

**Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный
научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации
Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА РОССИИ)**

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ СПОРТСМЕНОВ СПОРТИВНЫХ СБОРНЫХ
КОМАНД РФ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ДИАГНОСТИКУ
СУБКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЙ
МОНОГЕННОЙ И МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА
НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ, В Т.Ч. ВОССТАНОВЛЕНИЕ**

Методические рекомендации

МР ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России 91500.12.0003-2024/ЦСМ

Издание официальное

Москва

2024

Предисловие

1. Разработаны:

1.1. В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России):

директор – канд. мед. наук Жолинский А.В.,

Куратор разработки – ведущий научный сотрудник организационно-исследовательского отдела, канд. мед. наук Деев Р.В.

1.2. В Государственном научном центре Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (ФГБНУ «РНЦХ им. Акад. Б.В. Петровского»).

2. Исполнители:

2.1. От ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России:

младший научный сотрудник организационно-исследовательского отдела – Гладышев Н.С.,

врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории – Кадыкова А.И.,

2.1. От ФГБНУ «РНЦХ им. Акад. Б.В. Петровского»:

заведующая лабораторией медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского – д-р. мед. наук Заклязьминская Е.В.

3. В настоящих методических рекомендациях реализованы требования Федеральных законов Российской Федерации:

- от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

- от 4 декабря 2007 года № 329-ФЗ «О физической культуре и спорте в Российской Федерации»;

- от 5 декабря 2017 года № 373-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "О физической культуре и спорте в Российской Федерации"

и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"»;

4. Утверждены и введены в действие Федеральным государственным бюджетным учреждением «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» « » _____ 2024 г.

5. Введены впервые.

Содержание

Предисловие	2
Введение.....	6
1. Область применения	8
2. Нормативные ссылки	9
3. Термины и определения	11
4. Обозначения и сокращения.....	12
5. Методы молекулярно-генетических исследований: возможности и ограничения	13
5.1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР и ее варианты)	14
5.2. Секвенирование следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS)	16
5.3. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-анализ)	19
5.4. Протеомика.....	20
5.5. Эпигенетика.....	21
6. Молекулярные маркеры, ассоциированные со спортивной успешностью и формированием физических качеств спортсменов	22
6.1. Генетические маркеры, связанные с мышечной силой и выносливостью	22
6.2. Маркеры, влияющие на восстановление и риск травм	24
6.3. Энергетический обмен и метаболизм	25
6.4. Маркеры, связанные с регуляцией кислородного обмена	26
6.5. Психологическая устойчивость и когнитивные способности	28
6.6. Эпигенетические маркеры	28
7. Применение генетических методов исследования для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний спортсменов.....	30
8. Применение генетических методов исследования для диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата спортсменов.	46
8.1 Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	46
8.2 Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-анализ)	48
8.3 Секвенирование (NGS и его варианты)	48
8.4 Эпигенетические методы	51
8.5 Протеомика.....	53

9. Применение генетических методов исследования для диагностики эндокринных заболеваний.....	54
9.1 Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	54
9.2 Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-анализ)	56
9.3 Секвенирование (NGS и его варианты)	57
9.4 Эпигенетические методы	59
9.5 Протеомика.....	61
10. Изменение экспрессии генов под влиянием физических нагрузок.....	63
10.1. Гены, регулирующие метаболизм и энергетический обмен.....	63
10.2 Гены, связанные с мышечной адаптацией	64
10.3 Гены, связанные с восстановлением и воспалением	65
10.4 Гены, регулирующие кислородный транспорт и устойчивость к гипоксии	65
10.5 Эпигенетика и межпоколенческая передача адаптации	66
11. Этические вопросы генетического тестирования в спорте высших достижений	67
Заключение	69
Библиография	71
Библиографические данные	85
Список исполнителей	86

Введение

Доступность молекулярно-генетического тестирования вносит значимый вклад в развитие медицинской генетики, включая специализированное направление — спортивную генетику. Согласно исследованиям, формирование и проявление физических способностей обусловлены как наследственными, так и факторами внешней среды [1]. Установлено, что статус элитного спортсмена частично наследуем, а данные близнецовых исследований подтверждают вклад генетических факторов, который оценивается в диапазоне 30–80% [2, 3]. Однако одной из основных задач современной генетики остаётся определение биологической функции генов и их сетей, а также их взаимосвязь с фенотипическими проявлениями. В формировании физических качеств участвуют многочисленные гены, и на данный момент идентифицировано около 200 молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с достижением высоких спортивных результатов [4]. В то же время практическое применение таких маркеров ограничено, поскольку они не учитывают межгенное взаимодействие и влияние окружающей среды на формирование признаков.

В спортивной медицине наблюдается смещение акцентов в использовании генетических методов исследования: от концепции «генетического паспорта» спортсмена, направленного на определение наиболее подходящих видов спорта, к диагностике заболеваний на доклиническом этапе, связанных с интенсивными физическими нагрузками. Например, одной из актуальных проблем остаётся внезапная сердечная смерть (ВСС), частота которой среди спортсменов составляет в среднем 0,6–3,6 случая на 100 000 человек в год. При этом сердечно-сосудистые заболевания, не приводящие к внезапной остановке сердца, являются ведущей причиной смертности среди бывших атлетов [5, 6]. Эти данные подчеркивают значимость исследований, направленных на изучение спектра патогенных мутаций в группах риска, сформированных на основе скрининговых мероприятий в рамках углубленного медицинского обследования (УМО).

Физические характеристики спортсмена представляют собой интеграцию его анатомических, физиологических и биохимических особенностей. Каждое фенотипическое проявление определяется множеством генов и от средовых факторов. Например, структура скелета и минеральная плотность костной ткани зависят как от генетических факторов (варианты рецептора витамина D, влияющие на его усвоение), так и от внешних условий, включая особенности питания спортсмена.

Для разработки критериев прогностической оценки физических способностей необходимо комплексное изучение атлетов, включающее анализ не отдельных генов, а всего экзома или генома с обязательным сопоставлением фенотипических данных. Такое исследование позволяет выявить скрытые формы заболеваний моногенной и полигенной природы, а также назначить фармакологическую и метаболическую поддержку с учетом особенностей системы детоксикации [7].

Таким образом, перед спортивной наукой стоит важнейшая задача: разработка эффективных и надежных молекулярно-генетических панелей с прогностической и предиктивной ценностью.

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по
экономической работе
ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России
С.П. Зверович

«29» ноября 2024 г.

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ СПОРТСМЕНОВ СПОРТИВНЫХ СБОРНЫХ
КОМАНД РФ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ДИАГНОСТИКУ
СУБКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЙ
МОНОГЕННОЙ И МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА
НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ, В Т.Ч. ВОССТАНОВЛЕНИЕ**

Методические рекомендации

МР ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России 91500.12.0003-2024/ЦСМ

1. Область применения

Настоящий документ предназначен для использования врачами и другими специалистами организаций ФМБА России, осуществляющими медико-биологическое обеспечение спортсменов сборных команд Российской Федерации.

2. Нормативные ссылки

Настоящий документ разработан на основании рекомендаций и требований, следующих нормативных правовых актов и нормативных документов:

Федеральный закон от 4 декабря 2007 года № 329-ФЗ «О физической культуре и спорте в Российской Федерации».

Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Федеральный закон от 05.12.2017 № 373-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О физической культуре и спорте в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам медико-биологического обеспечения спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации и спортивных сборных команд субъектов Российской Федерации».

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 23 октября 2020 г. № 1144н «Об утверждении порядка организации оказания медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом (в том числе при подготовке и проведении физкультурных мероприятий и спортивных мероприятий), включая порядок медицинского осмотра лиц, желающих пройти спортивную подготовку, заниматься физической культурой и спортом в организациях и (или) выполнить нормативы испытаний (тестов) Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса "Готов к труду и обороне" (ГТО)" и форм медицинских заключений о допуске к участию в физкультурных и спортивных мероприятиях».

Приказ Федерального медико-биологического агентства от 8 сентября 2023 года № 178 «Об утверждении порядка организации медико-биологического обеспечения спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации».

Рекомендации «Р» ФМБА России от 28 июня 2023 г. 1-2023 «Порядок разработки, изложения, представления на согласование и утверждение

нормативных и методических документов, разрабатываемых научными организациями по заказу ФМБА России, в Комиссию Федерального медико-биологического агентства по рассмотрению нормативных и методических документов, разработанных при выполнении научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, осуществлении научно-технической и инновационной деятельности».

3. Термины и определения

Геном	совокупность наследственного материала
Не референсный вариант	вариант, отличающийся от присутствующего в референсной геномной сборке
Покрытие	кратность прочтения участка экзона\совокупности участков экзона
Секвенирование генома	определение первичной нуклеотидной последовательности
Синонимичная замена	замена нуклеотида в последовательности гена относительно референса, не приводящая к изменению аминокислоты белка
Экзон	совокупность кодирующих участков геном

4. Обозначения и сокращения

BCC	Внезапная сердечная смерть
ГКМП	Гипертрофическая кардиомиопатия
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
УМО	Углубленное медицинское обследование
CNV	Copy number variance (вариация числа копий геномного участка)
hg19	Референсная геномная сборка версии hg19 (предпоследняя из имеющихся, используется для сохранения преемственности данных с более ранними проектами)
INDEL	Small deletions or insertions (коротка инсерция или делеция)
MAF	Minor allele frequency (частота минорного варианта)
MNV	Short multi-nucleotide variations (короткая замена нескольких нуклеотидов)
NGS	Next generation sequencing (секвенирование следующего поколения)
SNP	Single Nucleotide Polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм
SNV	Single nucleotide variations (однонуклеотидный вариант\ полиморфизм)

5. Методы молекулярно-генетических исследований: возможности и ограничения

Молекулярно-генетические методы широко применяются в медицине. Они используются для диагностики и изучения наследственных заболеваний, позволяя определить генетические мутации, которые способствуют развитию патологических состояний. Эти методы помогают глубже понять механизмы наследственности и выявить специфические гены и мутации, ответственные за развитие заболеваний.

Кроме того, молекулярно-генетические технологии активно применяются для изучения структуры и функций генома. Что включает в себя расшифровку генетической информации, анализ взаимодействий между генами и регуляторными элементами, а также исследование эпигенетических изменений, которые могут влиять на экспрессию генов.

Особое значение молекулярно-генетические методы имеют в разработке новых подходов к диагностике и лечению. С их помощью создаются высокоточные диагностические тесты, позволяющие выявлять генетические нарушения еще до появления клинических симптомов. Эти технологии также используются для разработки персонализированной медицины, где лечение подбирается с учетом индивидуальных генетических особенностей пациента [4].

Наконец, данные методы применяются в создании новых терапевтических стратегий, таких как генотерапия, РНК-интерференция и редактирование генома с использованием технологий CRISPR/Cas. Все это открывает перспективы для лечения ранее неизлечимых заболеваний и улучшения качества жизни пациентов.

Существует широкий перечень методов молекулярно-генетического тестирования, от ПЦР исследований до анализа метаболома. Ниже перечислена часть самых распространенных методов исследования в медицине.

5.1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР и ее варианты)

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является одним из основных методов молекулярной биологии, используемым для амплификации специфических участков ДНК. Ее варианты, включая ПЦР с электрофоретической детекцией, количественную ПЦР (qPCR) и цифровую ПЦР (dPCR), находят широкое применение в медицинской генетике [8].

ПЦР с электрофоретической детекцией [8]

Преимущества

1. **Доступность и универсальность.** Технология проста в реализации и широко доступна. Используется для амплификации специфических участков ДНК, анализа генетической предрасположенности и мутаций, связанных с физической выносливостью и восстановлением.

2. **Высокая специфичность.** Обеспечивает точное воспроизведение целевых участков генома при использовании соответствующих праймеров.

3. **Широкий спектр применения.** Используется в диагностике, идентификации патогенов, генотипировании и изучении наследственных заболеваний.

Недостатки

1. **Качественный метод.** Не позволяет оценивать количество начального материала, что ограничивает его применение в задачах, требующих точного количественного анализа.

2. **Чувствительность к контаминации.** Высокая вероятность ложноположительных результатов из-за загрязнения ампликонами.

3. **Неравномерность амплификации.** Возможны предпочтительные амплификации определенных последовательностей, что снижает точность метода.

Количественная ПЦР (qPCR) [8]

Преимущества

1. **Количественный анализ.** Позволяет точно измерять уровни экспрессии генов, что делает метод незаменимым для исследования механизмов адаптации и физиологического ответа.

2. **Высокая чувствительность.** Обеспечивает детекцию низких уровней нуклеиновых кислот, что полезно при анализе редких транскриптов.

3. **Динамическая квантификация.** Позволяет отслеживать амплификацию ДНК в реальном времени, что упрощает интерпретацию данных.

Недостатки

1. **Зависимость от калибровочных стандартов.** Требуется наличия хорошо охарактеризованных контрольных образцов для калибровки.

2. **Ограниченная точность при анализе низких концентраций.** Возможны ошибки при измерении крайне низких количеств мРНК или ДНК.

3. **Высокая стоимость.** Реагенты и оборудование значительно дороже, чем для ПЦР с электрофоретической детекцией.

Цифровая ПЦР (dPCR) [9]

Преимущества

1. **Абсолютный количественный метод.** Не требует стандартных кривых, что исключает ошибки калибровки. Обеспечивает точное определение копий ДНК или РНК в образце.

2. **Высокая точность.** Отличается от qPCR повышенной точностью при анализе минимальных изменений, таких как редкие аллели или мутации.

3. **Чувствительность:** Способен выявлять минимальные изменения в концентрации нуклеиновых кислот, что делает его незаменимым для диагностики рака и анализа редких генетических вариантов.

Недостатки:

1. **Ограниченная пропускная способность:** В отличие от qPCR, dPCR требует более длительного времени анализа, что делает его менее подходящим для обработки большого числа образцов.

2. **Высокая стоимость оборудования и реагентов.** Затрудняет применение метода в лабораториях с ограниченным бюджетом.

3. **Требовательность к качеству образцов.** Для достижения точных результатов необходимы высококачественные пробы ДНК или РНК.

5.2. Секвенирование следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS)

Секвенирование следующего поколения (NGS) представляет собой высокопроизводительную технологию для массового анализа нуклеиновых кислот. Метод нашел широкое применение в исследованиях генетики, биологии и медицины. Рассмотрим основные направления применения NGS [10].

Генетическое профилирование

Описание

NGS используется для анализа полиморфизмов (SNP) и редких мутаций, что позволяет выявлять генетические факторы, влияющие на адаптацию, восстановление и предрасположенность к заболеваниям [10]. Метод обеспечивает детекцию как частых вариаций, так и редких генетических изменений, включая мутации *de novo* и структурные перестройки генома.

Преимущества:

1. **Высокая чувствительность и разрешение** при идентификации генетических вариаций.

2. **Возможность одновременного анализа тысяч локусов** в масштабах всего генома.

Недостатки:

1. Высокая стоимость и сложность биоинформатической обработки данных.
2. Требования к качеству и количеству ДНК для достижения высокой точности.

Транскриптомный анализ

Описание

NGS позволяет проводить глубокий анализ экспрессии генов, сравнивая профили транскриптома до и после физических нагрузок. RNA-seq, одна из ключевых реализаций NGS, обеспечивает количественный анализ всех транскриптов, включая редкие мРНК и изоформы [11].

Преимущества:

1. Позволяет изучать динамику экспрессии генов в ответ на стресс или адаптацию.
2. Обеспечивает точный анализ альтернативного сплайсинга и новых транскриптов.

Недостатки:

1. Требуются сложные алгоритмы анализа данных из-за больших объемов информации.
2. Зависимость результатов от качества РНК, что требует строгого соблюдения условий хранения образцов.

Эпигенетика

Описание

NGS используется для изучения эпигенетических изменений, таких как метилирование ДНК, которое регулирует экспрессию генов без изменения последовательности ДНК. Технология позволяет проводить анализ метилирования в масштабе всего генома, выявляя корреляции с физиологическими состояниями и адаптацией к нагрузкам [12].

Преимущества

1. Точное определение паттернов метилирования на уровне отдельных нуклеотидов.
2. Возможность изучения динамики эпигенетических изменений в разных условиях.

Недостатки

1. Высокая стоимость процедур, таких как бисульфитное секвенирование.
2. Требуется тщательная подготовка образцов для минимизации технических ошибок.

Ампликонное секвенирование гена 16S-рРНК и метагеном

Описание

NGS применяется для анализа состава кишечной микробиоты и её влияния на процессы восстановления и адаптации к физическим нагрузкам. Метагеномное секвенирование позволяет изучить генетическое разнообразие микробиома и его метаболические функции [13].

