

ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

РОЛЬ ВАРИАбельНОСТИ ГЕНОВ МОНОАМИНОВЫХ ТРАНСПОРТЕРОВ
ЧЕЛОВЕКА В СПОРТИВНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

© 2023 г. А. В. Черепанова¹, Я. Р. Бравый¹, А. В. Карабельский¹, М. М. Котова¹,
Т. О. Колесникова¹, А. В. Калуев^{1, 2, 3, *}

¹Научно-технологический университет “Сириус”,
Федеральная территория Сириус, Россия

²Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

³Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский научный центр
им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: avkalueff@gmail.com

Поступила в редакцию 12.07.2023 г.

После доработки 10.10.2023 г.

Принята к публикации 10.10.2023 г.

Моноаминовые транспортеры (МАТ) отвечают за обратный захват дофамина, серотонина и норадреналина, модулируя концентрацию этих важнейших мозговых нейромедиаторов и, тем самым регулируя поведение, настроение и когнитивные функции. Изучение роли различных генов в сложных физиологических процессах является перспективным направлением нейробиологии и физиологии спорта. В работе анализируются данные о взаимосвязи между генетическими особенностями генов МАТ и спортивной эффективностью. Отмечается связь аллели 10-го гена дофаминового транспортера (*DAT*), аллели L гена серотонинового транспортера (*SERT*) и однонуклеотидного полиморфизма rs1805065 (Thr99Ile) гена норадреналинового транспортера (*NET*) с большей эффективностью у спортсменов, обусловленной устойчивостью к стрессам, поддержанию мотивации и когнитивных поведенческих компетенций — качеств, необходимых для достижения успехов в соревнованиях. Таким образом, физиологическая эффективность в различных видах спорта может быть частично генетически детерминирована и контролироваться вариабельностью в генах МАТ.

Ключевые слова: мозговые моноамины, моноаминовые транспортеры, полиморфизмы, физиология спорта

DOI: 10.31857/S086981392311002X, EDN: HNOZWA

ВВЕДЕНИЕ: ВАРИАбельНОСТЬ ГЕНОВ
МОНОАМИНОВЫХ ТРАНСПОРТЕРОВ

Биологическая роль моноаминовых транспортеров

Моноаминовые транспортеры (МАТ) играют важную роль в нейротрансмиссии, регулируя обратный захват серотонина, дофамина и норадреналина [1–3]. МАТ обладают достаточной селективностью к соответствующим нейромедиаторам, но также могут частично захватывать другие моноамины [3, 4]. Гены МАТ включают гены транспортеров серотонина (*SERT*, *SLC6A4*), дофамина (*DAT*, *SLC6A3*) и норадреналина (*NET*, *SLC6A2*) [4] (рис. 1). Белковая структура, общая для всех МАТ, состоит из 12 α -трансмембранных доменов и N- и C-внутриклеточных концов.

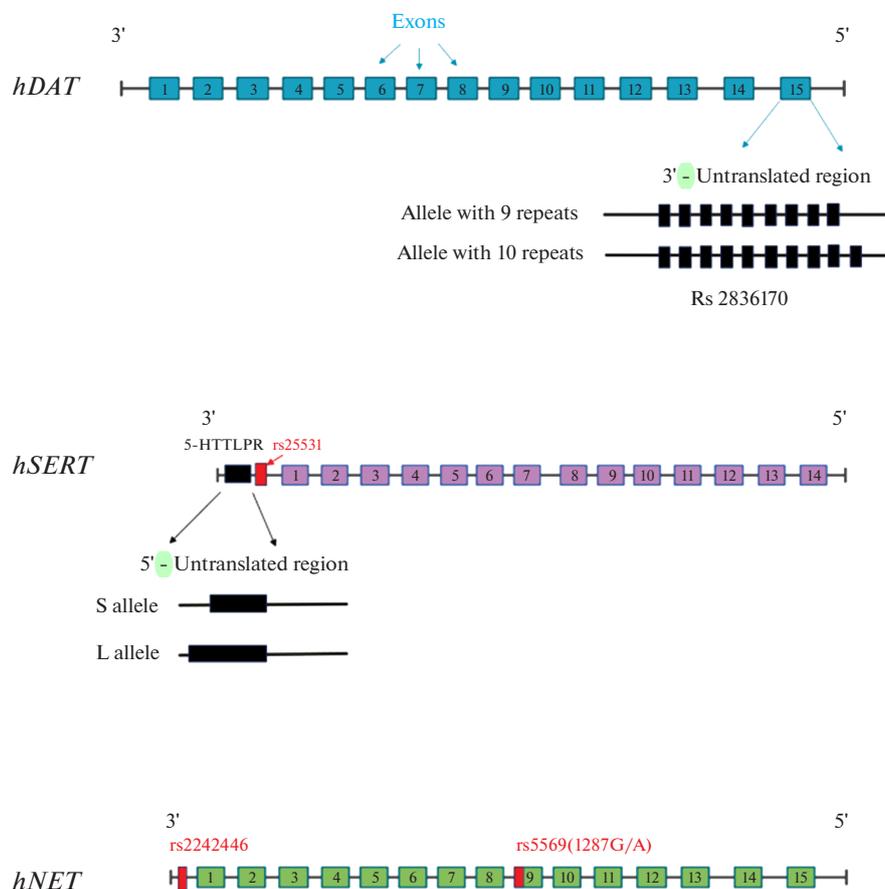


Рис. 1. Общая структура и расположение наиболее известных однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) и переменного числа tandemных повторов в генах дофаминового (*hDAT*), серотонинового (*hSERT*) и норадреналинового (*hNET*) транспортеров.

МАТ представляют собой мультидоменные структуры с отдельными функциональными компартментами, механизм работы которых реализуется последовательными конформационными изменениями белка [5]. Между III и IV доменами располагается дополнительная петля, несущая сайты N-гликозилирования. Длины аминокислотных последовательностей SERT, NET и DAT составляют 630, 617 и 620 аминокислот соответственно [2]. Экспрессия МАТ происходит в окончаниях соответствующих моноаминергических нейронов [3, 6]. Механизм обратного захвата молекул медиатора определяет продолжительность и интенсивность передаваемого сигнала, являясь таким образом, основным механизмом регуляции синаптической передачи [3].

Биологическая роль МАТ включает регуляцию уровня и поддержание гомеостаза моноаминов в нервной системе [3], что необходимо для реализации основных физиологических нейроэндокринных и поведенческих функций [4, 7, 8]. Изменения в структуре, эффективности транспорта моноаминов или уровне экспрессии МАТ в нейронах, причинами которых могут быть мутации или наличие полиморфных аллелей, имеют значительное влияние на работу ЦНС, в том числе регулируя

настроение, эмоции, поведение и когнитивные функции [1]. В свою очередь, нарушения в работе системы моноаминовой нейротрансмиссии ответственны за проявление ряда распространенных заболеваний нервной системы, таких как депрессия, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), синдром Туретта, а также различных когнитивных и поведенческих нарушений [8]. Поэтому МАТ являются ценными терапевтическими мишенями для действия нейроактивных лекарственных препаратов [4]. Например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) обладают антидепрессантными свойствами и являются наиболее часто применяемыми в мире лекарствами [9, 10].

