 1 семейства 1A (<i>SCGB1A1</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - ежегодное флюорографическое обследование - исключение курения - контроль спирографии при проведении УМО - аэробные нагрузки в экологически чистых районах
Хроническая обструктивная болезнь легких	<ul style="list-style-type: none"> - спирография 	<ul style="list-style-type: none"> - матриксная металлопротеаза 1, 3 (<i>MMP1, MMP3</i>) - II фаза детоксикации (<i>GSTP1</i>) 	

ПРАВИЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ



ОСНОВНЫЕ ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ



Совместное функционирование всех фаз детоксикации обеспечивает обезвреживание десятков тысяч ксенобиотиков всех химических классов и разных групп, включая канцерогены, мутагены, тератогены, пестициды, промышленные и сельскохозяйственные яды, пищевые добавки, красители и т.д.

Корректное питание и лекарственная терапия

Заболевания и патологические процессы, требующие применения лекарственных средств с доказаной необходимостью фармакогенетического тестирования

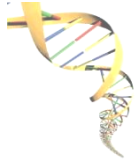
(Резолюция заседания «круглого стола» Комиссии Общественной палаты Российской Федерации по охране здоровья, экологии, развитию физической культуры и спорта от 13 декабря 2010г.).

- Депрессивный эпизод (F32)
 - Тяжелые инфекции (включая, глубокие микозы)
 - Ревматоидный артрит (M05)
- и другие.

www.warfarindozing.org

www.pharmsuite.ru

- автоматизированная интерпретация результатов фармакогенетического тестирования



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- **Генетическое исследование** необходимо для определения **рисков** развития патологии у спортсменов и ее профилактики.
- **Оценка** полученных результатов обследования должна быть **комплексной** (клинические, **генетические** и биохимические данные).
- На основании **математической обработки генетических данных** можно строить модели **предсказания заболеваний** и других **признаков человека**