Преимущества

1. Высокая точность в определении состава микробиоты вплоть до уровня отдельных видов.
2. Возможность анализа функционального потенциала микробиома.

Недостатки

Интерпретация данных осложнена высоким уровнем фоновых сигналов.

1. Сложности в стандартизации анализа из-за различий в методах подготовки образцов и платформ.

5.3. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-анализ)

Описание

SNP-анализ представляет собой метод изучения однонуклеотидных полиморфизмов — точечных изменений в последовательности ДНК. Эти полиморфизмы служат маркерами, связанными с определёнными фенотипами или физиологическими процессами. SNP-анализ применяется для оценки генетической предрасположенности к травмам, разработке профилактических мер, а также персонализации восстановительных программ, включая фармакогенетический подбор препаратов. Метод основан на использовании панелей SNP-чипов или секвенирования для идентификации известных генетических вариаций в ключевых локусах [14].

Преимущества

- 1. Высокая специфичность.** Позволяет анализировать заранее известные маркеры, связанные с заболеваниями или физиологическими особенностями.
- 2. Простота применения.** SNP-чипы позволяют проводить анализ относительно быстро и с минимальными ресурсами.
- 3. Персонализация.** Данные SNP-анализа используются для адаптации тренировочных программ, профилактики травм или подбора дозировок лекарств.
- 4. Широкое применение.** Метод активно используется в спортивной генетике, фармакогенетике и популяционных исследованиях.
- 5. Экономичность.** Для изучения целевых SNP затраты значительно ниже, чем для полногеномного секвенирования.

Недостатки

- 1. Ограниченность данных.** Метод анализирует только известные SNP и не охватывает редкие или новые мутации.
- 2. Ограниченная прогностическая ценность.** Риск травм или эффективность препаратов зависят от множества факторов, включая среду и поведение, что снижает точность прогнозов.

3. Зависимость от качества данных. Требуется высокое качество образцов и строгое соблюдение протоколов, чтобы избежать ошибок.

4. Недостаточная изученность некоторых SNP. Многие полиморфизмы, включённые в панели, пока не имеют точного функционального описания.

5. Неэффективность для сложных полигенных признаков. Метод недостаточно мощен для анализа признаков, связанных с множеством генетических и негенетических факторов.

5.4. Протеомика

Описание

Протеомика — это метод изучения полного набора белков в клетке или организме в определенных условиях. Основное внимание уделяется изменению белкового профиля в ответ на физические нагрузки, питание или патологические состояния. Методы масс-спектрометрии и двумерной гель электрофорезы позволяют идентифицировать и количественно оценивать экспрессию белков, участвующих в метаболизме, регуляции энергии и восстановлении [15].

Преимущества

1. Обеспечивает полный анализ белкового профиля, включая изменения в экспрессии и посттрансляционные модификации.

2. Позволяет изучать биологические процессы, такие как метаболизм, воспаление и регенерация мышечной ткани.

Недостатки

1. Высокая стоимость анализа и сложность выполнения, требующая высокотехнологичного оборудования.

2. Зависимость от качества подготовки образцов и строгого соблюдения протоколов обработки данных.

5.5. Эпигенетика

Описание:

Эпигенетика изучает изменения в экспрессии генов, которые не затрагивают последовательность ДНК. Основными механизмами являются метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляция некодирующими РНК. Эти процессы играют ключевую роль в долговременной адаптации организма к физическим нагрузкам [16].

Преимущества:

1. Позволяет изучать долговременные изменения в экспрессии генов под влиянием факторов окружающей среды, таких как тренировки, стресс и питание.

2. Помогает понять механизмы регуляции сложных процессов, включая воспаление, гипертрофию сердечной мышцы и адаптацию сосудистой системы.

Недостатки:

1. Сложность методов анализа, таких как бисульфитное секвенирование и ChIP-seq, которые требуют высококвалифицированного персонала и специализированного оборудования.

2. Влияние множества факторов, включая возраст, пол и уровень физической активности, что затрудняет интерпретацию результатов.

6. Молекулярные маркеры, ассоциированные со спортивной успешностью и формированием физических качеств спортсменов

Молекулярные маркеры, ассоциированные со спортивной успешностью, представляют собой генетические и эпигенетические факторы, которые влияют на физические качества, адаптацию к нагрузкам и эффективность восстановления у спортсменов. Они включают однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), гены, регулирующие мышечный рост, аэробную выносливость, силу, восстановление и метаболизм. Анализ таких маркеров позволяет не только определить генетическую предрасположенность к успеху в определённых видах спорта, но и разработать персонализированные тренировочные и реабилитационные программы [17].

6.1. Генетические маркеры, связанные с мышечной силой и выносливостью

Генетические маркеры помогают изучать предрасположенность к таким физическим качествам, как мышечная сила и выносливость. Наиболее исследованные гены в этой области — *ACTN3* и *ACE*, которые связаны с физиологическими процессами, влияющими на спортивные результаты и адаптацию к нагрузкам [18].

Ген *ACTN3* кодирует альфа-актинин-3, белок, присутствующий в быстрых мышечных волокнах, отвечающих за скоростно-силовые качества. Полиморфизм R577X приводит либо к синтезу функционального белка (аллель R), либо к его отсутствию (аллель X). Аллель R чаще встречается у спортсменов скоростно-силовых видов спорта, тогда как аллель X связан с улучшенными показателями выносливости за счет изменения метаболизма мышечных волокон. Несмотря на корреляцию между этим геном и спортивными результатами, вклад *ACTN3* ограничен. Показатели силы и выносливости определяются также внешними факторами, такими как тренировки и рацион.

Ген *ACE*, кодирующий ангиотензин-превращающий фермент, регулирует кровообращение и артериальное давление. Полиморфизм I/D (инсерция/делеция) влияет на активность фермента: аллель I ассоциируется с улучшенной аэробной выносливостью, а аллель D — с более высокими силовыми характеристиками. Хотя этот ген демонстрирует связь с физическими качествами, исследования иногда дают противоречивые результаты. Это связано с вариациями в популяциях и взаимодействием *ACE* с другими генами и окружающей средой.

ACTN3 и *ACE* используются в спортивной генетике для оценки предрасположенности к определенным видам спорта и оптимизации тренировочных программ. Однако их влияние остаётся полигенным, требуя учёта множества других факторов для более точного прогнозирования.

Ген *PPARGC1A* кодирует регулятор энергетического метаболизма — белок PGC-1 α , который стимулирует митохондриальный биогенез и окисление жирных кислот. Он участвует в адаптации мышечной ткани к аэробным нагрузкам, улучшая выносливость. Полиморфизм Gly482Ser (замена глицина на серин) влияет на аэробную способность. Исследования показали, что аллель Gly482 связан с улучшенной выносливостью и более высоким уровнем митохондриальной активности у европейских спортсменов, особенно в дисциплинах, требующих длительных нагрузок [19].

Ген *AMPD1* кодирует миаденилатдеаминазу, участвующую в метаболизме аденозина, что влияет на восстановление мышечной энергии и мощность. Полиморфизм СТ гена *AMPD1* ассоциирован с большей устойчивостью к мышечной усталости, улучшенной подвижностью бедра и общими показателями баланса, что делает его полезным маркером для оценки атлетов, особенно в дисциплинах, требующих взрывной силы и выносливости [20].

6.2. Маркеры, влияющие на восстановление и риск травм

Генетические маркеры, связанные с восстановлением и риском травм, играют важную роль в понимании механизмов регенерации тканей, устойчивости к нагрузкам и предрасположенности к повреждениям. Исследования таких маркеров позволяют прогнозировать вероятность травм и разрабатывать индивидуализированные стратегии профилактики и восстановления.

Ген *COL1A1*, кодирующий коллаген I типа, является одним из основных маркеров, связанных с устойчивостью к повреждениям соединительной ткани. Полиморфизм Sp1 в этом гене ассоциируется с повышенной прочностью связок и сухожилий. Носители определённых аллелей демонстрируют меньшую склонность к разрывам связок и другим травмам, связанным с механическим напряжением. Однако влияние этого гена носит ограниченный характер, поскольку риск травм определяется также техникой выполнения упражнений, интенсивностью тренировок и внешними условиями [21].

Ген *IL6*, регулирующий уровень интерлейкина-6, участвует в воспалительных процессах и восстановлении тканей. Полиморфизм в промоторной области гена может влиять на интенсивность воспалительного ответа и скорость регенерации после нагрузок. Носители определённых аллелей быстрее восстанавливаются после тренировок, тогда как другие варианты ассоциируются с повышенным риском хронических воспалений или повреждений [22].

Ген *COL5A1*, также кодирующий коллаген, влияет на эластичность и прочность соединительной ткани. Полиморфизм в этом гене связан с предрасположенностью к разрывам ахиллова сухожилия и повреждениям других крупных связок. Носители определённых вариантов чаще сталкиваются с травмами, связанными с повторяющимся механическим напряжением [23].

Ген *ACTN3* кодирует белок, экспрессируемый в быстрых мышечных волокнах, который способствует развитию силы и скорости. Полиморфизм *R577X* влияет на функциональные различия: генотип RR ассоциируется с

наличием альфа-актинина-3, повышающего мощность, но увеличивающего риск мышечных травм; генотип XX связан с отсутствием белка, что улучшает выносливость и снижает вероятность повреждений сухожилий. Носители RX демонстрируют смешанные преимущества. Эти свойства делают *ACTN3* ключевым маркером для прогнозирования спортивной предрасположенности и травм [18].

Ген *MMP3* кодирует фермент, участвующий в ремоделировании тканей после травм. Полиморфизм *rs679620* влияет на активность фермента, где определённые аллели ассоциированы с замедленным восстановлением и повышенным риском травм связок. Это делает *MMP3* маркером для оценки риска и оптимизации реабилитации после физических нагрузок [24].

Однако влияние мутаций в перечисленных генах остается ограниченным: травмы и регенерация тканей зависят от множества факторов, включая тренировочные программы, питание и качество медицинского сопровождения. Генетический анализ дополняет эти данные, но не заменяет комплексного подхода к управлению нагрузками и восстановлением.

6.3. Энергетический обмен и метаболизм

Генетические маркеры, связанные с энергетическим обменом и метаболизмом, важны для понимания особенностей энергозатрат, утилизации питательных веществ и адаптации к физическим нагрузкам. Они позволяют выявить генетические факторы, которые могут влиять на работоспособность, выносливость и скорость восстановления.

Ген *PPARGC1A* (Gly482Ser) участвует в регуляции метаболизма митохондрий и экспрессии генов, связанных с окислительным фосфорилированием. Полиморфизм Gly482Ser влияет на эффективность использования энергии в условиях аэробных нагрузок. Носители аллеля Gly демонстрируют повышенную способность к выработке энергии и адаптации к длительным нагрузкам, что делает этот ген маркером для выносливости [19].

Ген *ADRB2* кодирует β_2 -адренорецепторы, которые играют ключевую роль в липолизе, метаболизме глюкозы и регуляции сердечно-сосудистой системы при физической активности. Полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu влияют на чувствительность этих рецепторов к катехоламинам, что определяет эффективность энергетического обмена и адаптацию к аэробным нагрузкам. Варианты Arg16 и Gln27 ассоциируются с повышенной устойчивостью к физическим нагрузкам и улучшенной утилизацией жировых запасов в качестве источника энергии. Однако исследования показывают, что аллель Glu27 может быть связан с повышенным риском ожирения, особенно у женщин, что указывает на сложное взаимодействие этих полиморфизмов с метаболическими процессами [25].

Ген *AMPD1* (C34T) кодирует аденозинмонофосфатдеаминазу, фермент, играющий ключевую роль в энергетическом обмене при интенсивных физических нагрузках. Полиморфизм C34T связан с изменением активности фермента: носители аллеля Т демонстрируют снижение его активности, что может способствовать более быстрому наступлению мышечной усталости. Однако этот же полиморфизм обеспечивает преимущество в восстановлении, так как способствует сохранению запасов аденозинтрифосфата (АТФ) в мышечной ткани. Эта особенность делает *AMPD1* важным маркером для персонализации тренировочных программ и оптимизации восстановления после нагрузок [26].

Ген *SLC2A4* (*GLUT4*) регулирует транспорт глюкозы в мышечные клетки и участвует в обеспечении энергией при физических нагрузках. Полиморфизмы в этом гене могут влиять на способность мышц использовать глюкозу, что сказывается на выносливости и восстановлении после интенсивных тренировок [27].

6.4. Маркеры, связанные с регуляцией кислородного обмена

Генетические маркеры, связанные с регуляцией кислородного обмена, имеют большое значение для оценки способности организма обеспечивать

ткани кислородом при физических нагрузках. Эти маркеры связаны с транспортом кислорода, регуляцией гемоглобина и адаптацией к гипоксии, что особенно важно для спортсменов, занимающихся видами спорта, требующими высокой аэробной выносливости.

Ген *EPAS1*, также известный как *HIF-2 α* (фактор индуцируемой гипоксией), участвует в адаптации организма к гипоксии, регулируя экспрессию генов, связанных с транспортом кислорода и метаболизмом. Полиморфизмы в этом гене связаны с улучшенной способностью переносить низкий уровень кислорода, что характерно для спортсменов, тренирующихся на высокогорье. Исследования показали, что определённые аллели *EPAS1* ассоциируются с увеличенной концентрацией гемоглобина и лучшей аэробной производительностью [28].

Ген *EPO* (эритропоэтин) регулирует количество эритропоэтина в организме. Полиморфизмы в гене *EPO* влияют на индивидуальный уровень эритропоэза, что сказывается на способности организма переносить нагрузки в условиях дефицита кислорода. Носители определённых аллелей могут демонстрировать улучшенную аэробную производительность и устойчивость к гипоксии [29].

Ген *VEGFA* (сосудистый эндотелиальный фактор роста) участвует в образовании новых кровеносных сосудов (ангиогенезе) и регуляции кровоснабжения тканей. Полиморфизм в этом гене может быть связан с более эффективной васкуляризацией мышц, что улучшает доставку кислорода и питательных веществ к тканям во время тренировок и соревнований [30].

Ген *HBB* кодирует β -цепь гемоглобина, ключевого белка, ответственного за транспорт кислорода в организме. Полиморфизмы в гене *HBB* могут влиять на индивидуальные различия в аэробной производительности. Исследование, проведенное с участием 102 новобранцев, показало, что определенные генотипы *HBB* связаны с улучшением кислородной экономичности после 18-недельной программы бега. У участников с генотипами -551C/C или интрон2,+16C/C наблюдалось снижение потребления кислорода при

фиксированной скорости бега, что свидетельствует о повышенной эффективности использования кислорода [31].

6.5. Психологическая устойчивость и когнитивные способности

Генетические маркеры, такие как *COMT Val158Met*, *BDNF Val66Met*, *DRD4 7R* и *5-HTTLPR*, ассоциированы с индивидуальными различиями в психологической устойчивости и когнитивных способностях. Полиморфизм *Val158Met* в гене *COMT* влияет на метаболизм дофамина в префронтальной коре, что сказывается на когнитивной гибкости и стабильности; носители аллеля *Met* могут демонстрировать улучшенные когнитивные функции, но повышенную чувствительность к стрессу [32]. Полиморфизм *Val66Met* в гене *BDNF* влияет на секрецию нейротрофина, что отражается на нейропластичности и уязвимости к стрессу; аллель *Met* ассоциируется с повышенным риском депрессии и тревожных расстройств [33]. Наличие аллеля *7R* в гене *DRD4* связано с повышенной склонностью к новизне и импульсивностью, что может влиять на поведение и мотивацию [34]. Полиморфизм *5-HTTLPR* в гене транспортера серотонина влияет на эмоциональную реактивность; короткий аллель *S* ассоциируется с повышенной чувствительностью к стрессовым стимулам и повышенным риском развития депрессии [35]. Понимание влияния этих генетических вариаций на психологическую устойчивость и когнитивные способности может способствовать разработке индивидуализированных стратегий для улучшения ментального здоровья и повышения эффективности в различных сферах деятельности.

6.6. Эпигенетические маркеры

Метилирование промоторных областей генов играет важную роль в регуляции экспрессии, особенно в контексте физических нагрузок. Например, физические упражнения вызывают деметилирование гена *PGC-1 α* , связанного с митохондриальной биогенезой, что улучшает энергетический обмен в мышцах.

Это изменение способствует адаптации организма к аэробным нагрузкам и увеличению выносливости [36].