Помимо клинических данных, связь патофизиологических состояний и дисфункциональных МАТ продемонстрирована на мышах с использованием генетического нокаута. В частности, нокаут *DAT*, *SERT* и *NET* приводит к увеличению внеклеточной концентрации соответствующих моноаминов и нарушениям гомеостаза, а также уменьшению количества внутриклеточного нейротрансмиттера [8]. Эффекты функциональных нарушений МАТ также показаны на животных моделях. Например, мыши с нокаутом по гену *DAT* демонстрируют гиперактивность, снижение когнитивной и сенсомоторной функции [11], а также нарушение реакций в тестах на новизну [12], напоминая клинические проявления гипердофаминергического состояния и СДВГ [3]. Нокаутирование гена *SERT* у мышей и крыс приводит к повышенной тревожности, снижению реакции на окружающую среду, исследовательского и социального поведения, а также к меньшей стрессоустойчивости [13–15]. В частности, мыши-нокауты по гену *SERT* меньше времени проводят в зонах открытого лабиринта, а также демонстрируют меньше интереса к исследованию ярко освещенных зон [13]. Другие фенотипические отклонения у этих мышей включают увеличение продолжительности фазы быстрого сна, склонность к ожирению в половозрелом возрасте, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Гетерозиготы-нокауты по гену *SERT* проявляют зависимое от уровня экспрессии гена изменение гомеостаза серотонина [13], снижение двигательной активности и нарушения социального поведения [15]. При этом повышенная экспрессия *SERT* демонстрирует снижение внеклеточного серотонина и тревожного поведения [3]. Нокаут *NET* у мышей характеризуется снижением двигательной активности в ответ на новизну среды, повышенной чувствительностью к психостимуляторам, а также изменением работы сердечно-сосудистой системы (приводя к гипертонии и тахикардии) [3]. Кроме того, мыши с дефицитом *NET* характеризуются повышенным болевым порогом, меньшими размерами и более низкой температурой тела [16].

Генетические особенности МАТ

Гены *DAT*, *SERT* и *NET* человека (*hDAT*, *hSERT*, *hNET*) являются однокопийными, расположены на 5-й [17], 17-й [18] и 16-й [19] хромосомах соответственно и имеют сходную интрон-экзонную структуру с высокой консервативностью нуклеотидных последовательностей (рис. 1). Большинство отдельных экзонов кодируют аминокислотные последовательности индивидуальных белковых доменов [20]. Предположительно, различные типы МАТ возникли в ходе дубликации генов в процессе естественной эволюции [21]. При этом наибольшее сходство наблюдается в последовательностях *DAT* и *NET*, однако для каждого из МАТ характерны различная субстратная селективность и чувствительность к разнообразным ингибиторам [22].

hDAT, локализованный на коротком плече 5-й хромосомы (5q15.3) [17, 23], представляет собой последовательность размером более 64 кб и включает в себя 15 экзонов и 14 интронных областей между ними [20]. Экзоны 1, 2 и 15 содержат неко-

дирующие последовательности, а экзоны 2–15 представляют собой последовательность, с которой идет синтез белка–транспортера (рис. 1). 3'-некодирующий регион характеризуется варьирующим количеством tandemных повторов, консенсусная последовательность каждого из которых насчитывает 40 пар нуклеотидов [24]. Альтернативного сплайсинга для данного гена не описано [21]. *hSERT* располагается на 17-й хромосоме (17q11.2), имеет протяженность 37.8 кб и состоит из 14 экзонов [25]. Последовательность и экзон–интронная организация этого гена у человека и мыши очень похожи, что подтверждает высокий уровень консервативности данного гена и общее эволюционное происхождение [18]. Для гена *hSERT* было описано несколько сайтов альтернативного сплайсинга в 5'-некодирующей области первого экзона, варианты которого отличаются вставкой или делецией экзона 1B [9, 21, 26]. Продуктами альтернативного сплайсинга являются 2 вида мРНК: SERT-1A и SERT-1AB [9, 27]. Данные о функциональных отличиях между альтернативными вариантами неизвестны [27]. Кроме того, *SERT* может подвергаться другим посттрансляционным модификациям (фосфорилированию, гликозилированию, серотонилированию и образованию дисульфидных мостиков), которые могут влиять на эффективность транспортера [9, 28]. Посттрансляционные изменения обеспечивают правильную укладку аминокислотной последовательности, трансмембранный перенос и сборку на плазматической мембране [28]. *hNET* локализован на длинном плече 16-й хромосомы (16q12.2) [19], состоит из 15 экзонов и имеет длину порядка 48 кб. Для его последовательности известны 5 вариантов транскриптов, которые являются продуктами альтернативного сплайсинга [29]. Предполагается, что полиморфизмы, которые определяют реализацию определенного типа сплайсинга, влияют на экспрессию *hNET*. Для этого гена описаны два потенциальных TATA-боксов выше начала транскрипции и наличие последовательности в промоторной области, обогащенной GC нуклеотидами [30].

Полиморфизмы, представленные однонуклеотидными заменами (SNPs), которые приводят к несинонимичным заменам аминокислот, могут оказывать качественное и количественное влияние на экспрессию гена. Например, замена одной аминокислоты на другую может отразиться на стабильности конформации белка–транспортера, или на изменении кинетики взаимодействия и характера связывания с нейромедиатором, в результате чего транспортер обладает повышенной, либо пониженной активностью [21]. Помимо однонуклеотидных замен, некоторые регионы последовательности подвержены к изменению числу tandemных повторов (VNTR). Такие замены обычно встречаются чаще, чем несинонимичные полиморфизмы, однако их влияние на функцию транспортера менее однозначно [21].

Интерес к изучению полиморфизмов MAT в первую очередь обусловлен их хорошо изученной связью с различными психическими расстройствами. Среди полиморфизмов *hDAT* наиболее исследован rs28363170 – 3'-концевой полиморфизм VNTR, число повторов которого может достигать 3–13 [31]. Наиболее распространенные аллельные варианты по данному полиморфизму содержат 9 или 10 tandemных повторов [32], каждый из которых в длину составляет 40 пар нуклеотидов. Считается, что полиморфизм по числу tandemных повторов последовательности является наиболее важным полиморфизмом в гене *DAT* и влияет на риск нейропсихических расстройств [24], контролируя экспрессию и время жизни транскрибируемой мРНК [31].

Вариабельность, представленная полиморфизмами гена *hSERT*, описана для повторов последовательности в 5'-нетранслируемой области, которая располагается несколько выше места начала транскрипции, занимая участок между –1396 и –1440 нуклеотидами, и называется 5HTT-сцепленной полиморфной областью (5HTTLPR) [25], а также наличием однонуклеотидной замены rs25531, расположенной рядом с 5HTTLPR [33] (рис. 1). Полиморфизм 5HTTLPR относится к

VNTR [34] и представляет собой вариант наличия инсерции длиной 44 п.н. (“длинная” аллель L) или делеции по данному локусу (“короткая” аллель S). Возможны все варианты сочетания представленных аллелей как в гомозиготном (L/L, S/S), так и в гетерозиготном (L/S) генотипах. Базальная транскрипционная активность у промотора L-аллели примерно в 3 раза выше чем у S-аллели [34]. Показана связь S-аллели с проявлением депрессии, тревожности и склонности к суициду [35, 36]. Оценка связи полиморфизма 5HTTLPR и результатов теста FFM (пяти-факторный тест, оценивающий открытость к опыту, экстраверсию, невротизм, добросовестность и уступчивость), проведенная среди населения Швеции, не выявила значимых ассоциаций между наличием определенных аллелей гена *SERT* и отклонениями по оцениваемым характеристикам личности [37]. Полиморфизм rs25531 приводит к снижению уровня транскрипции S-аллели 5HTTLPR. Могут быть и другие однонуклеотидные замены, которые влияют на транскрипционную активность *SERT*, но они являются редкими и требуют дополнительных исследований на больших выборках [33].

Полиморфизмы гена *NET* (рис. 1) являются причиной функциональных нарушений в работе норадренергической системы. Например, *NET* влияет на особенности проявления когнитивно-психологических характеристик (темперамента, импульсивности, восприятия и способности переносить боль), а также на вегетативные функции организма, в том числе на артериальное давление и частоту сердечных сокращений [38, 39]. Полиморфные варианты *NET* рассматривают как фактор развития не только разнообразных нейробиологических расстройств, но также и заболеваний сердечно-сосудистой системы [39]. Для *NET* известен ряд однонуклеотидных полиморфизмов, которые, предположительно, могут влиять на эффективность транскрипции [40]. Одним из наиболее изучаемых полиморфизмов *NET* является однонуклеотидная замена 182С/Т (rs2242446), полиморфный вариант С которого предположительно ассоциирован с устойчивостью к клинической депрессии [41]. Данный полиморфизм локализован в промоторной области и может отвечать за регуляцию транскрипционной активности белка изменением аффинности факторов транскрипции к ДНК [42]. Другой однонуклеотидный полиморфизм этого гена (*1287G/A*), расположенный в 9-ом экзоне, также связан с эффективностью *NET* и, возможно, риском развития СДВГ [43]. Тем не менее, противоречивость имеющихся данных может означать либо отсутствие значимой связи между исследуемыми полиморфизмами и фенотипическими проявлениями, либо более сложную взаимосвязь между различными адаптивными и дезадаптивными характеристиками ЦНС. Также отмечается возможность неравновесного сцепления между однонуклеотидными полиморфизмами гена *NET* и их влияния на фенотип [42].

СПОРТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КАК ОБЛАСТЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Профессиональная спортивная деятельность – комплексное явление, эффективность в котором зависит от множества факторов самой различной природы [38]. Физиологические особенности индивида, такие как сила, выносливость, скорость [44, 45], накладываются на особенности работы его ЦНС и психофизиологических характеристик: быстроты принятия решения, устойчивости к психологическому стрессу, воли к победе, агрессивности, состязательности, общей лабильности, темпераменту и многим другим [38]. Важными параметрами являются также психологические черты личности – адаптация к среде, сосредоточенность и уверенность [46]. Особую роль в физиологии спорта играют также конкретные его разновидности. Например, для командных видов спорта важна быстрота принятия решения и высокая социальность членов команды [45], а для боевых видов спорта (борьба, бокс) – агрессивность и темпераментность спортсмена [45, 47, 48]. Каждая из дан-

ных психотипических характеристик, безусловно, по-разному контролируется мозговыми медиаторами, и соответственно роль последних в различных видах спорта также может быть неодинаковой.

В последнее время значительно возрос интерес к пониманию того, насколько значителен вклад в успех спортивной карьеры, привнесенный наследственностью и врожденными особенностями [49]. Например, наследственность может обуславливать от 20 до 90% различий антропометрических и физиологических характеристик, имеющих отношение к спортивной деятельности [38], в то время как наследственность фенотипической изменчивости черт личности оценивается в 30–60% [50]. Также описана корреляция высокой результативности в спорте (например, у спортсменов–олимпийцев и чемпионов мира) и взаимодействия эндогенных генетических детерминант с экзогенными факторами окружающей среды, таких как диета, регулярные тренировки и состояние здоровья [51–53]. В то же время проводить прямые ассоциации конкретных аллельных вариантов с фенотипическими проявлениями в спорте сложно в силу его многофакторной природы, а также полигенного наследования сложных признаков [38, 53] и небольшого числа уже установленных генетических детерминант [54]. При этом наличие одиночных полиморфизмов может не иметь влияния на спортивную эффективность, но в сочетании с полиморфизмами других генов приводит к синергичным эффектам [53]. Поэтому крайне важно изучение не только отдельных полиморфизмов, но и полногеномного профиля спортсмена.

С другой стороны, в спорте различия в эффективности того или иного индивида могут быть опосредованы не только отличиями в программах индивидуальной спортивной подготовки и степенью натренированности, но и различиями в последовательностях генов, ответственных за синтез ключевых белков и ферментов, а также эпигенетических процессов [55]. Это подводит к необходимости поиска и выявления генетических вариаций, которые могут быть положительно ассоциированы с преимуществами в спортивной карьере: например, выносливостью [56], скоростью на короткие дистанции [57], силой [58], быстрым восстановлением после тренировок или травм [59, 60], психологической устойчивостью к постоянным стрессам, “самодисциплиной” и мотивацией продолжать занятия спортом [53].

На данный момент известно порядка 200 генов и их маркеров, которые связаны с физическими характеристиками спортсменов [44, 47, 52]. Однако генов, потенциально связанных с физиологией нервной системы, особенностями восприятия и психики в контексте спортивной физиологии, известно значительно меньше. При этом, как уже указывалось, когнитивные характеристики, такие как память, внимание, стрессоустойчивость, скорость реакции и время принятия решения – являются факторами, определяющими развитие спортивного таланта. Самыми распространенными подходами к исследованиям являются “случай–контроль”, направленный на выявление вариантов аллелей, которые больше распространены среди группы профессиональных спортсменов в сравнении с контрольной группой, не занимающейся спортом, а также ассоциативные исследования между генотипом и фенотипом [45]. Однако данные методы не могут выявить значимые полиморфизмы, расположенные вне кодирующей последовательности, к примеру, регуляторной [55]. Генотипирование спортсменов, в том числе их полногеномное секвенирование [55], становится не только необходимым инструментом молекулярной диагностики для выявления задатков и физиологической предрасположенности к спортивной карьере, но и важным этапом анализа, по результатам которого будут составляться персонализированные программы тренировок. Таким образом, это может оказаться необходимой мерой индивидуального подхода к достижению максимальной эффективности спортсменов.

Анализ физических и физиологических характеристик спортсменов выявил, что результативность в одних спортивных дисциплинах может отрицательно коррелировать с успехами в других [53]. Так, если спортсмен показывает высокие результаты в видах спорта, где требуется выносливость, то в дисциплинах, рассчитанных на силовые показатели, он будет менее конкурентен. Это указывает на возможность изначальной предрасположенности к результатам профессионального высококвалифицированного спорта [61]. В то же время, может быть и “базовый” уровень общефизических способностей, имеющих общие генетические детерминанты, позволяющий добиваться результатов сразу в нескольких спортивных дисциплинах [52]. Анализ когнитивных и личностных качеств спортсменов показал соответствие между наличием определенных психологических черт и предрасположенностью к тем или иным типам спорта. Так, для видов спорта, рассчитанных на выносливость, характерны интроверсия, пластичность мышления, стратегическое и тактическое мышление, низкие показатели эмоциональности и тревожности [45]. Для сравнения, спортсмены командных видов спорта должны обладать высоким эмоциональным интеллектом, коммуникабельностью и эмоциональным контролем [45]. При этом для спортсменов боевых искусств важны аналитическое и оперативное мышление, повышенное внимание и так называемая “склонность к самовыражению”, тогда как силовые виды спорта предполагают наличие напористости, самоконтроля, сдержанности, экстраверсии и склонности к рискам [45].

Выявление “успешных” для спортивной карьеры генов является сложной задачей, так как каждый ген по отдельности привносит лишь небольшой вклад в итоговый фенотип. В первую очередь поиск корреляций генотип-фенотип проводился среди генов, потенциально связанных с особенностями выносливости, мышечной производительности, качества состояния сухожилий, связок а также психологического состояния спортсменов. В частности, большинство (порядка 165 генов) [61] относятся к аутосомным генам количественных признаков (QTLs), среди которых отдельно выделяют генетические локусы, связанные с метаболизмом (mQTLs), изучение которых важно для понимания взаимосвязи метаболома и спортивных характеристик, к примеру, выносливости и физической производительности [54]. Кроме них идентифицированы 5 генов на X хромосоме и 17 митохондриальных генов, непосредственно влияющих на фенотип более успешного физического развития и результативности [61]. Проводя классификацию обнаруженных генов, можно отметить следующие их функциональные кластеры: гемодинамика и особенности сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений, артериальное давление), метаболизм (в частности, глюкозы и инсулина), а также антропометрические характеристики, особенности строения мышечных волокон и эффективности скелетной мускулатуры [61].