Ацетилирование и метилирование гистонов влияют на доступность генов для транскрипции, регулируя процессы адаптации мышечной ткани. Упражнения способствуют ацетилированию гистона H3 в области промотора гена *PGC-1α*, что увеличивает его экспрессию. Это приводит к усилению окислительного метаболизма и устойчивой адаптации мышц к нагрузкам [37].

Некодирующие микроРНК участвуют в посттранскрипционной регуляции генов, влияя на восстановление и адаптацию после физических нагрузок. Уровни *miR-23a* и *miR-30e* изменяются под воздействием регулярных тренировок, улучшая митохондриальную функцию и энергетический обмен в мышцах [38].

Длительные тренировки приводят к устойчивым эпигенетическим изменениям, известным как "эпигенетическая память". Например, у спортсменов обнаружено сниженное метилирование генов *MYH7* и *MYL3*, что связано с улучшением функции медленных мышечных волокон и общей выносливости [39].

7. Применение генетических методов исследования для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний спортсменов

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной внезапной смерти среди спортсменов. Генетические методы играют ключевую роль в диагностике наследственных кардиомиопатий и аритмий, а также позволяют оценить индивидуальные риски. Их применение способствует раннему выявлению заболеваний и разработке персонализированных стратегий лечения.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) — это смерть от сердечно-сосудистых причин, возникающая в течение часа после начала проявления внезапных острых симптомов или через 24 часа после того, как человека в последний раз видели живым и здоровым [Allison G., 2022]. Аутопсия может помочь выявить характер поражения сердца, однако не во всех случаях ВСС идентифицируется причина трагического события [2022 ESC Guidelines, 2023]

ВСС имеет тесную связь с возрастом. Мужчины подвержены более высокому риску развития ВСС по сравнению с женщинами того же возраста. В младенчестве частота ВСС невелика, но к восьмому десятилетию жизни она достигает 200 случаев на 100 000 человек в год [Stecker, 2014] .

ВСС представляет серьезную проблему общественного здоровья, являясь ведущей причиной смерти по всему миру: на нее приходится примерно половина всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. Более 80% случаев внезапной сердечной смерти связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) у лиц старшего возраста [Priori S, 2001]. У молодых людей ВСС может являться трагическим проявлением ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь наследственных каналопатий и кардиомиопатий (например, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия), гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия [Winkel BG, 2011; Chugh SS, 2004; Bagnall RD, 2016].

Многие из этих заболеваний могут длительное время не проявляться клинически (“аритмии не болят”), нередко первым и единственным проявлением этой группы заболеваний является факт внезапной смерти [Kolyubaeva SN., 2017].

Генетические методы исследования играют важную роль в первичной и дифференциальной диагностике, тестировании носительства, выборе тактики лечения и оценке допуска к спортивным нагрузкам при первичных заболеваниях сердца и сосудов. В настоящее время существует тенденция к более дифференцированной оценке риска и расширению доступа к спорту у пациентов с наследственными заболеваниями сердца и сосудов. Детальные рекомендации по доступным спортивным нагрузкам суммированы в руководстве Европейского кардиологического общества (2020) [2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease 10.1093/eurheartj/ehaa605]. Более глубокое понимание генетических причин ВСС также может проложить путь к персонализированной терапии, раннему выявлению риска и кардинальному переходу к патогенетически обоснованным методам лечения.

За развитие ВСС могут быть ответственны несколько патофизиологических механизмов. В целом считается, что необходимо взаимодействие трех составляющих: наличие аритмогенного субстрата, нарушение регуляции и провоцирующие факторы [Israel CW, 2014]. Но одним из ведущих механизмов развития внезапной сердечной смерти является фибрилляция желудочков (85% всех случаев). Развитию фибрилляции желудочков способствуют факторы, снижающие электрическую стабильность миокарда: увеличение размеров сердца (гипертрофия, дилатация, аневризма), повышение симпатической активности (психоэмоциональный стресс), нарушения водно-электролитного баланса (гипер- или гипокалиемия) и другие факторы [Waldmann V, 2020]. Среди лиц молодого возраста и подростков наиболее частыми причинами ВСС являются воспалительные и генетически детерминированные заболевания сердца.

Морфологический субстрат у жертв внезапной сердечной смерти очень разнородный. Например, при проведении патолого-анатомического исследования, в котором было проанализировано 300 случаев, расцененных как ВСС, были получены следующие данные: в 35,6% случаев отмечался выраженный атеросклероз коронарных артерий (в половине случаев с тромбозом), 23,3% - аномалии проводящей системы сердца, 14,4% - кардиомиопатии (КМП), 7,3% - тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), 3,3% - разрыв аневризмы, 4,2% - другая патология сердца, в 7,3% случаев обнаружить морфологические изменения не удалось. С. Andersson и R. Vasan [Andersson C, 2017] провели анализ причин смерти молодых людей до 35 лет, они заметили, что наиболее часто причиной внезапной смерти являются различные формы кардиомиопатии (КМП). Диагноз "внезапная смерть" был подтвержден посмертно у 40% умерших в результате КМП. В 40% случаев внезапной сердечной смерти в образцах ДНК умерших были выявлены генетические мутации, связанные с функционированием электролитных каналов кардиомиоцитов (заболевания из группы первичных сердечных каналопатий) [Skinner JR, 2018]. В значительном проценте случаев нарушение ритма и проводимости сердечной могло быть объяснено наличием генетических изменений в генах, отвечающими за синтез десмосомных белков (аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка), а также других кардиомиопатий [Delmar M, 2010; Syrris P, 2006].

Каналопатии

Сердечные каналопатии лидируют среди наследственных причин ВСС. В группе сердечных каналопатий на сегодняшний день выделяют более десяти заболеваний (Таблица 1). Практически все заболевания характеризуются выраженной клинической и генетической гетерогенностью, известны несколько десятков генов, мутации в которых могут приводить к фенотипу первичных кардиомиопатий (Таблица 1). Общей чертой первичных каналопатий является развитие жизнеугрожающих состояний при отсутствии явного морфологического субстрата, при так называемом «явно нормальном сердце».

Наиболее распространенными и хорошо изученными заболеваниями этой группы являются синдромы удлиненного интервала QT (LQTS), синдром Бругада (СБ), катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию (КПЖТ) и синдром короткого интервала QT (SQTS) [Zhang J, 2015; Brugada R, 2014; Gando I, 2019].

Таблица 1. Генетическое разнообразие первичных аритмий

Заболевание	Известные гены	Всего генов
Синдром удлиненного интервала QT	<i>ANKB, AKAP9, CALM1-3, CAV3, CACNA1C, KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, NAA10, SCN1B-SCN4B, SNTA1, SCN5A, TRDN</i>	>20
Синдром короткого интервала QT	<i>KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, CACNA1C, CACN2B, CACNA2D1, SCL4A3</i>	около 10
Синдром Бругада	<i>ABCC9, ANK2, CACNA1C, CACN2B, CACNA2D1, KCNE3, TRPM4, KCNE5, KCND5, KCNJ8, FGF12, SCN1B-SCN4B, SCN5A, SCN10A, HCN4, GPD1L, RANGRF, SLMAP</i>	>20
Синдром слабости синусового узла	<i>SCN5A, HCN4, GNB2, KCNQ1, KCNJ5, RYR2, LMNA, EMD, DES, SGOL1, CACNA1D</i>	>20
Синдром ранней реполяризации	<i>KCNJ8, CACNA1C, MYH6, MYH7, ...</i>	>20
Фибрилляция предсердий	<i>KCNQ1, KCNH2, KCNE3, KCNE2, KCNJ2, KCN5A, GJA5, GJC1, SCN5A, TBX5, MYL4, NPPA, TTN, LMNA</i>	около 80
Катехоламинергическая ПЖТ	<i>RYR2, CASQ2, KCNJ2, CALM1-3, TRDN, TECRL</i>	8
Прогрессирующее нарушение проводимости	<i>AKAP10, SCN5A, TRPM4, GJA5, EMD, LMNA, DMD, DMPK, DES, LAMP2, PRKAG2, NKX2-5, MYL4, TNNI3K, GLA, TBX5, ZNP9, mtDNA</i>	>20
Идиопатическая ПЖТ	<i>SCN5A, DPP6</i>	2

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) — это первая описанный наследственный доминантный синдром, проявляющийся преимущественно нарушением реполяризации в миокарде. За последние 25 лет были идентифицированы мутации более чем в 20 генах, приводящие к удлинению интервала QT [Adler A, 2020].

Синдром Бругада является моногенным полилокусным заболеванием; идентифицировано более 20 генов, кодирующих белки ионных каналов, связанных с развитием этой кардиологической патологии [Watanabe, H, 2016]. Первое генетическое изменение, которое связали с развитием синдрома Бругада, было обнаружено в гене *SCN5A* (15-30% всех случаев). С момента идентификации гена *SCN5A*, как причины возникновения LQTS в 1998 году, было выявлено более 450 патогенных вариантов более чем в 20 генах, которые связывают с развитием синдрома Бругада (*ABCC9*, *CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *FGF12*, *GPD1L*, *HCN4*, *HEY2*, *KCND2*, *KCND3*, *KCNE3*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ8*, *PKP2*, *RANGRF*, *SCN10A*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN5A*, *SEMA3A*, *SLMAP*, и *TRPM4*) [Hosseini SM, 2018].

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) — редкое наследственное заболевание, для которого характерны полиморфные желудочковые аритмии у молодых лиц со структурно нормальным сердцем [Napolitano C, 2004]. Идентифицированы гены, нуклеотидные варианты в которых приводят к развитию данного заболевания: *RYR2*, *CASQ2*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TECRL*, *TRDN*, *KCNJ2*.

Синдром короткого интервала QT (SQTS) — очень редкая каналопатия, характеризующаяся коротким интервалом QT на ЭКГ и повышенным риском как предсердных, так и желудочковых аритмий. Основные гены, мутации в которых могут приводить к SQTS: *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2* [Campuzano O, 2019].

Кардиомиопатии

Вторыми по частоте среди наследственных заболеваний, приводящих к внезапной сердечной смерти, являются кардиомиопатии. Выделяют несколько

фенотипических вариантов кардиомиопатий: дилатационную, гипертрофическую, рестриктивную, аритмогенную кардиомиопатию и недифференцируемые кардиомиопатии [Интернет-ресурс: <https://www.nhlbi.nih.gov/>]. Наследственные кардиомиопатии, так же как и аритмии, характеризуются выраженной генетической гетерогенностью и образуют континуум нередко перекрывающихся фенотипов (таблица 2).

Таблица 2. Генетическое разнообразие первичных аритмий

Тип кардиомиопатии	Основные гены	Число генов
ГКМП	<i>MYH7, TNNT2, TPM1, MYBPC3, MYLK2, PRKAG2, TNNI3, MYL3, TTN, MYL2, ACTC1, CSRP3, TNNC1, MYH6, VCL, MYOZ2, JPH2, PLN, CALR3, NEXN, MYPN</i>	> 25
ДКМП	<i>ACTC1, TPM1, ABCC9, ACTN2, ANKRD1, BAG3, CALR3, CAV3, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DES, DMD, DSC2, DSP, DTNA, EMD, EYA4, FLNA, FLNC, JPH2, JUP, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYOZ2, MYPN, NEXN, PKP2, PLN, PRKAG2, SCN5A, TGFB3, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TTN, VCL, FOXC1, FOXC2, GATA4, GATA5, GATA6, HSPB1, ILK, JPH2, LAMA4, LAMP2, MIB1, MURC, MYLK2, NEBL, NKX2-5, NOTCH1, NOTCH2, PDLIM3, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, RBM20, SGCA, SGCB, SGCD, SGCE, SGCG, SMAD6, TCAP, TMPO, ACTN2, FHOD3, FKTN, GATAD1, SDHA, FHL1, SNTA1, DLG</i>	Около 100
РКМП	<i>MYL2, MYL3, MYPN, ACTC1, TPM1, TNNI3, TNNT2, MYH7, DES, PRDM16, TAZ,</i>	Около 20
СНМЛЖ	<i>ACTC1, TPM1, TNNI3, TNNT2, MYH7, LDB3, LMNA, MYBPC3, SCN5A, PLN, LDB3, MIB1, DTNA</i>	Около 10

Тип кардиомиопатии	Основные гены	Число генов
АКПЖ	<i>PKP2, DSG2, DSP, DSC2, TMEM43, JUP, PLN, DES, LMNA, CTNNA3, TGFB3, SCN5A, EMD, CRYAB, FLNC,</i>	Около 20
ОБМЕННЫЕ	<i>XGAL, PRKAG, LAMP2, TTR, POMPE</i>	Около 10

Так гипертрофическая кардиомиопатия является самым распространенным типом КМП и встречается в общей популяции примерно в 0,2% [Basit Н, 2024]. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) чаще встречается у детей, чем у подростков и молодых людей. Порядка 60 генов связаны с развитием ДКМП [Bondue A, 2018].

Аритмогенная КМП встречается с частотой 1 случай на 2000—5000 пациентов, чаще у подростков и лиц молодого возраста [Migliore F, 2021]. Рестриктивная КМП самая редкая встречается менее чем в 5% случаев от всех установленных КМП в европейских странах [Brown KN, 2024].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) самый распространенный тип кардиомиопатии: распространенность ГКМП в общей популяции составляет в среднем 1:500 человек, и во многих первым симптомом может быть ВСС [Maron BJ, 2000]. Сейчас известно более 20 генов. Наиболее часто встречаются мутации в следующих генах: *MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, ACTC1, MYL2, MYL3, TPM1*. Кроме того, описаны гены, мутации в которых могут приводить к развитию ГКМП и других типов КМП: *ACTN2, PLN, JPH2, FHOD3, CSRP3, TNNC1*; а также гены, мутации в которых связаны с различными наследственными синдромами, при которых одним из клинических признаков является ГКМП: *CACNA1C, DES, FHLL1, FLNC, GLA, LAMP2, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RIT1, TTR, ALPK3* и другие (Таблица 5) [Pilichou K, 2017].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) - этиологически наиболее гетерогенное заболевание миокарда, которые определяются наличием

дилатации левого желудочка или обоих желудочков и снижением функциональной активности миокарда при отсутствии перегрузки (гипертонии, клапанных или врожденных пороков сердца) или хронических ишемических состояний [Jordan E, 2012]. Наиболее часто обнаруживаются аутосомно-доминантные формы ДКМП, которые связаны с вариантами более чем в 40 генах, кодирующих белки, отвечающие за сокращение и расслабление миокарда [Bondue A, 2018].

Одним из редким вариантом КМП является рестриктивная. Рестриктивная (диастолическая) дисфункция может быть как самостоятельным типом кардиомиопатии, так и сопровождать гипертрофическую кардиомиопатию. С позиции молекулярной биологии рестриктивная и гипертрофическая КМП связаны с мутациями в генах, ответственных за структуру саркомера, в то время как дилатационная КМП может быть обусловлена мутациями в генах, регулирующих обмен ионов и структуру цитоскелета [Masarone D, 2018]. Основные гены, мутации в которых приводят к развитию рестриктивной КМП: *MYH7*, *ACTC1*, *TTN*, *TNNI3*, *FLNC*, *TTR*, *TNNT2* [McKenna W, 2017].

Другим генетическим заболеванием из группы кардиомиопатий, исходом которого может стать ВСС, является аритмогенная кардиомиопатия [James CA, 2021; Corrado D, 2017]. Сейчас известно около 20 генов, мутации в которых вызывают развитие АКМП. Обычно АКМП наследуется как аутосомно-доминантное заболевание, однако описаны случаи и рецессивного наследования [A.M. Wilde, 2022]. Роль филамина С в развитии АКМП свидетельствует о генетическом единстве АКМП и других видов КМП. Предполагаемые патогенные варианты обнаружили в гене кадгерина 2 — белка, участвующего в клеточной адгезии. Исследование когорты пациентов с АКМП позволило определить ключевую роль больших геномных перестроек в генах десмосом [Karmouch J, 2018]. Установлено, что мутации других генов, основных компонентов десмосомы, вызывает АКМП, включая плакофилин-2 (*PKP2*), десмоглин-2 (*DSG2*), десмоплакин (*DSP*) и десмоколлин-2 (*DSC2*)

[Gerull B, 2004; Pilichou K., 2006]. Кроме того, были выявлены мутации в так называемых недесмосомальных генах, ассоциируемые также с АКМП. К таким мутациям относятся изменение фактора роста *b3*, трансмембранного белка 43 (*TMEM43*), α -Т-катенина (*CTNNA3*), титина (*TTN*), ламина А/С (*LMNA*), фосфоламбана (*PLN*) и десмина (*DES*) [McKenna W, 2017]. Такие выводы для генов, ранее связанных с другими формами КМП, позволили говорить о связи между АКП и ДКМП как на клиническом, так и на генетическом уровне [Rigato I, 2013].

Наследственные нарушения соединительной ткани

Анализ случаев ВСС среди лиц молодого возраста (до 39 лет), которые за последние годы имеют тенденцию к росту, показал, что среди прочих причин ВС существует значительное число случаев, обусловленных исключительно патологией сосудов различного калибра, связанной с нарушением развития сосудистой стенки, приводящей к формированию аневризм различного вида и строения [Друк, 2014; Abbas R, 2023]. В группе лиц молодого возраста у 57% умерших, особенно в возрасте до 29 лет, выявили признаки системной патологии — дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Полученные в последние годы данные о диагностике патологических состояний и заболеваний, связанных с ДСТ, позволили рассматривать данную патологию как один из факторов риска ВС среди лиц молодого возраста [Masarone D, 2018].

Основной причиной патологии сосудистой стенки у лиц молодого возраста является дисплазия соединительной ткани (ДСТ), проявляющаяся патологией эластического каркаса сосудов. В литературе имеются указания на поражение эластических структур сосудистой стенки и превращение резистивного характера артериального сосуда в емкостный [Baumgartner H, 2010]. Большинство аспектов ВСС при ДСТ изучено мало. Имеются лишь данные относительно частоты ВСС при четко очерченных моногенных наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ), таких как синдром

Марфана и пролапс митрального клапана (ПМК) [Smetanin, 2020]. Проблему ВСС следует рассматривать с позиций существования конкретных моногенных ННСТ и диспластических синдромов и фенотипов (ДСиФ), к последним относятся пролапс митрального клапана (ПМК), марфаноподобный, элерсоподобный, смешанный и неклассифицируемый фенотипы и синдром гипермобильность суставов. Основной причиной ВСС у пациентов с синдромом Марфана и ряда родственных ему ННСТ, является расслоение и разрыв аорты.

Самыми известными синдромами из группы дисплазий соединительной ткани являются синдром Марфана и синдром Элерса-Данло, но всего известно более 200 нозологических форм ДСТ (таблица 3).

Пациенты с заболеваниями аорты, прежде всего грудного отдела аорты, часто остаются бессимптомными до тех пор, пока не произойдет расслоение или разрыв аорты с высоким уровнем смертности. Наследственные заболевания аорты (аневризмы корня аорты и/или восходящего отдела аорты, расслоение аорты тип А, тип В), ВПС с расширением аорты (оперированные/неоперированные, двустворчатый аортальный клапан) представляет собой генетически гетерогенную группу заболеваний, которые демонстрируют значительное перекрытие фенотипических признаков [Renard M, 2018]. При отсутствии специфических синдромальных особенностей фенотипа, характерных для ННСТ, наиболее эффективным и экономически выгодным методом является секвенирование нового поколения (NGS) панели генов. По данным Европейского общества генетики человека, при ДСТ диагностический поиск должен включать как минимум следующие «основные гены»: *ACTA2*, *COL3A1*, *FBNI*, *FLNA*, *MAT2A*, *MFAP5*, *MYH11*, *MYLK*, *NOTCH1*, *PRKG1*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3*, *TGFBR1* и *TGFBR2* [Verhagen, 2018].

Таблица 3. Генетическое разнообразие основных форм ННСТ

Заболевание	Основные гены	Всего генов
Синдром Элерса-Данло и элерсо-подобные синдромы	<i>B3GALT6, PLOD1, COL3A1, COL5A2, PRDM5, B4GALT7, ADAMTS2, TNXB, COL12A1, DSE, THBS2, FKBP14, AEBP1, COL1A2, COL5A1, SLC39A13, CIS, CIR, CHST14, ZNF469, COL1A1, EDSHMB</i>	>20
Синдром Марфана и марфано-подобный фенотип	<i>BGN, FBN1, FBN2, TGFBRI, TGFBRII, SKI, SLC2A1</i>	>20
Семейная аневризма грудной аорты	<i>PRKG1, ACTA2, AAT1, AAT2, MFAP5, THSD4, MYH11, MYLK, LOX, ...</i>	>10

Особенности распространенности и причин внезапной сердечной смерти у спортсменов

Регулярная спортивная нагрузка являются одной из самых эффективных профилактических мер для улучшения здоровья и ассоциированы с благоприятным изменением большинства факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая уровень липидов, артериальное давление, чувствительность к инсулину и ИМТ [Williams PT, 2012; Shiroma EJ 2010]

Многочисленные эпидемиологические исследования неизменно показывают связь между умеренными аэробными нагрузками и снижением риска ишемической болезни сердца (ИБС) и смерть, и даже умеренная физическая нагрузка обеспечивает значительное снижение риска по сравнению с малоподвижным образом жизни [Arem H, 2015; Wen CP 2011]. Однако для небольшого числа людей, страдающих сердечными заболеваниями, физические нагрузки могут быть связаны с повышенным риском ВСС. ВСС является наиболее частой медицинской причиной внезапной смерти спортсменов. Оцениваемая частота ВСС значительно варьируется: от 1 на миллион до 1 на 5 тысяч спортсменов, но в среднем сообщают о заболеваемости 1:40 000 - 1:80 000 спортсменов в год [Harmon KG, 2014; Petek BJ, 2024].

Различия в оценке частоты ВСС в значительной степени обусловлены методологией исследования и неоднородными выборками. Поскольку в большинстве стран отчетность о ВСС у спортсменов не является обязательной,

может наблюдаться недооценка истинной масштаба проблемы. Например, исследования, в которых в качестве основного источника информации используются сообщения средств массовой информации, выявляют случаи ВСС только в 5-56% случаев. Аналогичным образом, использование сведений по страховым случаям ВСС привело к тому, что 83% случаев ВСС были пропущены среди школьных спортсменов в Миннесоте [Pelliccia A, 2020].

Следует отметить, что в различных видах спорта частота ВСС сильно варьирует: наибольшему риску ВСС подвержены мужчины, профессионально занимающиеся баскетболом, американским и европейским футболом. Sollazzo и соавт. показали, что частота ВСС среди спортсменов соревновательных видов спорта составляет 1:100 000 по сравнению с 0,32:100 000 у тех, кто занимается спортом на любительском уровне и в досуговых целях [Sollazzo F., 2021].

Также наблюдается влияние факторов пола и расовой принадлежности: ВСС чаще подвержены мужчины (1:43,3 тыс) по сравнению с женщинами (1:164,5 тыс) и темнокожие (1:26,7 тыс) по сравнению с белыми и латиноамериканцами (1:74,5 тыс). [Petek BJ, 2024].

Самый высокий уровень заболеваемости ВСС был среди баскетболистов мужского пола первого дивизиона (1:8188 [Белых - 1:5848; черных - 1:7696 лет). Одно из недавних исследований показала крайне высокую суммарную частоту остановки сердца и ВСС для юных темнокожих спортсменов, занимающихся школьным баскетболом (12-19 лет) - 1:2087. Наиболее распространенными причинами были ГКМП (20,6%), идиопатическая гипертрофия левого желудочка (13,4%) и аномалии коронарных артерий (12,0%). Самый высокий уровень заболеваемости ВСС был среди баскетболистов мужского пола первого дивизиона - 1:8188 (из них белых - 1:5848; темнокожих - 1:7696) [Peterson DF, 2021]. Можно предполагать, что это вероятно ассоциировано с тем фактом, что в баскетболе получают преимущество аномально высокие игроки, а высокий рост часто наблюдается при ННСТ, сопряженных с повышенным риском ВСС.

У спортсменов с ВСС в возрасте до 35 лет преобладают наследственные заболевания сердца, при этом ГКМП и аномальное отхождение коронарной артерии являются двумя наиболее распространенными причинами в США. У спортсменов старше 35 лет большинство случаев ВСС связаны с приобретенным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (ИБС) [Kim JH, 2012].

Многие из наследственных заболеваний сердца могут долго протекать бессимптомно, и ВСС может быть их первым проявлением. Оценить долю спортсменов со слабовыраженными симптомами сложно, поскольку данные подвержены существенной предвзятости, однако примерно у 30% спортсменов ВСС предшествовали такие симптомы, как боль в груди, одышка, снижение работоспособности, учащенное сердцебиение, пресинкопальные состояния или синкопе [Marijon E 2015]. Мониторирование таких симптомов после тренировок квалифицированными врачами спортивной медицины и кардиологами является важным аспектом профилактики ВСС [Lawless CE 2014].

Спортсмены молодого возраста

В большинстве исследований, проведенных в США, наиболее часто выявляемой причиной ВСС у молодых спортсменов (младше 35 лет) является ГКМП - генетическое заболевание, характеризующееся гипертрофией левого желудочка и нарушением работы сократительного аппарата кардиомиоцитов и интрамиокардиальную фиброзу, что предрасполагает к желудочковым аритмиям. Врожденные аномалии коронарных артерий являются второй по частоте причиной ВСС у молодых американских спортсменов, на долю которых приходится около 17% случаев ВСС [Maron, Doerer 2009]. Некоторые публикации указывают на иное распределение генетических причин ВСС среди спортсменов. Так, в исследовании Harmon и соавт. были проанализированы случаи ВСС среди спортсменов NCAA за период с 2003 по 2013 год: при аутопсии чаще всего обнаруживалось структурно нормальное сердце (25%), что указывает на то, что наиболее распространенной этиологией могут быть

аритмии и нарушения проводимости сердца. Аномалии коронарных сосудов были второй по частоте находкой и составляли 11%, однако ГКМП встречалась значительно реже, чем по данным других исследователей — всего в 8% случаев. Авторы отмечают, что это может быть связано с другими критериями ГКМП и с подходами в дифференцировании ее от спортивного ремоделирования миокарда, а также с отличиями выборки [Harmon KG, 2015].

В публикациях из других стран, таких как Италия и Дания, указывается, что наиболее распространенной причиной ВСС у молодых спортсменов является аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ), на которую приходится около 25% случаев ВСС у спортсменов из этих стран [Corrado D 2023; Holst AG 2010].

АКПЖ — это наследственная кардиомиопатия, распространенность которой оценивается в 1 из 5000 случаев. АКПЖ характеризуется фиброзно-жировой инфильтрацией и расширением правого желудочка. Риск желудочковой аритмии повышается при физической нагрузке, а сами физические упражнения могут ускорить фенотипическую экспрессию АКПЖ [James CA 2010]. АКПЖ обуславливает < 5% случаев ВСС у спортсменов в США [Maron, Doerer 2009].

Спортсмены старшего возраста

Хотя большинство ВСС в соревновательных видах спорта возникает в молодом возрасте, ВСС во время занятий спортом гораздо чаще встречаются у спортсменов старше 35 лет, частота ВСС составляет около 21 случая на 1 миллион спортсменов в год) [Marijon E 2015]. Учитывая глобальную тенденцию к старению населения в развитых странах и рост популярности бега, езды на велосипеде и других аэробных видов спорта, риск развития ВСС в этой группе, вероятно, будет возрастать. Как отмечалось выше, наиболее распространенной выявленной причиной ВСС у спортсменов старше 35 лет является атеросклеротическая ИБС. Хотя регулярная физическая активность явно снижает риск развития ИБС и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений, у тех людей, кто уже имеет это заболевание, при интенсивных

физических нагрузках риск сердечно-сосудистых осложнений повышается [Williams 2014]. При оценке SCD/SCA во время забегов на длинные дистанции (например, марафонские и полумарафонские дистанции) средний возраст тех, у кого случилась ВСС или остановка сердца, составил 42 года, причем, первое место по частоте занимала ГКМП, а второе - ИБС [Kim 2012]. При ангиографии ни у одного из участников с ИБС не было обнаружено связанного с этим разрыва бляшки, что позволяет предположить, что остановка сердца вызывалась неспособностью сердца обеспечить уровень гемодинамики, адекватный нагрузке. У тех, кто перенес остановку сердца из-за ИБС, было гораздо больше шансов выжить, чем у пациентов с ВСС при ГКМП. В целом, ВСС при физической нагрузке чаще встречается у мужчин, людей среднего и пожилого возраста, которые испытывают непривычные физические нагрузки без соответствующей тренировки, и у лиц со скрытыми сердечными заболеваниями или факторами риска ИБС [Marijon E 2015].

Хотя ВСС встречается у спортсменов относительно редко, тот факт, что страдают обычно молодые и предположительно здоровые люди, оказывает большое эмоциональное и социальное воздействие на окружающее сообщество. Поэтому были предприняты значительные усилия, чтобы лучше понять причины ВСС у спортсменов и найти оптимальные стратегии профилактики [Han, 2023; Petek BJ, 2024].

К сожалению, убедительные сведения относительно распространенности и этиологии ВСС среди российских спортсменов недоступны. Е.А. Гаврилова и соавт. приводят анализ факторов риска ВСС среди профессиональных спортсменов разного уровня подготовки (2245 человек). По их наблюдениям, по мере роста мастерства наблюдался достоверный рост выявления факторов риска ВСС: от 4,3% до 11,7%. Каналопатии чаще встречались у спортсменов с меньшим уровнем подготовки. Желудочковая экстрасистолия была выявлена у 0,3% спортсменов I этапа и 2,8% спортсменов II этапа, у последних также отмечалось снижение вариабельности ритма сердца и гиперсимпатикотония. По данным ЭХО-кг, у спортсменов высшего уровня спортивных достижений

эксцентрическая гипертрофия миокарда была выявлена в 7 случаях, концентрическая гипертрофия – в 4 случаях, концентрический тип ремоделирования – в 9 случаях. У спортсменов других уровней подготовки гипертрофии миокарда выявлено не было [Gavrilova EA 2018].

8. Применение генетических методов исследования для диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата спортсменов.

Заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА) у спортсменов часто обусловлены сочетанием интенсивных физических нагрузок, микротравм и генетической предрасположенности. Генетические методы исследования позволяют выявить особенности, связанные с риском травм, прочностью костей, регенерацией мышечной ткани и метаболизмом соединительной ткани. Эти технологии играют важную роль в профилактике, диагностике и разработке персонализированных тренировочных программ.

8.1 Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

ПЦР является одним из основных методов для диагностики генетических предрасположенностей к заболеваниям опорно-двигательного аппарата.

ПЦР с электрофоретической детекцией:

ПЦР с электрофоретической детекцией является методом выбора для идентификации точечных мутаций и полиморфизмов в генах, связанных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОДА). Она позволяет проводить анализ мутаций в ключевых генах, таких как *COL1A1* (коллаген I типа) и *MMP3* (матричная металлопротеиназа-3), которые играют важную роль в поддержании целостности соединительной ткани и регенерации тканей после повреждений [21].

Количественная ПЦР (qPCR):

Количественная ПЦР (qPCR) является методом, позволяющим измерять уровни экспрессии генов, связанных с воспалением и регенерацией тканей. Она используется для оценки активности воспалительных процессов и анализа молекулярных механизмов, влияющих на восстановление после травм. Гены, такие как *IL6* (интерлейкин-6) и *TNF-α* (фактор некроза опухолей-альфа), играют ключевую роль в воспалении и ремоделировании тканей [41].

Примеры применения:

1. ***IL6* и *TNF-α*:**

Повышенные уровни экспрессии генов *IL6* и *TNF-α* связаны с воспалительными процессами, характерными для ревматоидного артрита и повреждений сухожилий.

Эти маркеры используются для определения степени воспаления и планирования терапевтических мероприятий.

2. ***COL1A1* и *MMP3*:**

○ Гены, связанные с ремоделированием соединительных тканей, такие как *COL1A1* и *MMP3*, также анализируются с помощью qPCR. Их экспрессия изменяется при хронических тендинопатиях и других заболеваниях соединительной ткани [21, 63].

3. **Гены воспаления межпозвоночных дисков:**

Изменения экспрессии генов, таких как *TRPA1* и *TRPV1*, в тканях межпозвоночных дисков связаны с воспалением и дегенеративными изменениями при болезнях позвоночника [64].

Цифровая ПЦР (dPCR):

Цифровая ПЦР (dPCR) — это высокоточный метод количественного анализа мутаций и генетических вариаций. dPCR используется для определения редких мутаций в генах, которые связаны с предрасположенностью к травмам опорно-двигательного аппарата, включая мышцы, сухожилия и кости. Метод позволяет анализировать минимальные изменения в генетическом материале с высокой чувствительностью [8].

Примеры применения:

1. **Ген *GDF5*:** Полиморфизм rs143383 в гене *GDF5* связан с повышенным риском развития остеоартрита. Использование dPCR помогает диагностировать эти изменения на ранних стадиях для профилактики заболевания [65].