Помимо характеристик, непосредственно определяемых генами и влияющих на параметры силы и выносливости, успех в соревнованиях имеет значимую связь с психологическим благополучием и особенностями эмоционального восприятия, в частности, с устойчивостью к продолжительным стрессам, депрессии и тревожным расстройствам, способностью быстро запоминать и использовать уже приобретенный опыт, мотивацией придерживаться нормированных графиков и ограничений, накладываемых особенностями программы тренировок, настойчивостью и мотивированностью [38]. Однако взаимосвязи между генетикой, спортивной психологией, физиологией и нейробиологией остаются все еще недостаточно хорошо изученными. Изучение генетической составляющей, связанной с умственными способностями, мотивацией и способностью переносить боль, показало возможный разброс дисперсии на уровне 35–83% [61]. Несмотря на явный характер наследуемости, только недавно стали проводиться исследования на определение генов, имеющих связь с наличием мотивации и дисциплинированности или с поддержа-

Таблица 1. Наиболее известные полиморфизмы генов моноаминовых транспортеров, среди которых ведется поиск ассоциаций со спортивными достижениями

Ген	Полиморфизмы	Локализация
<i>DAT</i> (SLC6A3)	40-нуклеотидный полиморфизм числа tandemных повторов	3'-конец последовательности
<i>SERT</i> (SLC6A4)	44-нуклеотидная инсерция/делеция	5НТТ-сцепленная полиморфная область (5НТТLPR) между –1396 и –1440 п.н.
<i>NET</i> (SLC6A2)	SNP Thr99Ile	+296 н.

нием стабильного психологического фона. К генам-кандидатам, помимо *SERT*, *DAT* и *NET*, также относят гены *BDNF* (нейротрофического фактора мозга), *UCP2* (митохондриального разобщающего белка 2) [47, 51, 61], *COMT* (катехол-О-метилтрансферазы) [48, 62], *MAO-A* (моноаминоксидазы-А) [48], *ACE* (ангиотензин-превращающего фермента) [52, 63, 64], *NK1R* (рецептора нейрокина 1) [63], *CRF-1R* (белка, связывающего фактор высвобождения кортикотропина) [63], *DRD4* (дофаминового рецептора D4) [47] и генов серотониновых 5-НТ1 [63] и 5-НТ2 [45] рецепторов. При этом данные гены могут находиться в сложных взаимодействиях друг с другом. Например, плейотропные отношения показаны для *SERT* и *BDNF* [65], *COMT* и *DAT* [66], а также *NET* и *MAO-A* [67]. Поэтому вариабельность одного из взаимодействующих генов может влиять на вклад другого гена в физиологический фенотип.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МОНОАМИНОВЫХ ТРАНСПОРТЕРОВ В СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Наиболее известные полиморфизмы генов МАТ, среди которых ведется поиск ассоциаций со спортивными достижениями, суммированы в табл. 1 и рис. 1.

Дофаминовую систему традиционно ассоциируют с мозговой системой вознаграждения, стимуляцией когнитивных способностей через лимбические структуры мозга, локомоцией и общим контролем поведения, мотивации и эмоциональности [68]. Большинство исследований перспективных генов-кандидатов, регулирующих гомеостаз моноаминов и ассоциированных с поведением, которое способствует занятиям физическими нагрузками, и спортивной эффективностью, сосредоточено на изучении дофаминовой системы [66, 68]. Однако, хотя описаны ассоциации различных полиморфных вариантов *DAT* среди исследуемых групп спортсменов, в разных популяциях результаты оказались противоположными. Например, дефицит дофамина положительно коррелирует с предрасположенностью к экстремальным видам спорта [23]. На исследуемой группе спортсменов, занимающихся смешанными боевыми искусствами, показана корреляция частоты встречаемости генотипа 9/9 *DAT* с повышенной “контролируемой агрессией” и экстремальным поведением, что, вероятно, помогает достигать больших успехов в экстремальных и травмоопасных видах спорта, например, в смешанных единоборствах [23]. Физиологически это может объясняться пониженным уровнем свободного дофамина, который возникает из-за повышенной активности *DAT* [23]. В исследовании 50 профессиональных спортсменов также подтверждается высокая ассоциация генотипа 9/9 с профессиональным успехом [51], однако в популяции египетских спортсменов генотип 9/9 *DAT* встречался чаще в контрольной группе, а не у спортсменов (у которых самым распространенным генотипом был вариант 10/10 [68]). При этом опросник Freiburg Personality inventory-Revised для оценки черт личности выявил, что для генотипа 9/9 наиболее характерными чертами были под-

верженность депрессии и эмоциональности, а для генотипа 10/10 – агрессивность, возбудимость и самоконтроль [68].

Многие гены ЦНС изменяют уровень экспрессии на протяжении жизни, в частности, посредством эпигенетических механизмов, одним из которых является метилирование, преимущественно по цитозину CpG-островков. Промоторная последовательность *DAT* может метилироваться по 33 позициям, что влияет на регуляцию транскрипции *DAT* [69] и в итоге на эффективность дофаминергической системы. Результаты исследования на выборке 100 спортсменов по боевым искусствам (ММА, дзюдо, бокс, карате, кикбоксинг, борьба) показали корреляцию между гипо- или гиперметилованием CpG-островков и результатами пятифакторного личностного опросника, оценивающего невротизм, экстраверсию, открытость опыту, сотрудничество и добросовестность. Например, выявлены ассоциации между метилированием 3 CpG-островка и низкой открытостью, метилированием 13 CpG-островка и высоким невротизмом, а также гипометилованием 22 CpG-островка и низкой открытостью [69].

Спортивные мероприятия, в особенности международного и мирового уровня, представляют собой среду с особым набором стрессорных факторов [70], таких как тренировки, получение травм, низкая результативность на соревнованиях, взаимодействие с тренерами и другими спортсменами [71]. При этом выявление тревожных расстройств у спортсменов может быть затруднено из-за субсиндромальных проявлений депрессии и тревоги [71] на фоне уникальности спортивной среды и стигматизации проявления проблем, связанных с психическим здоровьем [72]. Предрасположенность и восприимчивость к тревоге – сложный признак, определяемый условиями среды, наличием генетических детерминантов, а также их сочетанием. Учитывая тесную связь серотонинергической системы с тревожностью, депрессией или компульсивным поведением, *SERT* является важным кандидатом для поиска ассоциаций к предрасположенности стрессу на спортивных мероприятиях и соответственно успешности спортивной карьеры. В частности, структура L и S аллелей серотонинового транспортера оказывает влияние на восприимчивость к стрессовым событиям, к которым в полной мере относятся спортивные мероприятия. В этом случае S аллель, ассоциированная с большей подверженностью к тревожно-депрессивному поведению из-за недостаточной экспрессии *SERT*, у профессиональных спортсменов должна встречаться реже, а L аллель, особенно ее LL генотип, – ассоциироваться с успехами в спорте [70]. Независимыми исследованиями профессиональных спортсменов разных национальностей, занимающихся различными видами спорта, данная гипотеза подтверждается [70, 71, 73, 74]. Так, на выборке из 133 спортсменов-мужчин из Италии обнаружена связь наличия хотя бы одной короткой аллели S и повышенной тревожности в тесте для оценки психоэмоционального состояния и (на фоне сниженного эмоционального контроля) по психологическому опроснику спортивных результатов. При этом носители двух копий S-аллели *SERT* имеют высокий невротизм по сравнению с носителями генотипа L/S [71]. И хотя неизвестно точное влияние полиморфизма *5-HTTLPR* на метаболизм и физиологию затруднительно [74], оно может быть связано с отличиями в функционировании миндалина у носителей L и S аллелей *SERT* [75].

NET играет важную роль в проявлениях особенностей физиологии нервной системы, таких как импульсивность, обучаемость, восприимчивость к болевым ощущениям [38], а также когнитивные и нейроэндокринные функции [76]. Подверженность тревожности и неспособность поддерживать высокий уровень концентрации негативно влияют на результативность спортсменов. Кроме ЦНС, норадреналин влияет на функциональность вегетативной нервной системы, в частности, на регуляцию артериального давления [77]. Наличие аллельных вариантов, ассоциированных с определенными психологическими и физическими характеристиками,

дает основания для поиска генетически детерминированной предрасположенности к успехам в спортивной деятельности [38]. Одним из известных и изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов *NET* является rs1805065 (Thr99Ile) – точечная замена С на Т в 296-ом положении, которая встречается у $\approx 1\%$ у популяций Европы и Америки, и потенциально снижает транспорт норадреналина [78]. Исследования, посвященные поискам ассоциаций между полиморфными вариантами *NET* и спортивными успехами, на данный момент рисуют неоднозначную картину. Так, минорный аллельный вариант Т обнаружил отрицательную ассоциацию с достижениями в силовых видах спорта выборки атлетов из Бразилии, для которых важна выносливость, однако у них встречался генотип Т/С [78]. При этом выборка спортсменов-атлетов из Польши не подтвердила обнаруженную ассоциацию, а минорный аллельный вариант Т коррелировал с успехами в спортивных единоборствах у высококвалифицированных спортсменов [38]. При этом как среди спортсменов, так и в контроле, не был обнаружен гомозиготный генотип Т/Т. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования связи генетики и психофизиологии данного аллельного варианта относительно эффективности в спорте.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что спорт является важнейшей частью социальной деятельности человека, спортивная генетика и анализ ее физиологических аспектов как самостоятельное направление представляет собой достаточно новую область, в связи с чем возникает необходимость в поиске и изучении наследственных факторов, важных для успешной спортивной деятельности. В спортивной генетике накапливаются новые данные, указывающие на ассоциации ряда определенных генов со спортивными достижениями, например, спортивной выносливостью [79]. Как правило, такие данные описывают ассоциации по отношению к различным физиологическим аспектам, но мало ориентируются на особенности ЦНС. На данный момент есть весьма фрагментарные сведения о предполагаемом наличии ассоциаций определенных полиморфных вариантов среди генов МАТ. Поскольку эффективность в спорте представляет собой результат сложного полигенного взаимодействия различных наследственных факторов, изучение влияния полиморфизмов генов МАТ обычно проводится на выборке определенного гена транспортера, не рассматривая возможное взаимодействие между полиморфными вариантами разных транспортеров одновременно. Подтверждение наличия или отсутствия синергических или плейотропных эффектов между генами МАТ, а также генами других нейромедиаторных систем, может помочь в более точном генотипическом профилировании спортсменов.

Кроме того, возможные различия в распределении полиморфизмов среди спортсменов разного происхождения могут быть результатом неодинаковой представленности аллельных вариантов среди народностей, в результате чего исследования ассоциаций определенных полиморфизмов, проведенные на одной популяции, могут не воспроизводиться на популяции другого происхождения. В особенности это важно учитывать по отношению к высокогетерогенным популяциям, в историческом формировании которых происходили множественные миграции [80]. Изучение генотипического распределения, обусловленного принадлежностью к определенному этносу, может объяснить различия в данных, полученных на спортсменах разных национальностей. Возможно, существует корреляция между частотой встречаемости определенных аллелей и предрасположенностью к определенным видам спорта у спортсменов различного происхождения. По причине того, что для разных видов спорта важны разные характеристики (силовые показатели, выносливость, внимание, время реакции и т.д.), то и эффект, обусловленный ген-

ными полиморфизмами, на них может быть различен. Неизвестно, могут ли носители “плохих” аллелей, не преуспевая в одних видах спорта, оказаться более подходящими кандидатами для других типов спортивной деятельности и есть ли прочные ассоциации между различными генными полиморфизмами, обеспечивающими успех в том или ином виде спорта. Необходимо исследовать не только каждый отдельно взятый признак, но и их результирующий вклад в общий фенотип, в частности, изучая, как могут наследоваться и проявляться совместно признаки, связанные с когнитивными характеристиками, памятью и стрессоустойчивостью относительно физических параметров спортсмена.

Также на сегодня недостаточно исследован вопрос распределения полиморфизмов, обусловленных половыми различиями и различиями в фенотипических проявлениях между мужчинами и женщинами, занимающимися теми или иными видами спорта. Недостаточно данных о влиянии исследуемых полиморфизмов на метаболизм организма, который подвергается постоянным систематическим тренировкам, и на совместимость с лекарственными препаратами, в частности, антидепрессантами. Данный вопрос важен для разработки индивидуальных программ тренировок элитных спортсменов, а также для изучения эффектов полиморфизмов у людей, не занимающихся профессиональными видами спорта, но поддерживающими здоровый образ жизни. Кроме того, для многих фенотипов ЦНС описан феномен взаимодействия генов со средой (Gene x Environment interaction, GE) [81]. Например, депрессия синергично усиливается при сочетании S аллели гена *SERT* и наличием критического количества (>3) сильных жизненных стрессоров [35]. Поэтому спортивная генетика должна учитывать не только конкретные генетические маркеры (например, полиморфизмы генов *MAT*, рассмотренные выше), но и в рамках изучения GE оценивать наличие сильных стрессоров у спортсменов (эквивалентами таковых, к примеру, могут быть поражения на важных чемпионатах).

Более того, важной современной концепцией в генетике сложных признаков является анализ корреляции генов со средой (Gene x Environment correlation, rGE) [82]. Ведущим фактором развития фенотипа то тому или иному пути в данном случае признается поведение окружения, в свою очередь вызванное генетически детерминированными особенностями поведения самого испытуемого. Например, в случае генетически обусловленной высокой агрессии еще в раннем детстве формируется осторожно-субординантное поведение социального окружения спортсмена, которое, в свою очередь, непрямым образом (в силу rGE) способствует закреплению его высокой агрессивности, и в итоге высокой результативности в боевых видах спорта. При этом попадание такого же пробанда в слаженный коллектив или к требовательному жесткому тренеру вызвало бы подавление его волевых качеств, тем самым снижая будущую эффективность как спортсмена, даже несмотря на изначальное наличие всех генетических детерминант спортивного успеха. С этой точки зрения более сложной, но крайне интересной задачей было бы проведение генетических исследований в области нейробиологии и физиологии спорта не только на самом спортсмене, но также и в парах “тренер–спортсмен”. Наконец, важной задачей является разработка системы исследований на модельных животных объектах. На данный момент тест-системы на животных широко применяются в исследованиях ассоциаций полиморфизмов, в том числе генов *MAT*, и психических заболеваний, а также при изучении эффективности лекарственных препаратов. Однако для исследований спортивной физиологии такие подходы в настоящее время отсутствуют.

В целом, несмотря на то, что изучение спортивной физиологии с применением методов генетических исследований остается достаточно новой и мало исследованной областью, оно является перспективным направлением трансляционных работ по выявлению значимых для спортивной деятельности полиморфизмов, генетических маркеров, а также оценки их плейотропии, GE и rGE. Поскольку при-

веденные данные указывают на существование аллельных вариантов генов МАТ, способствующих успехам в тех или иных видах спорта, их идентификация является важной задачей для развития спорта. Исследования физиологии спорта и сложной, нелинейной роли наследственности и среды в ней поможет улучшить результативность в профессиональных соревнованиях мирового уровня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физиологические показатели, характерные для успешного спортсмена, являются результатом воздействия множества внешних средовых и внутренних (в первую очередь наследственных) факторов, основой которых является сложный полигенный характер взаимодействия. Однако вклад генетической составляющей на уровне МАТ в физиологию спорта на данный момент исследован недостаточно. Несмотря на то, что решающим фактором в эффективности спортсменов остается внешняя среда, изучение генетически детерминированных признаков для спортивной карьеры является чрезвычайно важным по ряду причин. Во-первых, это необходимо для проведения генотипического отбора более подходящих спортсменов в профессиональную сферу элитного спорта, а также для определения возможной физиологической предрасположенности к определенным видам спорта у конкретного человека. Во-вторых, это поможет разработке более эффективных программ тренировок, в том числе с учетом индивидуальных физиологических различий между спортсменами. Поскольку моноаминергическая система ЦНС является ключевой в регуляции когнитивных функций и поведения, изучение ее роли и вклада генетической вариативности в спортивную физиологию является логичным и перспективным направлением, требующим как трансляционных подходов в исследованиях на человеке, так и более широкого использования экспериментальных животных моделей.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана Научно-технологическим университетом “Сириус”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы (Я.Р.Б., А.В.К.), проведение исследования (А.В.Ч., Т.О.К., А.В.К.), обсуждение результатов (А.В.Ч., Я.Р.Б., Т.О.К., М.М.К., А.В.К., А.В.К.), написание и редактирование манускрипта (А.В.Ч., М.М.К., Т.О.К., А.В.К.), одобрение финальной версии (А.В.Ч., Я.Р.Б., М.М.К., Т.О.К., А.В.К., А.В.К.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG* (2003) Plasma membrane monoamine transporters: Structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci* 4: 13–25. <https://doi.org/10.1038/nrn1008>
2. *Kristensen AS, Andersen J, Jorgensen TN, Sorensen L, Eriksen J, Loland CJ, Stromgaard K, Gether U* (2011) SLC6 neurotransmitter transporters: Structure, function, and regulation. *Pharmacol Rev* 63: 585–640. <https://doi.org/10.1124/pr.108.000869>
3. *Benarroch EE* (2013) Monoamine transporters Structure, regulation, and clinical implications. *Neurology* 81: 761–768. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a1ab4a>