2. **Идентификация генетических маркеров для оценки предрасположенности:**

dPCR позволяет анализировать сочетания нескольких мутаций, связанных с

травмами мышечно-сухожильного аппарата, например, в генах *COL5A1* и *ELN* [66].

8.2 Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-анализ)

SNP-анализ представляет собой исследование генетических вариаций, связанных с предрасположенностью к заболеваниям опорно-двигательного аппарата. Полиморфизмы в генах, таких как *COL1A1* (коллаген I типа) и *COL5A1* (коллаген V типа), играют важную роль в определении прочности соединительной ткани, риска травм сухожилий и суставов. Этот метод активно используется для оценки генетического риска травм и заболеваний у спортсменов.

Примеры применения:

1. **Совместное влияние генов:** Исследования показали, что комбинация полиморфизмов в генах *COL1A1*, *COL5A1* и других может влиять на риск травм опорно-двигательного аппарата. Например, взаимодействие между rs1800012 (*COL1A1*) и rs12722 (*COL5A1*) усиливает предрасположенность к травмам мягких тканей [21].

8.3 Секвенирование (NGS и его варианты)

Методы секвенирования позволяют проводить глубокий анализ генома и выявлять редкие мутации, связанные с заболеваниями костей и суставов.

Полногеномное секвенирование:

Полногеномное секвенирование (WGS) позволяет исследовать весь геном спортсмена, включая кодирующие и не кодирующие области ДНК. Это особенно важно для диагностики сложных заболеваний опорно-двигательного аппарата, которые могут быть вызваны редкими или малоизученными генетическими мутациями. Метод широко используется для поиска вариантов в генах, связанных с плотностью костной ткани, функцией коллагена и устойчивостью соединительных тканей.

Примеры применения:

1. Генетические предикторы травм:

исследования полногеномного секвенирования у спортсменов показали наличие определённых генетических маркеров, связанных с травмами мышечно-сухожильного аппарата, таких как *DSG1* и *DSG4*, что может быть полезным для профилактики травм [67].

2. Редкие варианты и новые гены:

полногеномное секвенирование (WGS) значительно расширяет возможности диагностики редких заболеваний, включая остеогенез, за счёт выявления новых генетических маркеров. Традиционно, мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2*, кодирующих коллаген типа I, считались основными причинами несовершенного остеогенеза. Однако недавние исследования с применением WGS выявили дополнительные гены, такие как *IFITM5*, *SERPINF1*, *CRTAP*, *P4HB* и *WNT1*, мутации в которых также связаны с различными формами несовершенного остеогенеза [68].

Экзомное секвенирование:

Экзомное секвенирование (WES) фокусируется на изучении всех кодирующих регионов генома, что делает его эффективным инструментом для выявления мутаций, связанных с редкими и наследственными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Этот метод позволяет анализировать ключевые гены, связанные с функцией мышц, соединительной ткани и костей, включая *COL1A1*, *COL6A1* и *GDF5*, для диагностики таких состояний, как остеоартрит и мышечные дистрофии.

Примеры применения:

1. *COL6A1* и мышечные дистрофии:

Экзомное секвенирование выявило мутации в гене *COL6A1*, кодирующем $\alpha 1$ -цепь коллагена VI, которые приводят к дистрофиям, связанным с нарушением структуры коллагена. Эти мутации объясняют значительную долю случаев, ранее не диагностированных стандартными методами. Например, в японской когорте из 130 семей с дистрофией, связанной с коллагеном VI, были обнаружены 60 различных вариантов в *COL6A1*, включая 37 новых мутаций.

Многие из этих вариантов находились в тройной спиральной области гена, что подчёркивает важность этой области для функции коллагена VI [69].

2. *GDF5* и остеоартрит:

мутации в гене *GDF5*, кодирующем фактор дифференцировки роста 5, могут нарушать функцию хрящевой ткани и повышать риск развития остеоартрита. Экзомное секвенирование позволяет эффективно выявлять такие генетические вариации, что способствует ранней диагностике и оценке предрасположенности к этому заболеванию. Например, полиморфизм rs143383 в 5'-нетранслируемой области гена *GDF5* ассоциирован с повышенным риском остеоартрита в различных популяциях. Исследования показали, что аллель Т этого полиморфизма снижает экспрессию *GDF5*, что может способствовать развитию дегенеративных изменений в суставах [70].

3. Диагностика редких заболеваний:

экзомное секвенирование успешно применяется для диагностики редких форм наследственных заболеваний, таких как мышечные дистрофии и наследственные остеопатии. Примером является выявление мутаций в генах *DYSF* и *LMNA*, которые ассоциированы с дистрофией конечностного пояса [71].

4. Идентификация новых генов:

экзомное секвенирование (WES) активно используется для выявления новых генетических вариантов, связанных с заболеваниями, такими как сколиоз и остеопороз. В исследовании, проведённом на 23 семьях с идиопатическим сколиозом, WES выявило 1 448 редких потенциально патогенных вариантов в 1 160 генах, причём 132 гена были общими для нескольких семей. Анализ показал обогащение вариантов, связанных с цитоскелетом и внеклеточным матриксом, что подчёркивает полигенную природу заболевания [72].

Секвенирование транскриптома (RNA-seq):

RNA-seq — это мощный инструмент для анализа экспрессии генов, позволяющий исследовать изменения на уровне транскриптома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Этот метод выявляет как кодирующие, так и некодирующие РНК, что помогает определить ключевые гены и пути, связанные с восстановлением тканей, воспалением и регенерацией. RNA-seq особенно полезен для изучения адаптивных реакций на физические нагрузки и травмы.

Например, исследование с использованием RNA-seq выявило дифференциально экспрессируемые длинные некодирующие РНК (*lncRNA*) в сыворотке пациентов с анкилозирующим спондилитом, что указывает на их возможную роль в патогенезе заболевания [73].

Другой пример — анализ экспрессии генов в повреждённом сухожилии вращательной манжеты плеча, который выявил изменения в уровнях *lncRNA*, участвующих в воспалительных процессах и регенерации тканей [74].

Кроме того, применение RNA-seq в исследованиях скелетных мышц после физических нагрузок позволило определить изменения в экспрессии как белок-кодирующих генов, так и некодирующих РНК, что способствует пониманию молекулярных механизмов адаптации мышц к тренировкам [75].

8.4 Эпигенетические методы

Эпигенетические исследования предоставляют ценные сведения о том, как тренировки, травмы и процессы восстановления влияют на регуляцию экспрессии генов, связанных с опорно-двигательным аппаратом. Эти исследования фокусируются на изменениях в метилировании ДНК, модификациях гистонов и экспрессии некодирующих РНК, которые играют ключевую роль в адаптации скелетных мышц к физическим нагрузкам и в процессах регенерации после повреждений.

Метилирование ДНК:

Физическая активность может вызывать изменения в метилировании ДНК и ацетиляции гистонов, что влияет на экспрессию генов, связанных с метаболизмом скелетных мышц и их адаптацией к нагрузкам. Эти эпигенетические изменения способствуют улучшению функций мышц и повышению их выносливости [76].

Модификации гистонов:

Модификации гистонов, такие как ацетилирование, метилирование и фосфорилирование, регулируют доступность ДНК для транскрипции и играют важную роль в регуляции экспрессии генов. Эти эпигенетические механизмы вовлечены в регенерацию тканей, воспалительные процессы и остеогенез. В контексте заболеваний опорно-двигательного аппарата изучение модификаций гистонов позволяет понять механизмы повреждения и восстановления тканей [77].

1. Ацетилирование гистонов и воспаление:

ацетилирование гистонов H3 и H4 ассоциируется с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, таких как IL6 и TNF- α , что играет важную роль при остеоартрите и ревматоидном артрите. Изучение этих изменений помогает диагностировать воспалительные процессы [78].

2. Метилирование гистонов и остеогенез:

метилирование H3K27me₃, катализируемое EZH2, ингибирует экспрессию генов, таких как RUNX2, что связано с подавлением процессов костного ремоделирования. Эти механизмы активно изучаются для понимания нарушений остеогенеза и разработки новых терапевтических подходов [79].

3. Регуляция хондроцитов:

модификации гистонов, такие как ацетилирование H3K9 и H3K27, регулируют экспрессию генов, ответственных за поддержание и восстановление хрящевой ткани, что важно для терапии остеоартрита [80].

8.5 Протеомика

Протеомика, изучающая набор белков в клетке, ткани или организме, является ключевым инструментом для анализа изменений в белковом профиле, связанных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Используя методы масс-спектрометрии и жидкостной хроматографии, протеомика помогает выявить биомаркеры, связанные с воспалением, восстановлением тканей и регенерацией мышц у спортсменов.

Примеры применения:

1. Ремоделирование мышц:

исследования показали, что протеомика может быть использована для анализа изменений в мышечном протеоме в ответ на физические нагрузки и травмы, что позволяет лучше понять процессы ремоделинга скелетных мышц и механизм восстановления [81].

2. Воспаление и травмы:

анализ крови с использованием протеомики выявил, что ряд белков, таких как воспалительные цитокины, ассоциированы с остеоартритом и спортивными травмами. Эти биомаркеры позволяют прогнозировать риск травм и эффективность реабилитации [82].

3. Диагностика заболеваний суставов:

протеомика помогает определить изменения в протеоме хрящевой ткани при остеоартрите. Например, белки внеклеточного матрикса, такие как агрекан и коллаген, используются для диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания [83].

4. Спортивные нагрузки и иммунный ответ:

у спортсменов протеомика выявила белки, связанные с иммунным ответом, стрессом и восстановлением, что позволяет разрабатывать стратегии для управления физическими нагрузками [84].

9. Применение генетических методов исследования для диагностики эндокринных заболеваний.

9.1 Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

ПЦР с электрофоретической детекцией

Классическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) используется для идентификации генетических мутаций и полиморфизмов, связанных с эндокринными заболеваниями. Этот метод особенно эффективен для изучения точечных мутаций, которые влияют на гормональную функцию и метаболизм. ПЦР применяется при врожденном гипотиреозе, диабете MODY (диабет взрослых, возникающий у молодых), а также при других наследственных нарушениях эндокринной системы.

Примеры применения:

1. Ген *TSHR* и врожденный гипотиреоз: мутации в гене *TSHR* связаны с нарушением функции рецептора тиреотропного гормона, что приводит к врожденному гипотиреозу. Исследования показали, что ПЦР может быть использована для выявления мутаций в данном гене, что позволяет уточнить диагноз и разработать стратегии лечения [85].

2. Гены *HNF1A* и *HNF4A* при диабете MODY: полиморфизмы и мутации в генах *HNF1A* и *HNF4A* являются частыми причинами моногенного диабета. ПЦР с электрофоретической детекцией позволяет идентифицировать эти изменения, что важно для персонализированного подхода к лечению пациентов с MODY [86].

3. Мутации в гене *GCK*:

ген *GCK*, связанный с функцией глюкокиназы, играет ключевую роль в регуляции уровня глюкозы. Мутации в этом гене могут быть причиной гипергликемии у новорожденных, что успешно выявляется методом ПЦР [87].

Количественная ПЦР (qPCR)

Количественная ПЦР (qPCR) — это высокочувствительный метод, позволяющий определять уровни экспрессии генов, связанных с регуляцией эндокринных процессов. Этот метод используется для оценки активности

воспалительных цитокинов, таких как *IL6* и *TNF-α*, и других генов, играющих ключевую роль в патогенезе эндокринных заболеваний.

Примеры применения:

1. Анализ экспрессии в опухолях надпочечников:

Исследования надпочечниковых опухолей выявили повышение экспрессии *IL6* и *TNF-α*, а также их рецепторов, что позволяет использовать эти маркеры для дифференциальной диагностики синдромов Конна и Кушинга [88].

2. Диабет 1 типа:

у пациентов с диабетом 1 типа экспрессия *TNF-α* и *IL10* была значительно выше, что связано с воспалительным процессом, сопровождающим это заболевание [89].

3. Механизмы резистентности к лечению:

исследования с использованием qPCR выявили, что различия в экспрессии *TNF-α* и связанных генов могут объяснять низкую эффективность терапии анти-TNF препаратами у некоторых пациентов с воспалительными эндокринными заболеваниями [90].

Цифровая ПЦР (dPCR)

Цифровая ПЦР (dPCR) представляет собой инновационный метод, позволяющий проводить высокоточную количественную оценку нуклеиновых кислот, что делает его крайне полезным для диагностики эндокринных заболеваний. Этот метод используется для детекции мутаций, связанных с моногенными заболеваниями, такими как множественная эндокринная неоплазия (гены *MEN1*, *RET*), а также для анализа редких мутаций в генах, ассоциированных с опухолями эндокринной системы, например, *SDHB* и *SDHD*. dPCR позволяет эффективно анализировать циркулирующую опухолевую ДНК (ctDNA), что важно для мониторинга прогрессии или рецидива заболеваний, включая феохромоцитомы и карциномы щитовидной железы [91].

Цифровая ПЦР также позволяет выявлять полиморфизмы и редкие мутации, связанные с полигенными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1 и 2 типов (например, в генах *HLA*, *TCF7L2*), обеспечивая более точное определение генетической предрасположенности [92]. Еще одной ключевой областью применения является анализ эпигенетических изменений, например, метилирования ДНК, связанных с синдромом Кушинга или адреногенитальным синдромом, что позволяет более глубоко понять механизмы эндокринных расстройств [93].

Кроме того, dPCR активно применяется для персонализированного лечения, позволяя контролировать минимальную остаточную болезнь после терапии опухолей эндокринной системы и мониторить эффективность лечения. Это дает возможность индивидуального подбора терапии, основанного на уровне мутантных аллелей или изменениях в экспрессии генов [94]. Преимущества dPCR включают высокую точность, абсолютную количественную оценку без необходимости использования калибровочных кривых и устойчивость к ингибиторам, что позволяет использовать метод даже для сложных биологических образцов.

9.2 Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-анализ)

Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-анализ) представляет собой ключевой метод изучения генетических вариаций, способных влиять на предрасположенность к эндокринным заболеваниям и их прогрессирование. SNP являются наиболее частым типом генетических вариаций и используются как маркеры для поиска ассоциаций между генами и заболеваниями. В эндокринологии SNP-анализ применяется для изучения таких заболеваний, как сахарный диабет, метаболический синдром, остеопороз и нарушения гормонального метаболизма.

Этот метод включает использование высокопроизводительных технологий, таких как микрочипы и секвенирование следующего поколения (NGS), что позволяет изучать тысячи вариаций одновременно. Например, SNP-анализ используется для идентификации полиморфизмов в генах, связанных с

метаболизмом стероидных гормонов, таких как *CYP19A1* и *HSD11B2*, что позволяет прогнозировать риск гормональных нарушений [95].

Кроме того, SNP-генотипирование позволяет исследовать гены, участвующие в регуляции метаболизма глюкозы, такие как *TCF7L2*, которые связаны с риском развития сахарного диабета 2 типа [96]. В исследованиях метаболического синдрома SNP используются для создания моделей прогнозирования риска, что способствует персонализированному подходу к профилактике заболеваний.

Эта технология также полезна в изучении редких эндокринных опухолей, таких как эндокринные опухоли поджелудочной железы, где SNP-анализ помогает выявить утрату гетерозиготности и аномалии числа копий хромосом, что важно для диагностики и прогноза [97].

9.3 Секвенирование (NGS и его варианты)

Полногеномное секвенирование

Полногеномное секвенирование (WGS) является мощным инструментом для исследования генетической основы эндокринных заболеваний, предоставляя возможность анализа всей последовательности генома, включая кодирующие и не кодирующие участки. Этот метод позволяет выявлять редкие мутации, однонуклеотидные вариации, структурные изменения и изменения числа копий генов, что делает его незаменимым для диагностики сложных и редких эндокринных заболеваний. Например, с помощью WGS были обнаружены мутации в гене *ALPL*, связанные с гипофосфатазией, что демонстрирует его потенциал в диагностике моногенных эндокринных нарушений [98]. Кроме того, WGS активно используется для изучения генетической предрасположенности к диабету 2 типа, выявляя редкие генетические варианты, влияющие на функцию β -клеток поджелудочной железы, что способствует созданию персонализированных подходов к лечению диабета [99].

Метод также эффективен в исследовании наследственных эндокринных опухолей, таких как феохромоцитомы и параганглиомы, благодаря способности выявлять предрасполагающие мутации в генах, таких как *RET* и *SDHB*, что имеет критическое значение для ранней диагностики и прогноза [100]. Помимо этого, WGS позволяет исследовать сложные эндокринные заболевания, включая гипотиреоз и синдром поликистозных яичников, анализируя взаимодействие генетических и эпигенетических факторов, что расширяет понимание их патогенеза и улучшает подходы к лечению.