4. Aggarwal S, Mortensen OV (2017) Overview of monoamine transporters. *Curr Protoc Pharmacol* 2017: 12.16.1–12.16.17.
<https://doi.org/10.1002/cpph.32>
5. Manepalli S, Surratt CK, Madura JD, Nolan TL (2012) Monoamine transporter structure, Function, Dynamics, and Drug discovery: A computational perspective. *AAPS J* 14: 820–831.
<https://doi.org/10.1208/s12248-012-9391-0>
6. Wimalasena K (2011) Vesicular monoamine transporters: Structure-function, pharmacology, and medicinal chemistry. *Med Res Rev* 31: 483–519.
<https://doi.org/10.1002/med.20187>
7. Greengard P (2001) The Neurobiology of Slow Synaptic Transmission. *Science* 294: 1024–1030.
<https://doi.org/10.1126/science.294.5544.1024>
8. Gainetdinov RR, Caron MG (2003) Monoamine Transporters: From Genes To Behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43: 261–284.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.050802.112309>
9. Latorre E, Mesonero JE, Harries LW (2019) Alternative splicing in serotonergic system: Implications in neuropsychiatric disorders. *J Psychopharmacol* 33: 1352–1363.
<https://doi.org/10.1177/0269881119856546>
10. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, Kaye AD, Viswanath O, Urits I, Boyer AG, Cornett EM, Kaye AM (2021) Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurol Int* 13: 387–401.
<https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
11. Ralph RJ, Paulus MP, Fumagalli F, Caron MG, Geyer MA (2001) Prepulse Inhibition Deficits and Perseverative Motor Patterns in Dopamine Transporter Knock-Out Mice: Differential Effects of D1 and D2 Receptor Antagonists. *J Neurosci* 21: 305–313.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-01-00305.2001>
12. Zhuang X, Oosting RS, Jones SR, Gainetdinov RR, Miller GW, Caron MG, Hen R (2000) Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 1982–1987.
<https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.1982>
13. Holmes A, Murphy DL, Crawley JN (2003) Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: Parallels with human anxiety and depression. *Biol Psychiatry* 54: 953–959.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.09.003>
14. Olivier J, Cools A, Ellenbroek B, Cuppen E, Homberg J (2010) The serotonin transporter knockout rat: A review. In: *Experimental Models in Serotonin Transporter Research*. Cambridge University Press. 170–213.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511729935.007>
15. Shoji H, Ikeda K, Miyakawa T (2023) Behavioral phenotype, intestinal microbiome, and brain neuronal activity of male serotonin transporter knockout mice. *Mol Brain* 16: 32.
<https://doi.org/10.1186/s13041-023-01020-2>
16. Carson RP, Robertson D (2002) Genetic Manipulation of Noradrenergic Neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 301: 410–417.
<https://doi.org/10.1124/jpet.301.2.410>
17. Giros B, El S, Bertrand ML, Caron MG (1991) Cloning and functional characterization of a cocaine-sensitive dopamine transporter. *FEBS Lett* 295: 149–154.
[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(91\)81406-x](https://doi.org/10.1016/0014-5793(91)81406-x)
18. Lesch K-P, Bailing U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P (1994) m Journal of Neural Transmission Organization of the human serotonin transporter gene Rapid Communication. *J Neural Transm Gen Sect* 95: 157–162.
<https://doi.org/10.1007/bf01276434>
19. Kim CH, Waldman ID, Blakely RD, Kim KS (2008) Functional gene variation in the human norepinephrine transporter: Association with attention deficit hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1129: 256–260.
<https://doi.org/10.1196/annals.1417.023>
20. Kawarai T, Kawakami H, Yamamura Y, Nakamura S (1997) Structure and organization of the gene encoding human dopamine transporter. *Gene* 195: 11–18.
[https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(97\)00131-5](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(97)00131-5)
21. Hahn MK, Blakely RD (2002) Monoamine transporter gene structure and polymorphisms in relation to psychiatric and other complex disorders. *Pharmacogenom J* 2: 217–235.
<https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500106>
22. Amara SG, Park J (1995) Monoamine Transporters: Basic Biology with Clinical Implications. *The Neuroscientist* 1: 259–267.
<https://doi.org/10.1177/107385849500100503>
23. Cherepkova E V, Maksimov V N, Kushnarev A P, Shakhmatov I I, Aftanas L I (2019) The polymorphism of dopamine receptor D4 (DRD4) and dopamine transporter (DAT) genes in the men with antisocial behaviour and mixed martial arts fighters. *World J Biol Psychiatry* 20: 402–415.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1366056>

24. *Bannon MJ, Michelhaugh SK, Wang J, Sacchetti P* (2001) The human dopamine transporter gene: gene organization, transcriptional regulation, and potential involvement in neuropsychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 11: 449–455.
[https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(01\)00122-5](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(01)00122-5)
25. *Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP* (2004) Serotonin transporter: Gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 4: 109–123.
<https://doi.org/10.1124/mi.4.2.8>
26. *Bradley CC, Blakely RD* (1997) Alternative Splicing of the Human Serotonin Transporter Gene. *J Neurochem* 69: 1356–1367.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.69041356.x>
27. *Manzella C, Singhal M, Ackerman M, Alrefai WA, Saksena S, Dudeja PK, Gill RK* (2020) Serotonin transporter untranslated regions influence mRNA abundance and protein expression. *Gene Rep* 18: 100513.
<https://doi.org/10.1016/j.genrep.2019.100513>
28. *Cooper A, Woulfe D, Kilic F* (2019) Post-translational modifications of serotonin transporter. *Pharmacol Res* 140: 7–13.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.10.018>
29. *Belfer I, Phillips G, Taubman J, Hipp H, Lipsky RH, Enoch MA, Max MB, Goldman D* (2004) Haplotype architecture of the norepinephrine transporter gene SLC6A2 in four populations. *J Hum Genet* 49: 232–245.
<https://doi.org/10.1007/s10038-004-0140-9>
30. *A Reith ME* (2002) Neurotransmitter Transporters Structure, Function, and Regulation. *Contemp Neurosci* 1–518.
31. *Inoue-Murayama M, Adachi S, Mishima N, Mitani H, Takenaka O, Terao K, Hayasaka I, Ito ichi, Murayama Y* (2002) Variation of variable number of tandem repeat sequences in the 3′ untranslated region of primate dopamine transporter genes that affects reporter gene expression. *Neurosci Lett* 334: 206–210.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)01125-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01125-4)
32. *Tunbridge EM, Narajos M, Harrison CH, Beresford C, Cipriani A, Harrison PJ* (2019) Which Dopamine Polymorphisms Are Functional? Systematic Review and Meta-analysis of COMT, DAT, DBH, DDC, DRD1–5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, and VMAT2. *Biol Psychiatry* 86: 608–620.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.014>
33. *Odgerel Z, Talati A, Hamilton SP, Levinson DF, Weissman MM* (2013) Genotyping serotonin transporter polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 in European- and African-American subjects from the National Institute of Mental Health’s Collaborative Center for Genomic Studies. *Transl Psychiatry* 3: 1–6.
<https://doi.org/10.1038/tp.2013.80>
34. *Heils A, M6gner R, Lesch KP* (1997) The human serotonin transporter gene polymorphism—basic research and clinical implications. *J Neural Transm (Vienna)* 104: 1005–1014.
<https://doi.org/10.1007/bf01273314>
35. *Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R* (2003) Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301(5631): 386–389.
<https://doi.org/10.1126/science.1083968>
36. *Cervilla JA, Rivera M, Molina E, Torres-González F, Bellón JA, Moreno B, De Dios Luna J, Lorente JA, De Diego-Otero Y, King M, Nazareth I, Gutiérrez B* (2006) The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: The PREDICT-gene study. *Am J Med Genet Part B: Neuro-psych Genet* 141: 912–917.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30455>
37. *Rahman MS, Guban P, Wang M, Melas PA, Forsell Y, Lavebratt C* (2017) The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) and childhood adversity are associated with the personality trait openness to experience. *Psychiatry Res* 257: 322–326.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.071>
38. *Fichna JP, Humińska-Lisowska K, Safranow K, Adamczyk JG, Ciężczyk P, Żekanowski C, Berdyński M* (2021) Rare variant in the slc6a2 encoding a norepinephrine transporter is associated with elite athletic performance in the polish population. *Genes (Basel)* 12: 1–7.
<https://doi.org/10.3390/genes12060919>
39. *Marques FZ, Eikelis N, Bayles RG, Lambert EA, Straznicky NE, Hering D, Esler MD, Head GA, Barton DA, Schlaich MP, Lambert GW* (2017) A polymorphism in the norepinephrine transporter gene is associated with affective and cardiovascular disease through a microRNA mechanism. *Mol Psychiatry* 22: 134–141.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.40>
40. *Zhang H, Smith GN, Liu X, A Holden JJ, Jja HA, Holden JJ* (2010) Association of MAOA, 5-HTT, and NET promoter polymorphisms with gene expression and protein activity in hu-

- man placentas. *Physiol Genom* 42: 85–92.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00220.2009.-Monoamine>
41. Min W, Li T, Ma X, Li Z, Yu T, Gao D, Zhang B, Yun Y, Sun X (2009) Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl)* 205: 409–417.
<https://doi.org/10.1007/s00213-009-1550-3>
 42. Zhao X, Huang Y, Ma H, Jin Q, Wang Y, Zhu G (2013) Association between major depressive disorder and the norepinephrine transporter polymorphisms T-182C and G1287A: A meta-analysis. *J Affect Disord* 150: 23–28.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.016>
 43. Kim JW, Biederman J, McGrath CL, Doyle AE, Mick E, Fagerness J, Purcell S, Smoller JW, Sklar P, Faraone SV (2008) Further evidence of association between two NET single-nucleotide polymorphisms with ADHD. *Mol Psychiatry* 13: 624–630.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002090>
 44. Pokrywka A, Kaliszewski P, Majorczyk E, Acny ZZ (2013) Genes in sport and doping. *Biol Sport* 30: 155–161. <https://doi.org/10.5604/2F20831862.1059606>
 45. Valeeva EV, Ahmetov II, Rees T (2019) Psychogenetics and sport. In: Sports, Exercise, and Nutritional Genomics: Current Status and Future Directions. Acad Press. 147–165.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816193-7.00007-5>
 46. Blijlevens SJE, Elferink-Gemser MT, Wylleman P, Bool K, Visscher C (2018) Psychological characteristics and skills of top-level Dutch gymnasts in the initiation, development and mastery stages of the athletic career. *Psychol Sport and Exercise* 38: 202–210.
<https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2018.07.001>
 47. Youn BY, Ko SG, Kim JY (2021) Genetic basis of elite combat sports athletes: A systematic review. *Biol Sport* 38: 667–675.
<https://doi.org/10.5114/biol sport.2022.102864>
 48. Bozaslan BS, Yükselöglü EH (2022) Evaluation of the Effects of Emotional and Violence-Related Genes in Athletes. *J Neurobehav Sci* 9: 68–71.
https://doi.org/10.4103/jnbs.jnbs_18_22
 49. Tucker R, Collins M (2012) What makes champions? A review of the relative contribution of genes and training to sporting success. *Br J Sports Med* 46: 555–561.
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090548>
 50. Zwir I, Arnedo J, Del-Val C, Pulkki-Råback L, Konte B, Yang SS, Romero-Zalíz R, Hintsanen M, Cloninger KM, Garcia D, Svrakic DM, Rozsa S, Martínez M, Lyytikäinen LP, Giegling I, Kähönen M, Hernandez-Cuervo H, Seppälä I, Raitoharju E, de Erausquin GA, Raitakari O, Rujescu D, Postolache TT, Sung J, Keltikangas-Järvinen L, Lehtimäki T, Cloninger CR (2020) Uncovering the complex genetics of human character. *Mol Psychiatry* 25: 2295–2312.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0263-6>
 51. Filonzi L, Franchini N, Vaghi M, Chiesa S, Marzano FN (2015) The potential role of myostatin and neurotransmission genes in elite sport performances. *J Biosci* 40: 531–537.
<https://doi.org/10.1007/s12038-015-9542-4>
 52. Peplonska B, Adamczyk JG, Siewierski M, Safranow K, Maruszak A, Sozanski H, Gajewski AK, Zekanowski C (2017) Genetic variants associated with physical and mental characteristics of the elite athletes in the Polish population. *Scand J Med Sci Sports* 27: 788–800.
<https://doi.org/10.1111/sms.12687>
 53. Naureen Z, Perrone M, Paolacci S, Maltese PE, Dhuli K, Kurti D, Dautaj A, Miotto R, Casadei A, Fioretti B, Beccari T, Romeo F, Bertelli M (2020) Genetic test for the personalization of sport training. *Acta Biomed* 91: 1–15.
<https://doi.org/10.23750/abm.v91i13-s.10593>
 54. Al-Khelaifi F, Diboun I, Donati F, Botrè F, Abraham D, Hingorani A, Albagha O, Georgakopoulos C, Suhre K, Yousri NA, Elrayess MA (2019) Metabolic GWAS of elite athletes reveals novel genetically-influenced metabolites associated with athletic performance. *Sci Rep* 10: 10473.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-56496-7>
 55. Boulygina EA, Borisov OV, Valeeva EV, Semenova EA, Kostryukova ES, Kulemin NA, Larin AK, Nabiullina RM, Mavliev FA, Akhatov AM, Andryushchenko ON, Andryushchenko LB, Zmijewski P, Generozov EV, Ahmetov II (2020) Whole genome sequencing of elite athletes. *Biol Sport* 37: 295–304.
<https://doi.org/10.5114/biol sport.2020.96272>
 56. Pranckeviciene E, Gineviciene V, Jakaitiene A, Januska L, Utkus A (2021) Total genotype score modelling of polygenic endurance-power profiles in Lithuanian elite athletes. *Genes (Basel)* 12: 1067.
<https://doi.org/10.3390/genes12071067>
 57. Pickering C, Suraci B, Semenova EA, Boulygina EA, Kostryukova ES, Kulemin NA, Borisov OV, Khabibova SA, Larin AK, Pavlenko AV, Lyubaeva EV, Popov DV, Lysenko EA, Vepkhvadze TF, Lednev EM, Leonska-Duniec A, Pajak B, Chycki J, Moska W, Lulinska-Kuklik E, Dornowski M, Maszczyk A, Bradley B, Kana-Ah A, Cieszczyk P, Generozov E V, Ahmetov II (2019) A Genome-