Преимущество метода заключается в его высокой чувствительности и универсальности, однако использование WGS требует значительных затрат и генерирует большие объемы данных для анализа, что создает определенные сложности, включая вопросы интерпретации и хранения информации. Перспективы полногеномного секвенирования включают интеграцию генетических данных с клиническими показателями, такими как метаболомика, что позволяет создавать комплексные профили пациентов для более точной диагностики и разработки персонализированных стратегий лечения [101].

Экзомное секвенирование

Экзомное секвенирование имеет преимущество в экономичности и скорости, так как оно генерирует меньший объем данных, что снижает затраты на анализ и обработку. Оно наиболее полезно для изучения моногенных заболеваний и поиска мутаций в кодирующих областях, что делает его эффективным для диагностики эндокринных патологий, таких как врожденные нарушения метаболизма или синдрома поликистоза яичников [102].

Секвенирование транскриптома (RNA-seq)

Секвенирование транскриптома (RNA-seq) представляет собой инструмент для анализа экспрессии генов и исследования процессов, происходящих на уровне РНК, что делает его незаменимым методом в эндокринологии. RNA-seq позволяет не только измерять уровни транскриптов, но и выявлять альтернативный сплайсинг, мутации, некодирующие РНК и

новые транскрипты. Этот метод используется для изучения таких заболеваний, как сахарный диабет, эндокринные опухоли и т.д.

Одним из преимуществ RNA-seq является возможность анализа редких клеточных субпопуляций и изучения клеточной гетерогенности. Например, использование одноэлементного RNA-seq позволило изучить различия между α - и β -клетками поджелудочной железы, а также выявить редкие эндокринные клетки, что открывает перспективы для понимания механизмов метаболических заболеваний [103]. RNA-seq также активно применяется для выявления фьюжн-генов и оценки дифференциальной экспрессии в опухолях, таких как медуллярная карцинома щитовидной железы, что помогает в разработке таргетных терапий [104].

Кроме того, RNA-seq используется для анализа внеклеточных РНК как неинвазивных биомаркеров, что имеет большое значение для диагностики и мониторинга эндокринных заболеваний. Это включает использование внеклеточной РНК для диагностики и прогнозирования таких заболеваний, как синдром Кушинга и адреногенитальный синдром. Благодаря высокой чувствительности и широкому диапазону охвата RNA-seq позволяет получать глубокую информацию о состоянии транскриптома, что делает его важным инструментом в персонализированной медицине [105].

9.4 Эпигенетические методы

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК — это эпигенетический механизм, влияющий на экспрессию генов, без изменения последовательности ДНК. В эндокринологии метилирование генов, регулирующих воспалительные цитокины (таких как *IL6* и *TNF- α*), и гормональные сигнальные пути, играет ключевую роль в патогенезе диабета, ожирения и заболеваний щитовидной железы.

Примеры применения:

1. Метилирование *IL6* и ожирение:

гиперметилирование промоторной области гена *IL6* связано с повышенным уровнем воспаления и риском ожирения. Это делает метилирование *IL6* потенциальным биомаркером риска метаболических нарушений [106].

2. TNF- α и воспаление:

гипометилирование гена *TNF- α* коррелирует с повышенной экспрессией и связано с воспалительными заболеваниями, включая диабет и нарушения щитовидной железы [107].

3. Метилирование и диабет 2 типа:

дифференциальное метилирование гена *PPARGC1A*, ключевого регулятора митохондриальной функции и метаболизма, связано с развитием инсулинорезистентности у пациентов с диабетом 2 типа. Исследования показывают, что метилирование гена *PPARGC1A* в тканях, таких как скелетные мышцы и поджелудочная железа, коррелирует с нарушениями секреции инсулина и снижением чувствительности к нему. В частности, повышенное метилирование в промоторной области гена было выявлено у пациентов с диабетом и связано с нарушением экспрессии генов, регулирующих окислительное фосфорилирование [108].

4. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы:

глобальное гипометилирование ДНК и гипометилирование генов, таких как *TNF* и *IL6*, наблюдается при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, включая болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото [109].

Модификации гистонов

Модификации гистонов, включая ацетилирование, метилирование и фосфорилирование, являются ключевыми эпигенетическими механизмами, регулирующими экспрессию генов. Эти процессы влияют на структурное состояние хроматина, делая его либо доступным, либо закрытым для

транскрипции. В эндокринологии такие изменения ассоциированы с развитием диабета, ожирения, заболеваний щитовидной железы и других эндокринных нарушений. Анализ модификаций гистонов предоставляет важные данные о механизмах патогенеза и открывает перспективы для разработки новых методов лечения.

Примеры применения:

1. *H3K27me3* и дифференцировка клеток:

репрессивная метка *H3K27me3* (триметилирование на лизине 27 гистона H3) регулирует экспрессию генов, ответственных за дифференцировку эндокринных клеток, включая β -клетки поджелудочной железы. Нарушения в этом процессе связаны с диабетом и нарушениями секреции инсулина [110].

2. Ацетилирование и метаболизм:

нарушения в ацетилировании гистонов H3 и H4 участвуют в развитии ожирения и диабета, влияя на экспрессию генов, регулирующих липидный метаболизм и воспаление. Ингибиторы гистоновых деацетилаз (HDAC) показали эффективность в восстановлении нормальной регуляции генов при кардиометаболических заболеваниях [111].

3. Эпигенетическая регуляция воспаления:

модификации гистонов, такие как ацетилирование и метилирование, регулируют экспрессию провоспалительных генов, включая *TNF- α* и *IL6*. Эти изменения влияют на хронические воспалительные процессы при эндокринных нарушениях [112].

4. Терапевтические стратегии:

гистоновые модификации изучаются как мишени для терапии эндокринных опухолей. Например, ингибиторы HDAC демонстрируют эффективность в лечении папиллярного рака щитовидной железы за счёт восстановления нормального уровня ацетилирования [113].

9.5 Протеомика

Протеомика, изучающая состав, структуру и функции белков, играет важную роль в исследовании эндокринных заболеваний. Современные методы

протеомного анализа, такие как масс-спектрометрия и двумерная гель-электрофорез, позволяют выявлять ключевые биомаркеры, связанные с патологическими процессами, и разрабатывать персонализированные подходы к диагностике и лечению. Например, протеомика используется для изучения диабета, метаболического синдрома и заболеваний щитовидной железы, где она позволяет выявлять изменения в экспрессии белков, связанных с воспалением, окислительным стрессом и дисфункцией гормонов [114].

Исследования, посвященные эндокринным опухолям, активно применяют протеомные методы для поиска биомаркеров, способных различать злокачественные и доброкачественные новообразования. Например, анализ протеома опухолей щитовидной и поджелудочной желез выявил белки, связанные с ростом и метастазированием раковых клеток [115]. В случае сахарного диабета протеомика позволила определить биомаркеры в моче, такие как пептиды, отличающие диабет 1 и 2 типов, а также предсказывающие риск развития осложнений [116].

Основное преимущество протеомики заключается в ее способности не только выявлять ключевые белки, но и изучать их взаимодействия в сложных биохимических сетях, что важно для понимания механизмов заболеваний. Этот метод уже привел к созданию новых подходов к ранней диагностике, прогнозированию течения болезней и мониторингу эффективности лечения. Однако для более широкого внедрения протеомики в клиническую практику необходимо преодолеть такие проблемы, как высокая стоимость и сложность интерпретации данных [117].

10. Изменение экспрессии генов под влиянием физических нагрузок

Физические нагрузки вызывают изменения экспрессии генов, регулирующих метаболизм, восстановление и адаптацию тканей организма к спортивным нагрузкам. Изменения связаны с активацией различных сигнальных путей, таких как *AMPK* и *PGC-1 α* , которые участвуют в регуляции энергетического обмена, биогенеза митохондрий и воспалительных процессов. Анализ изменений экспрессии генов позволяет изучить механизмы адаптации к тренировкам и создать более персонализированные программы подготовки спортсменов [118].

10.1. Гены, регулирующие метаболизм и энергетический обмен

Гены, регулирующие метаболизм и энергетический обмен, играют центральную роль в адаптации организма к физическим нагрузкам. Их экспрессия изменяется в ответ на тренировки, способствуя оптимизации энергетических процессов, улучшению аэробной выносливости и ускорению восстановления. У спортсменов такие изменения обеспечивают повышение эффективности работы мышц и адаптацию к различным видам активности.

***PGC-1 α* (*PPARGC1A*)**

Этот ген регулирует митохондриальный биогенез и окислительный метаболизм в скелетных мышцах. Его экспрессия значительно увеличивается после аэробных тренировок, что связано с улучшением аэробной выносливости. Исследования показали, что интенсивные упражнения увеличивают экспрессию *PGC-1 α* через активацию *AMPK* и других сигнальных путей [119].

***AMPK* (AMP-активируемая протеинкиназа)**

AMPK регулирует энергетический баланс в клетке, активируясь при снижении уровня АТФ во время физических нагрузок. Этот путь связан с повышением окисления жирных кислот и стимулирует метаболические адаптации к тренировкам [120].

***SLC2A4* (*GLUT4*)**

Этот ген кодирует белок, участвующий в транспорте глюкозы в мышечные клетки. Повышенная экспрессия GLUT4 после физических упражнений обеспечивает эффективное восстановление запасов гликогена в мышцах [121].

PPAR α* и *PPAR δ

Эти рецепторы играют роль в метаболизме жирных кислот, активируясь в условиях длительных нагрузок. Они способствуют эффективному использованию жиров в качестве источника энергии, особенно у спортсменов, занимающихся аэробными видами спорта [122].

10.2 Гены, связанные с мышечной адаптацией

Гены, связанные с мышечной адаптацией, играют ключевую роль в изменениях, происходящих в мышечной ткани под влиянием физических нагрузок. Они регулируют процессы роста, восстановления и метаболизма, обеспечивая улучшение структуры и функциональности мышц. Их активация зависит от типа, интенсивности и продолжительности тренировок, что делает их изучение важным для разработки персонализированных тренировочных программ.

***ACTN3* (альфа-актинин-3)**

Этот ген кодирует белок, участвующий в сокращении быстрых мышечных волокон. Полиморфизм R577X определяет предрасположенность к скоростно-силовым или выносливым видам спорта. Аллель R ассоциирован с улучшением скоростно-силовых характеристик, тогда как аллель X больше подходит для выносливости [123].

***HIF1A* (гипоксия-индуцируемый фактор 1 α)**

Этот ген играет важную роль в адаптации к гипоксии, регулируя доставку кислорода и энергетический обмен в мышцах. У спортсменов с высокой выносливостью экспрессия HIF1A обеспечивает эффективное использование кислорода во время длительных нагрузок [124].

10.3 Гены, связанные с восстановлением и воспалением

Гены, связанные с воспалительными процессами и восстановлением, играют важную роль в адаптации организма спортсменов к физическим нагрузкам. Эти гены регулируют ответ на повреждение мышечной ткани, восстановление клеток и регенерацию. Исследование их экспрессии помогает понять особенности восстановления после нагрузок и разработать персонализированные подходы к тренировкам.

CRP (С-реактивный белок)

CRP является маркером воспаления, и его уровень увеличивается в ответ на мышечные повреждения. Исследования показывают, что экспрессия CRP зависит от интенсивности нагрузки и уровня повреждений мышечной ткани [125].

10.4 Гены, регулирующие кислородный транспорт и устойчивость к гипоксии

Гены, регулирующие транспорт кислорода и адаптацию к гипоксии, играют важную роль в обеспечении устойчивости организма к дефициту кислорода, что особенно важно для спортсменов, занимающихся видами спорта на выносливость или в условиях высокогорья. Эти гены влияют на процессы доставки кислорода тканям, адаптацию митохондрий и регуляцию энергетического обмена.

***EPAS1* (гипоксия-индуцируемый фактор 2α)**

EPAS1 регулирует кислородный гомеостаз и поддержание энергетического обмена при снижении уровня кислорода. У спортсменов, тренирующихся на высокогорье, наблюдается увеличенная экспрессия этого гена, что способствует улучшению транспортировки кислорода [126].

***VEGFA* (фактор роста сосудистого эндотелия)**

Этот ген кодирует белок, который стимулирует ангиогенез и улучшает снабжение тканей кислородом. Экспрессия *VEGFA* увеличивается в условиях

гипоксии, что способствует адаптации к физическим нагрузкам в условиях дефицита кислорода [127].

10.5 Эпигенетика и межпоколенческая передача адаптации

Исследования показывают, что физические нагрузки могут вызывать эпигенетические изменения, которые могут передаваться следующим поколениям. Так называемое транскгенерационное эпигенетическое наследование. Феномен открывает перспективы изучения наследуемой адаптации к тренировкам и рисков заболеваний [128].

11. Этические вопросы генетического тестирования в спорте высших достижений

Генетическое тестирование в спорте вызывает множество этических вопросов, связанных с приватностью данных, возможной дискриминацией, справедливостью и правом на индивидуальный выбор. Несмотря на потенциал улучшения персонализированного подхода к тренировкам и снижению риска травм, этическая сторона таких тестов требует тщательного анализа.

Приватность и защита данных

Генетическая информация спортсменов может быть использована для принятия решений, которые нарушают их право на конфиденциальность. Существует риск утечки данных или их использования третьими сторонами, включая страховые компании или спонсоров [129].

Дискриминация и равенство возможностей

Использование генетического тестирования для отбора или исключения спортсменов из соревнований противоречит принципу равных возможностей. Применение тестов для прогнозирования успеха может привести к несправедливому исключению перспективных атлетов, которые могли бы достигнуть успеха через упорный труд и тренировки [130].

Тестирование несовершеннолетних

Генетическое тестирование детей для оценки спортивного потенциала противоречиво. Такие тесты могут ограничить их возможности выбора будущего или подвергнуть их ненужному психологическому давлению [131].

Генный допинг

Применение генных технологий для улучшения спортивных результатов нарушает принципы честной конкуренции и угрожает здоровью спортсменов. Всемирное антидопинговое агентство (WADA) запрещает так называемый генетический допинг, но выявление таких случаев остается сложной задачей [132].

Этическая обязанность информированного согласия

Любое генетическое тестирование должно проводиться только с полным пониманием спортсменом возможных рисков и последствий. Важно обеспечить доступ к генетическому консультированию до и после тестирования [133].

Заключение

Генетическое тестирование позволяет выявить индивидуальные риски спортсменов, связанные с наследственными заболеваниями, что играет ключевую роль в принятии решений о допуске к тренировкам и соревнованиям. Интерпретация результатов тестирования требует строгого следования алгоритмам, которые учитывают как клинические проявления, так и генетическую значимость обнаруженных вариантов.

Генетическое тестирование должно сопровождаться надлежащим объёмом информации и медико-генетического консультирования.

Первичное (претестовое) и **повторное** (пост-тестовое) медико-генетическое консультирование (МГК) рекомендовано проводить профессионалами, обученными в этой специальной области и работающими в мультидисциплинарной команде, **в том числе совместно с врачом по спортивной медицине.**

На этапе первичной консультации все пациенты должны быть полноценно осведомлены о смысле и значимости скрининга, возможностях и ограничениях генетических методов диагностики, возможных его результатах, их клиническом значении, а также в целом о вопросах наследственности сердечно-сосудистых заболеваний.

При получении генотип-позитивного результата ДНК-диагностики программу динамического персонализированного наблюдения необходимо начинать с **повторного** медико-генетического консультирования (пост-тестовое консультирование). В рамках этого консультирования пациент должен быть информирован о заболевании, в отношении которого у него выявлен повышенный генетический риск.

Сочетание генетических находок IV-V класса патогенности и хотя бы минимальных клинических проявлений заболевания, *согласующихся* с клиническими проявлениями, ведет к постановке **диагноза** наследственного заболевания. Такой участник тестирования рассматривается как *генотип-позитивный фенотип-позитивный* пациент. Наблюдение и лечение такого

пациента должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом, в отношении каждого из выявленных заболеваний.

Сочетание патогенных (вероятно-патогенных) и клинических проявлений другого заболевания, *не согласующихся* с клиническими проявлениями (например, выявление патогенного варианта в гене, ответственном за ГКМП, у пациента с проявлениями синдрома Марфана) **не ведет** к постановке **диагноза**. Участник тестирования рассматривается как *генотип-позитивный фенотип-негативный* пациент, **с высоким риском развития** выявленного генетического заболевания. При оценке прогноза здоровья у этой категории лиц необходимо учитывать все, в том числе генетические факторы риска ВСС.

Генотип-позитивный фенотип-негативный пациент нуждается в пожизненном динамическом наблюдении и инструментальных обследованиях. нагрузка обследование выполняется безотлагательно.

Решение о начале медикаментозного или интервенционного лечения пациента со впервые появившимися проявлениями наследственного заболевания должно приниматься в условиях многопрофильного медицинского центра с участием мультидисциплинарной команды специалистов (врач-генетик, врач-кардиолог, врач по спортивной медицине).

Каскадный семейный скрининг выявленного патогенного/вероятно патогенного варианта у родственников 1-2 степени родства следует рекомендовать в ходе **повторного** медико-генетического консультирования (МГК). Решение о необходимости клинического и инструментального обследования членов семьи пробанда следует принимать по результатам тестирования. Генотип-позитивные члены семьи будут также нуждаться в пожизненном динамическом наблюдении у специалистов, тогда как для генотип-негативных пациентов необходимости в постоянном клиническом наблюдении нет. Динамическое наблюдение следует начинать с момента подтверждения носительства патогенного или вероятно-патогенного варианта, в любом возрасте (в том числе, в детском).

Данный подход обеспечивает научно обоснованную оценку риска и минимизацию негативных последствий для здоровья спортсмена (Рис. 1).

1. Если обнаружен **патогенный или вероятно патогенный вариант гена**, оцениваются:

А. Наличие клинических проявлений, характерных для данного варианта. В случае высокого риска манифестации заболевания с неблагоприятным исходом спортсмен не допускается к тренировкам и соревнованиям без проведения дополнительных исследований.

В. При отсутствии клинических проявлений риск оценивается как высокий или неизвестный, что требует динамического наблюдения и возможного условного допуска.

2. Если выявлен **вариант гена с неизвестной клинической значимостью**, алгоритм включает:

А. Изучение функциональной значимости гена при наличии фенотипических проявлений, что позволяет определить риск развития моногенного заболевания.

В. При отсутствии фенотипических проявлений риск оценивается как низкий, и спортсмен допускается до тренировок.

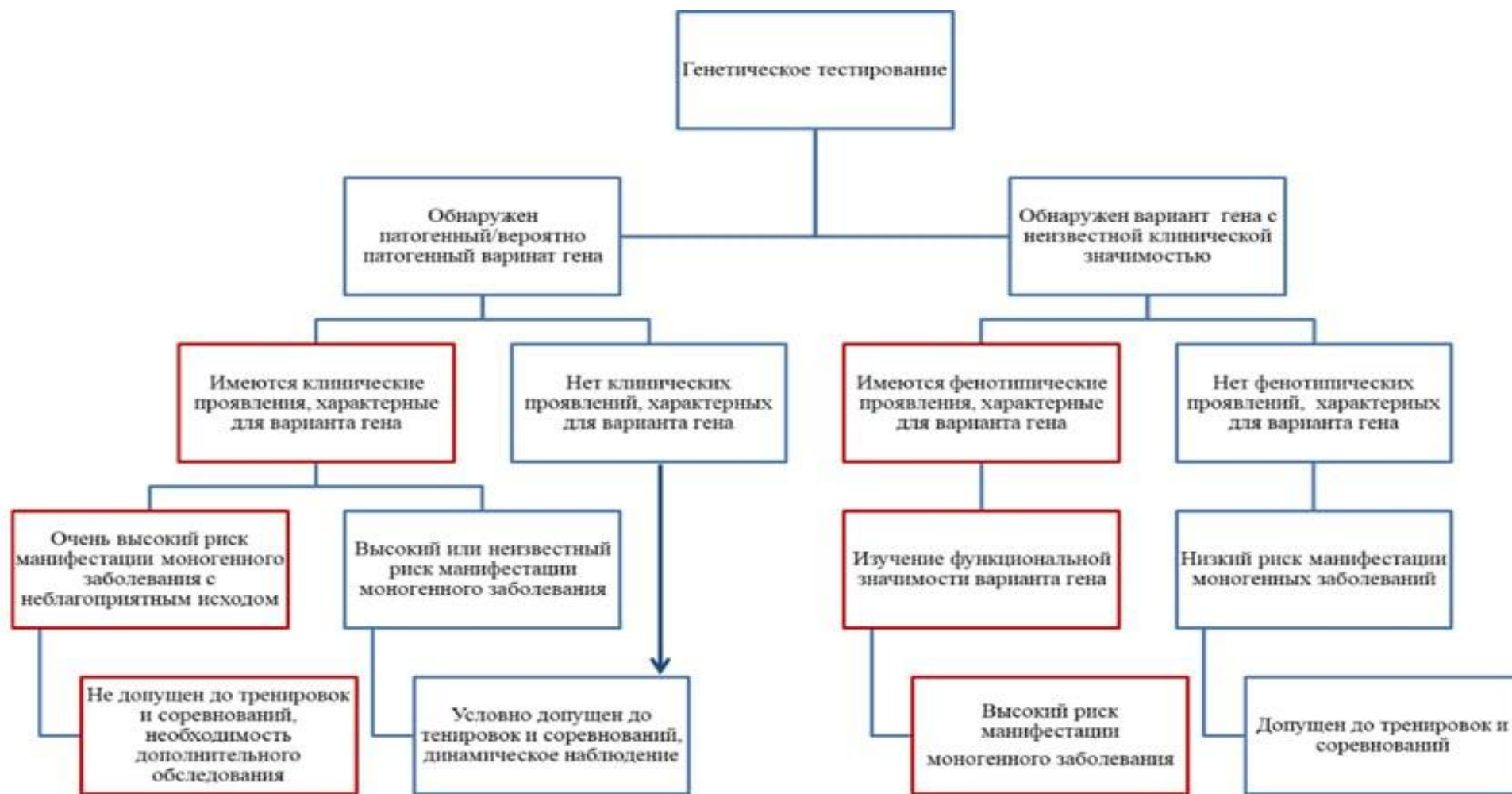


Рисунок 1. Алгоритм принятия врачебных решений при проведении молекулярно-генетических исследований спортсменов высшего мастерства в случае подозрения моногенного наследственного заболевания

Библиография

- [1] Puthuchery Z., Skipworth J.R.A., Rawal J. et al. Genetic influences in sport and physical performance. *Sports Med.* 2011; 41(10): 845–59.
- [2] Moran C.N., Pitsiladis Y.P. Tour de France Champions born or made: Where do we take the genetics of performance? *J. Sports Sci.* 2017; 35:1411–19. doi: 10.1080/02640414.2016.1215494.
- [3] De Moor M.H., Spector T.D., Cherkas L.F. et al. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. *Twin Res. Hum. Genet.* 2007; 10:812–20. doi: 10.1375/twin.10.6.812.
- [4] Mattson C.M., Wheeler M.T., Waggot D. et al. Sports genetics moving forward: lessons learned from medical research. *Physiological Genomics.* 2016; 48(3): 175-82.
- [5] Ахметов И.И. Молекулярно-генетические маркеры физических качеств человека: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2010.
- [6] Труды II Международной школы-конференции молодых ученых, посвященной 15-летию кафедры генетики БГПУ им. М. Акмуллы, приуроченной к ежегодным Вавиловским чтениям «Спорт: медицина, генетика, физиология, биохимия, педагогика, психология и социология», Уфа, 8-12 декабря. Издательство БГПУ, 2014, с. 170.
- [7] Bouchard C., Tremblay A., Leblanc C. et al. A method to assess energy expenditure in children and adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 37(3): 461-7. doi: 10.1093/ajcn/37.3.461.
- [8] Tozaki T. et al. Robustness of digital PCR and real-time PCR against inhibitors in transgene detection for gene doping control in equestrian sports //Drug Testing and Analysis. – 2021. – Т. 13. – №. 10. – С. 1768-1775.
- [9] Moser D. A. et al. Transgene detection by digital droplet PCR //PLoS One. – 2014. – Т. 9. – №. 11. – С. e111781.

- [10] Vilgis S., Deigner H. P. Sequencing in precision medicine //Precision medicine. – Academic Press, 2018. – C. 79-101.
- [11] Koks G. et al. At the dawn of the transcriptomic medicine //Experimental Biology and Medicine. – 2021. – T. 246. – №. 3. – C. 286-292.
- [12] Tarnowski M. et al. Epigenetic alterations in sports-related injuries //Genes. – 2022. – T. 13. – №. 8. – C. 1471.
- [13] Puce L. et al. Swimming and the human microbiome at the intersection of sports, clinical, and environmental sciences: A scoping review of the literature //Frontiers in Microbiology. – 2022. – T. 13. – C. 984867.
- [14] McNamee M. J. et al. Genetic testing and sports medicine ethics //Sports Medicine. – 2009. – T. 39. – C. 339-344.
- [15] Methods in Medicine C. M. Retracted: Data Fusion Algorithm for Myocardial Proteomics and Its Research in Sports. – 2023.
- [16] El Khoury L. Y. Methods to study exercise and sports epigenetics //Epigenetics of Exercise and Sports. – Academic Press, 2021. – C. 37-61.
- [17] Maciejewska-Skrendo A. et al. Genetic markers associated with power athlete status //Journal of human kinetics. – 2019. – T. 68. – №. 1. – C. 17-36.
- [18] MacArthur D. G., North K. N. Genes and human elite athletic performance //East African Running. – 2007. – C. 241-257, Ahmetov I. I., Fedotovskaya O. N. Current progress in sports genomics //Advances in clinical chemistry. – 2015. – T. 70. – C. 247-314.
- [19] Tharabenjasin P., Pabalan N., Jarjanazi H. Association of PPARGC1A Gly428Ser (rs8192678) polymorphism with potential for athletic ability and sports performance: A meta-analysis //PLoS One. – 2019. – T. 14. – №. 1. – C. e0200967.
- [20] Horozoglu C. et al. Effects of genetic variations of MLCK2, AMPD1, and COL5A1 on muscle endurance //Revista Brasileira de Medicina do Esporte. – 2022. – T. 28. – №. 4. – C. 261-266.
- [21] Leżnicka K. et al. Interactions between gene variants within the COL1A1 and COL5A1 genes and musculoskeletal injuries in physically active Caucasian //Genes. – 2021. – T. 12. – №. 7. – C. 1056.

- [22] Matsusaka T. et al. Transcription factors NF-IL6 and NF-kappa B synergistically activate transcription of the inflammatory cytokines, interleukin 6 and interleukin 8 //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1993. – T. 90. – №. 21. – C. 10193-10197.
- [23] Brown J. C. et al. The COL5A1 gene, ultra-marathon running performance, and range of motion //International journal of sports physiology and performance. – 2011. – T. 6. – №. 4. – C. 485-496.
- [24] Gibbon A. et al. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase-3 gene and the risk of musculoskeletal soft tissue injuries //Journal of Science and Medicine in Sport. – 2014. – T. 18. – C. e42
- [25] Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis //PLoS One. – 2014. – T. 9. – №. 6. – C. e100489.
- [26] Horozoglu C. et al. Effects of genetic variations of MLCK2, AMPD1, and COL5A1 on muscle endurance //Revista Brasileira de Medicina do Esporte. – 2022. – T. 28. – №. 4. – C. 261-266.
- [27] Kim S. Y. et al. Fear-specific amygdala function in children and adolescents on the fragile x spectrum: a dosage response of the FMR1 gene //Cerebral cortex. – 2014. – T. 24. – №. 3. – C. 600-613.
- [28] Kristan A., Debeljak N., Kunej T. Integration and visualization of regulatory elements and variations of the EPAS1 gene in human //Genes. – 2021. – T. 12. – №. 11. – C. 1793.
- [29] Stockmann C., Fandrey J. Hypoxia-induced erythropoietin production: A paradigm for oxygen-regulated gene expression //Clinical and experimental pharmacology and physiology. – 2006. – T. 33. – №. 10. – C. 968-979.
- [30] Li X. et al. Correlation between vascular endothelial growth factor A gene polymorphisms and tendon and ligament injury risk: a systematic review and meta-analysis //Journal of Orthopaedic Surgery and Research. – 2024. – T. 19. – №. 1. – C. 122.

- [31] He Z. et al. Polymorphisms in the HBB gene relate to individual cardiorespiratory adaptation in response to endurance training //British journal of sports medicine. – 2006. – T. 40. – №. 12. – C. 998-1002.
- [32] Rosa E. C. et al. COMT Val158Met polymorphism, cognitive stability and cognitive flexibility: an experimental examination //Behavioral and brain functions. – 2010. – T. 6. – C. 1-6.
- [33] Hosang G. M. et al. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis //BMC medicine. – 2014. – T. 12. – C. 1-11.
- [34] Mayseless N. et al. The association between creativity and 7R polymorphism in the dopamine receptor D4 gene (DRD4) //Frontiers in human neuroscience. – 2013. – T. 7. – C. 502.
- [35] Zgavc T. et al. Experimental and clinical use of therapeutic hypothermia for ischemic stroke: opportunities and limitations //Stroke research and treatment. – 2011. – T. 2011. – №. 1. – C. 689290.
- [36] Jacques M. et al. Epigenetic changes in healthy human skeletal muscle following exercise—a systematic review //Epigenetics. – 2019. – T. 14. – №. 7. – C. 633-648.
- [37] Xu J., Li C., Kang X. The epigenetic regulatory effect of histone acetylation and deacetylation on skeletal muscle metabolism-a review //Frontiers in Physiology. – 2023. – T. 14. – C. 1267456.
- [38] Krammer U. D. B. et al. PGC-1 α methylation, miR-23a, and miR-30e expression as biomarkers for exercise-and diet-induced mitochondrial biogenesis in capillary blood from healthy Individuals: A single-arm intervention //Sports. – 2022. – T. 10. – №. 5. – C. 73.
- [39] Geiger C. et al. DNA methylation of exercise-responsive genes differs between trained and untrained men //BMC biology. – 2024. – T. 22. – №. 1. – C. 147.
- [40] Allison G. Sudden Cardiac Death. 2022.

[41] 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2023;24(3 Suppl 1):e1-e132.

[42] Stecker E.C., Reinier K., Marijon E., et al. Public health burden of sudden cardiac death in the United States// *Circ Arrhythm Electrophysiol* – 2014.- № 7.- C. 212-7.

[43] Priori S. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology// *European Heart Journal* – 2001.-№ 22.- C. 1374-1450. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2824>.

[44] Winkel B.G., Holst A.G., Theilade J., et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years// *Eur Heart J.*- 2011.- №32. C. 983–990.

[45] Chugh S.S., Jui J., Gunson K., et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community//*J. Am. Coll. Cardiol.*- 2004.- №44. – C.1268–1275.

[46] Bagnall R.D., Weintraub R.G., Ingles J., et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults// *N Engl. J. Med.*- 2016.- №374.- C. 2441–2452.

[47] Kolyubaeva S.N. Genetic basis of cardiac death. *News of the Russian military medical Academy*. 2017;2:15-22. (In Russ.) Колюбаева С.Н. Генетические основы сердечной смерти// *Известия Российской военно-медицинской академии*.- 2017.- №2.- C. 15-22.

[48] Hayashi M., Shimizu W., Albert C.M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death// *Circ Res.* -2015.- №5.- C.1161887-906. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521.

[49] Papadakis M., Sharma S., Cox S., et al. The magnitude of sudden cardiac death in the young: a death certificate-based review in England and Wales// *Europace*. -2009.- №1.- C. 1353–1358. doi: 10.1093/europace/eup229.

- [50] Skjelbred T., Rajan D., Svane J., et al. Sex differences in sudden cardiac death in a nationwide study of 54 028 deaths// Heart. -2022.- №10.- С. 1012-1018. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320300.
- [51] Kannel W.B., Thomas H.E. Sudden coronary death: the Framingham study//Ann NY Acad Sci. – 1982. -№ 382. – С.3-21.
- [52] ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ЕЖЕГОДНИК РОССИИ 2023. Статистический сборник. М., Росстат, 2023.
- [53] Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И., и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС)// Российский кардиологический журнал. – 2011. -№2.- С. 59-64.
- [54] Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Кильдюшов Е.М. и др. Судебно-медицинская характеристика причин внезапной смерти у лиц молодого возраста// Судебно-медицинская экспертиза. – 2016.- №5. doi: 10.17116/sudmed20165954-9.
- [55] Гаврилова Е.А., Чурганов О.А., Белодедова М.Д., и др. Внезапная сердечная смерть в спорте. Современные представления// Теория и практика физической культуры. -2022.-№ 5. –С. 76-78.
- [56] Israel C.W. Mechanisms of sudden cardiac death// Indian Heart J. – 2014. №66: S10-7. doi: 10.1016/j.ihj.2014.01.005.
- [57] Waldmann V., Jouven X., Narayanan K., et al. Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death: Pathophysiological and Epidemiological Insights// Circ Res. – 2020. - №127. – С.301-309. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316756.
- [58] Andersson C., Vasan R. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals// Nature Reviews Cardiology. – 2017.- №15. –С. 230-240. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.154>

- [59] Skinner J.R., Winbo A., Abrams D., et al. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects// Heart Lung Circ.- 2019.- №28. – C. 22-30. doi: 10.1016/j.hlc.2018.09.007.
- [60] Delmar M., McKenna W.J. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease// Circ Res.- 2010. - №107. – C. 1-14. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223412.
- [61] Syrris P., Ward D., Evans A., et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Associated with Mutations in the Desmosomal Gene Desmocollin-2// The American Journal of Human Genetics. – 2006. -№79.- C. 978-984.
- [62] Gando I., Yang H.Q., Coetzee WA. Functional significance of channelopathy gene variants in unexplained death// Forensic Sci Med Pathol.- 2019.- №15. C. 437-444. doi: 10.1007/s12024-018-0063-y.
- [63] Gibbon A. et al. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase-3 gene and the risk of musculoskeletal soft tissue injuries //Journal of Science and Medicine in Sport. – 2014. – T. 18. – C. e42.
- [64] Kameda T. et al. Expression and activity of TRPA1 and TRPV1 in the intervertebral disc: association with inflammation and matrix remodeling //International journal of molecular sciences. – 2019. – T. 20. – №. 7. – C. 1767.
- [65] Bullock W. A. et al. Expression of a Degradation-Resistant β -Catenin Mutant in Osteocytes Protects the Skeleton From Mechanodeprivation-Induced Bone Wasting //Journal of Bone and Mineral Research. – 2019. – T. 34. – №. 10. – C. 1964-1975.
- [66] Calò C. M. et al. Gene COL5A1 e o risco de lesões do LCA no esporte de equipe: um relatório preliminar //Revista Brasileira de Ortopedia. – 2024.
- [67] Kapinski N. et al. Towards Achilles Tendon Injury Prevention in Athletes with Structural MRI Biomarkers: A Machine Learning Approach //Sports Medicine-Open. – 2024. – T. 10. – №. 1. – C. 118.

- [68] Paduano F. et al. Expanding the genetic and clinical spectrum of osteogenesis imperfecta: identification of novel rare pathogenic variants in type I collagen-encoding genes //Frontiers in Endocrinology. – 2023. – T. 14. – C. 1254695.
- [69] Inoue M. et al. Causative variant profile of collagen VI-related dystrophy in Japan //Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2021. – T. 16. – №. 1. – C. 284.
- [70] Southam L. et al. An SNP in the 5'-UTR of GDF5 is associated with osteoarthritis susceptibility in Europeans and with in vivo differences in allelic expression in articular cartilage //Human molecular genetics. – 2007. – T. 16. – №. 18. – C. 2226-2232.
- [71] Ghaoui R. et al. Use of whole-exome sequencing for diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy: outcomes and lessons learned //JAMA neurology. – 2015. – T. 72. – №. 12. – C. 1424-1432.
- [72] Terhune E. A. et al. Whole exome sequencing of 23 multigeneration idiopathic scoliosis families reveals enrichments in cytoskeletal variants, suggests highly polygenic disease //Genes. – 2021. – T. 12. – №. 6. – C. 922.
- [73] Kou J. et al. Identification and bioinformatics analysis of lncRNAs in serum of patients with ankylosing spondylitis //BMC Musculoskeletal Disorders. – 2024. – T. 25. – №. 1. – C. 291.
- [74] Yuan Z. et al. Analysis of differentially expressed genes in torn rotator cuff tendon tissues in diabetic patients through RNA-sequencing //BMC Musculoskeletal Disorders. – 2024. – T. 25. – №. 1. – C. 31.
- [75] Murach K. A., Peterson C. A. A muscle exercise research revolution powered by-omics at single cell and nucleus resolution //BMC biology. – 2023. – T. 21. – №. 1. – C. 298.
- [76] Plaza-Diaz J. et al. Impact of physical activity and exercise on the epigenome in skeletal muscle and effects on systemic metabolism //Biomedicines. – 2022. – T. 10. – №. 1. – C. 126.

- [77] Knecht K. R., Leffler C. W. Distinct effects of intravascular and extravascular angiotensin II on cerebrovascular circulation of newborn pigs //Experimental Biology and Medicine. – 2010. – T. 235. – №. 12. – C. 1479-1488.
- [78] Wada T. T. et al. Aberrant histone acetylation contributes to elevated interleukin-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts //Biochemical and biophysical research communications. – 2014. – T. 444. – №. 4. – C. 682-686.
- [79] Yang D. et al. Histone demethylase Utx regulates differentiation and mineralization in osteoblasts //Journal of cellular biochemistry. – 2015. – T. 116. – №. 11. – C. 2628-2636.
- [80] Chen L. Y. et al. Modulation of matrix metabolism by ATP-citrate lyase in articular chondrocytes //Journal of Biological Chemistry. – 2018. – T. 293. – №. 31. – C. 12259-12270.
- [81] Padrão A. I. et al. Uncovering the exercise-related proteome signature in skeletal muscle //Proteomics. – 2016. – T. 16. – №. 5. – C. 816-830.
- [82] Chazaud B. Inflammation during skeletal muscle regeneration and tissue remodeling: application to exercise-induced muscle damage management //Immunology and cell biology. – 2016. – T. 94. – №. 2. – C. 140-145.
- [83] Park Y. J. et al. Proteomics in rheumatoid arthritis research //Immune Network. – 2015. – T. 15. – №. 4. – C. 177-185.
- [84] Xie C., Li X., Cui C. Data Fusion Model for Muscle Proteomics in Sports Applications //Wireless Communications and Mobile Computing. – 2022. – T. 2022. – №. 1. – C. 5719654.
- [85] Kara C. et al. Genetic testing can change diagnosis and treatment in children with congenital hypothyroidism //European Thyroid Journal. – 2023. – T. 12. – №. 3.
- [86] Vlachopapadopoulou E. A. et al. Detection of hepatocyte nuclear factor 4A (HNF4A) gene variant as the cause for congenital hyperinsulinism leads to revision of the diagnosis of the mother //Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2021. – T. 34. – №. 4. – C. 527-530.

- [87] Bennett J. T. et al. Molecular genetic testing of patients with monogenic diabetes and hyperinsulinism //Molecular genetics and metabolism. – 2015. – T. 114. – №. 3. – C. 451-458.
- [88] Morawiec E. et al. The expression profile of genes encoding tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and their receptor in benign adrenal tumors //J Physiol Pharmacol. – 2020. – T. 71. – №. 4.
- [89] dos Santos Haber J. F. et al. The relationship between type 1 diabetes mellitus, TNF- α , and IL-10 gene expression //Biomedicines. – 2023. – T. 11. – №. 4. – C. 1120.
- [90] Lykowska-Szuber L. et al. Effect of anti-TNF therapy on mucosal apoptosis genes expression in Crohn's disease //Frontiers in immunology. – 2021. – T. 12. – C. 615539.
- [91] Tong Y. et al. Application of digital PCR in detecting human diseases associated gene mutation //Cellular Physiology and Biochemistry. – 2017. – T. 43. – №. 4. – C. 1718-1730.
- [92] Huggett J. F., Cowen S., Foy C. A. Considerations for digital PCR as an accurate molecular diagnostic tool //Clinical chemistry. – 2015. – T. 61. – №. 1. – C. 79-88.
- [93] Pohl G., Shih I. M. Principle and applications of digital PCR //Expert review of molecular diagnostics. – 2004. – T. 4. – №. 1. – C. 41-47.
- [94] Mansier O. et al. Quantification of the mutant CALR allelic burden by digital PCR: application to minimal residual disease evaluation after bone marrow transplantation //The Journal of Molecular Diagnostics. – 2016. – T. 18. – №. 1. – C. 68-74.
- [95] Johnson M. M., Houck J., Chen C. Screening for deleterious nonsynonymous single-nucleotide polymorphisms in genes involved in steroid hormone metabolism and response //Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2005. – T. 14. – №. 5. – C. 1326-1329.

- [96] Li Jin L. J., Hu YongHua H. Y. H., Chen DaFang C. D. F. Application of single-nucleotide polymorphism in studies of genetic susceptibility to type 2 diabetes. – 2010.
- [97] Nagano Y. et al. Allelic alterations in pancreatic endocrine tumors identified by genome-wide single nucleotide polymorphism analysis //Endocrine-Related Cancer. – 2007. – T. 14. – №. 2. – C. 483-492.
- [98] Forlenza G. P. et al. Next generation sequencing in endocrine practice //Molecular genetics and metabolism. – 2015. – T. 115. – №. 2-3. – C. 61-71.
- [99] Zhou X. et al. Whole exome sequencing study in a family with type 2 diabetes mellitus //International Journal of General Medicine. – 2021. – C. 8217-8229.
- [100] Persani L. et al. Genetics in endocrinology: genetic diagnosis of endocrine diseases by NGS: novel scenarios and unpredictable results and risks //European Journal of Endocrinology. – 2018. – T. 179. – №. 3. – C. R111-R123.
- [101] Hou Y. C. C. et al. Precision medicine integrating whole-genome sequencing, comprehensive metabolomics, and advanced imaging //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – T. 117. – №. 6. – C. 3053-3062.
- [102] De Bruin C., Dauber A. Insights from exome sequencing for endocrine disorders //Nature Reviews Endocrinology. – 2015. – T. 11. – №. 8. – C. 455-464.
- [103] Wang Y. J., Kaestner K. H. Single-cell RNA-seq of the pancreatic islets—a promise not yet fulfilled? //Cell metabolism. – 2019. – T. 29. – №. 3. – C. 539-544.
- [104] Byron S. A. et al. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges //Nature Reviews Genetics. – 2016. – T. 17. – №. 5. – C. 257-271.
- [105] Conesa A. et al. A survey of best practices for RNA-seq data analysis //Genome biology. – 2016. – T. 17. – C. 1-19.
- [106] Na Y. K. et al. Increased methylation of interleukin 6 gene is associated with obesity in Korean women //Molecules and cells. – 2015. – T. 38. – №. 5. – C. 452-456.

- [107] Lafontaine N., Wilson S. G., Walsh J. P. DNA methylation in autoimmune thyroid disease //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2023. – T. 108. – №. 3. – C. 604-613.
- [108] Gillberg L. et al. Does DNA methylation of PPARGC1A influence insulin action in first degree relatives of patients with type 2 diabetes? //PloS one. – 2013. – T. 8. – №. 3. – C. e58384.
- [109] Coit P. et al. DNA methylation analysis of the temporal artery microenvironment in giant cell arteritis //Annals of the rheumatic diseases. – 2016. – T. 75. – №. 6. – C. 1196-1202.
- [110] Fontcuberta-PiSunyer M. et al. Modulation of the endocrine transcriptional program by targeting histone modifiers of the H3K27me3 mark //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms. – 2018. – T. 1861. – №. 5. – C. 473-480.
- [111] Yiew K. H. et al. Histone deacetylases and cardiometabolic diseases //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2015. – T. 35. – №. 9. – C. 1914-1919.
- [112] Lin Y. et al. Role of histone post-translational modifications in inflammatory diseases //Frontiers in Immunology. – 2022. – T. 13. – C. 852272.
- [113] Chen C., Liu J. Histone acetylation modifications: A potential targets for the diagnosis and treatment of papillary thyroid cancer //Frontiers in Oncology. – 2022. – T. 12. – C. 1053618.
- [114] Kosteria I. et al. Pediatric endocrine and metabolic diseases and proteomics //Journal of proteomics. – 2018. – T. 188. – C. 46-58.
- [115] Sharma N., Martin A., McCabe C. J. Mining the proteome: the application of tandem mass spectrometry to endocrine cancer research //Endocrine Related Cancer. – 2012. – T. 19. – №. 4. – C. R149.
- [116] Merchant M. L., Klein J. B. Proteomics and diabetic nephropathy //Seminars in nephrology. – WB Saunders, 2007. – T. 27. – №. 6. – C. 627-636.

- [117] Petricoin E. et al. Clinical proteomics: revolutionizing disease detection and patient tailoring therapy //Journal of proteome research. – 2004. – T. 3. – №. 2. – C. 209-217.
- [118] King-Himmelreich T. S. et al. The impact of endurance exercise on global and AMPK gene-specific DNA methylation //Biochemical and biophysical research communications. – 2016. – T. 474. – №. 2. – C. 284-290.
- [119] adaishi M. et al. Effect of exercise intensity and AICAR on isoform-specific expressions of murine skeletal muscle PGC-1 α mRNA: a role of β 2-adrenergic receptor activation //American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2011. – T. 300. – №. 2. – C. E341-E349.
- [120] Jäger S. et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α //Proceedings of the national academy of sciences. – 2007. – T. 104. – №. 29. – C. 12017-12022.
- [121] Holmes B., Dohm G. L. Regulation of GLUT4 gene expression during exercise //Medicine and science in sports and exercise. – 2004. – T. 36. – №. 7. – C. 1202-1206.
- [122] Nakamura M. T., Yudell B. E., Loor J. J. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids //Progress in lipid research. – 2014. – T. 53. – C. 124-144.
- [123] Akazawa N. et al. The association of ACTN3 R577X polymorphism with sports specificity in Japanese elite athletes //Biology of Sport. – 2022. – T. 39. – №. 4. – C. 905-911.
- [124] Döring F. et al. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) gene in elite endurance athletes //Journal of Applied Physiology. – 2010. – T. 108. – №. 6. – C. 1497-1500.
- [125] Bessa A. L. et al. Exercise intensity and recovery: biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress //The Journal of Strength & Conditioning Research. – 2016. – T. 30. – №. 2. – C. 311-319.
- [126] Yi X. et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude //science. – 2010. – T. 329. – №. 5987. – C. 75-78.

- [127] Breen E. et al. Skeletal muscle capillarity during hypoxia: VEGF and its activation //High Altitude Medicine & Biology. – 2008. – T. 9. – №. 2. – C. 158-166.
- [128] Denham J. Exercise and epigenetic inheritance of disease risk //Acta Physiologica. – 2018. – T. 222. – №. 1. – C. e12881.
- [129] Limongelli G. et al. Yield and clinical significance of genetic screening in elite and amateur athletes //European journal of preventive cardiology. – 2021. – T. 28. – №. 10. – C. 1081-1090.
- [130] Varley I. et al. The current use, and opinions of elite athletes and support staff in relation to genetic testing in elite sport within the UK //Biology of Sport. – 2018. – T. 35. – №. 1. – C. 13-19.
- [131] Camporesi S., McNamee M. J. Ethics, genetic testing, and athletic talent: children's best interests, and the right to an open (athletic) future //Physiological genomics. – 2016. – T. 48. – №. 3. – C. 191-195.
- [132] López S. et al. Gene doping and genomic science in sports: where are we? //Bioanalysis. – 2020. – T. 12. – №. 11. – C. 801-811.
- [133] Vlahovich N. et al. Ethics of genetic testing and research in sport: a position statement from the Australian Institute of Sport //British journal of sports medicine. – 2017. – T. 51. – №. 1. – C. 5-11.

Библиографические данные

УДК 61:796/799

Ключевые слова: спортсмены высокого класса, высокопроизводительное секвенирование, предикторы, профилактика.

Список исполнителей

**Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный
научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации
Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА РОССИИ)**

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ СПОРТСМЕНОВ СПОРТИВНЫХ СБОРНЫХ
КОМАНД РФ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ДИАГНОСТИКУ
СУБКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЙ
МОНОГЕННОЙ И МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА
НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ, В Т.Ч. ВОССТАНОВЛЕНИЕ**

Методические рекомендации
МР ФМБА России _____ - 2024

Директор, к.м.н.

А.В. Жолинский

Руководитель работы, ведущий

научный сотрудник организационно-
исследовательского отдела, к.м.н.

Р.В. Деев

Исполнители:

ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России:

Ответственный исполнитель по теме,
Врач клинической лабораторной
диагностики

А.И. Кадыкова

Младший научный сотрудник
организационно-исследовательского
отдела

Н.С. Гладышев

ФГБНУ «РНЦХ им. Акад. Б.В. Петровского»:

Заведующая лабораторией
медицинской генетики, д.м.н.

————— Е.В. Заключьминская