- Wide Association Study of Sprint Performance in Elite Youth Football Players. *J Strength Cond Res* 33: 2344–2351.
<https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003259>
58. Moreland E, Borisov OV, Semenova EA, Larin AK, Andryushchenko ON, Andryushchenko LB, Generozov EV, Williams AG, Ahmetov II (2022) Polygenic Profile of Elite Strength Athletes. *J Strength and Condit Res* 36: 2509–2514.
<https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003901>
59. Goodlin GT, Roos AK, Roos TR, Hawkins C, Beache S, Baur S, Kim SK (2015) Applying personal genetic data to injury risk assessment in athletes. *PloS One* 10: e0122676.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122676>
60. Baumert P, Lake MJ, Stewart CE, Drust B, Erskine RM (2016) Genetic variation and exercise-induced muscle damage: implications for athletic performance, injury and ageing. *Eur J Appl Physiol* 116: 1595–1625.
<https://doi.org/10.1007/s00421-016-3411-1>
61. Lippi G, Longo UG, Maffulli N (2010) Genetics and sports. *Br Med Bull* 93: 27–47.
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldp007>
62. Leżnicka K, Niewczas M, Kurzawski M, Cięszczyk P, Safranow K, Ligocka M, Białecka M (2018) The association between COMT rs4680 and OPRM1 rs1799971 polymorphisms and temperamental traits in combat athletes. *Pers Individ Dif* 124: 105–110.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.12.008>
63. Sanhueza JA, Zambrano T, Bahamondes-Avila C, Salazar LA (2016) Association of Anxiety-Related Polymorphisms with Sports Performance in Chilean Long Distance Triathletes: A Pilot Study. *J Sports Sci Med* 15: 554–561.
64. Znazen H, Chtara M, Butovskaya M, Siala H, Messaoud T, Souissi N (2016) Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and competitive anxiety in Tunisian athlete. *Sport Sci Health* 12: 233–238.
<https://doi.org/10.1007/s11332-016-0280-2>
65. Bredemeier K, Beevers CG, McGeary JE (2014) Serotonin transporter and BDNF polymorphisms interact to predict trait worry. *Anxiety Stress Coping* 27: 712–721.
<https://doi.org/10.1080/10615806.2014.909928>
66. Van Der Mee DJ, Fedko IO, Hottenga JJ, Ehli EA, Van Der Zee MD, Ligthart L, Van Beijsterveldt TCEM, Davies GE, Bartels M, Landers JG, De Geus EJC (2018) Dopaminergic Genetic Variants and Voluntary Externally Paced Exercise Behavior. *Med Sci Sports Exerc* 50: 700–708.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001479>
67. Urwin RE, Bennetts BH, Wilcken B, Lampropoulos B, Beumont PJV, Russell JD, Tanner SL, Nunn KP (2003) Gene-gene interaction between the monoamine oxidase A gene and solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin) member 2 gene in anorexia nervosa (restrictive subtype). *Eur J Human Genet* 11: 945–950.
<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201077>
68. El-Seedy AS, Botros MH, Page G, Ladeveze V (2023) Allelic Variants on SLC6A3 Neurotransmitter Gene and Their Relationship with Personality Traits Scales in Egyptian Athletes. *Archiv Mol Biol and Genet* 2: 9–19.
<https://doi.org/10.33696/genetics.2.012>
69. Grzywacz A, Chmielowiec K, Boroń A, Michałowska-Sawczyn M, Chmielowiec J, Trybek G, Mroczek B, Leżnicka K, Cięszczyk P, Masiak J (2021) Influence of dat1 promotor methylation on sports performance. *Genes (Basel)* 12: 1425.
<https://doi.org/10.3390/genes12091425>
70. Corak A, Kapici S, Sercan C, Akkoç O, Ulucan K (2017) A pilot study for determination of anxiety related SLC6A4 promoter “S” and “L” alleles in healthy Turkish athletes. *Cell Mol Biol* 63: 29–31.
<https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.5.6>
71. Peitto A, Altamura M, Iuso S, Padalino FA, Sessa F, D’Andrea G, Margaglione M, Bellomo A (2016) The relationship between personality traits, the 5HTT polymorphisms, and the occurrence of anxiety and depressive symptoms in elite athletes. *PLoS One* 11: e0156601.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156601>
72. Lebrun F, MacNamara A, Rodgers S, Collins D (2018) Learning from Elite Athletes’ experience of depression. *Front Psychol* 9: 2062.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02062>
73. Sysoeva OV, Maluchenko NV, Timofeeva MA, Portnova GV, Kulikova MA, Tonevitsky AG, Ivanitsky AM (2009) Aggression and 5HTT polymorphism in females: Study of synchronized swimming and control groups. *Int J Psychophysiol* 72: 173–178.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.12.005>
74. Ulucan K, Yalcin S, Akbas B, Uyumaz F, Konuk M (2014) Analysis of Solute Carrier Family 6 Member 4 Gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. *J Neurobehav Sci* 1: 37–40.
<https://doi.org/10.5455/jnbs.1403730925>

75. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 8: 828–834.
<https://doi.org/10.1038/nn1463>
76. Bönisch H, Brüss M (2006) The Norepinephrine Transporter in Physiology and Disease. *Handb Exp Pharmacol* 175: 485–524.
https://doi.org/10.1007/3-540-29784-7_20
77. Kohli U, Hahn MK, English BA, Sofowora GG, Muszkat M, Li C, Blakely RD, Stein CM, Kurnik D (2011) Genetic variation in the presynaptic norepinephrine transporter is associated with blood pressure responses to exercise in healthy humans. *Pharmacogenet Genomics* 21: 171–178.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328344f63e>
78. Guilherme JPLF, Bigliassi M, Lancha Junior AH (2019) Association study of SLC6A2 gene Thr99Ile variant (rs1805065) with athletic status in the Brazilian population. *Gene* 707: 53–57.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.013>
79. Varillas-Delgado D, Del Coso J, Gutiérrez-Hellín J, Aguilar-Navarro M, Muñoz A, Maestro A, Morencos E (2022) Genetics and sports performance: the present and future in the identification of talent for sports based on DNA testing. *Eur J Appl Physiol* 122: 1811–1830.
<https://doi.org/10.1007/s00421-022-04945-z>
80. Guilherme JPLF, Bertuzzi R, Lima-Silva AE, Pereira A da C, Lancha Junior AH (2018) Analysis of sports-relevant polymorphisms in a large Brazilian cohort of top-level athletes. *Ann Hum Genet* 82: 254–264.
<https://doi.org/10.1111/ahg.12248>
81. Dick DM (2011) Gene-environment interaction in psychological traits and disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 7: 383–409.
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104518>
82. Knafo A, Jaffee SR (2013) Gene-environment correlation in developmental psychopathology. *Dev Psychopathol* 25: 1–6.
<https://doi.org/10.1017/s0954579412000855>

The Role of Variability in Monoamine Transporter Genes in Sports Physiology

A. V. Cherepanova^a, Y. R. Bravy^a, A. V. Karabelsky^a, M. M. Kotova^a,
T. O. Kolesnikova^a, and A.V. Kalueff^{a, b, c, *}

^a*Sirius University of Science and Technology, Sirius, Russia*

^b*Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^c*Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre,
Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

*e-mail: avkalueff@gmail.com

Monoamine transporters (MATs) are responsible for the reuptake of dopamine, serotonin, and noradrenaline, modulating the concentration of these essential brain neurotransmitters and thus regulating behavior, mood, and cognitive functions. The study of the role of various genes in complex physiological processes is a promising area of neurobiology and sport physiology. Here, we summarize mounting evidence linking specific genetic variants of MAT genes to various aspects of sport performance. For example, the allele 10 of the dopamine transporter gene (*DAT*), the allele L of the serotonin transporter gene (*SERT*) and single-nucleotide polymorphism rs1805065 (Thr99Ile) of the noradrenaline transporter gene (*NET*) appear to correlate with higher performance in athletes due to resistance to stress, maintenance of motivation and cognitive behavioral competencies – qualities necessary for achieving success in sport. Thus, physiological performance in various sports may be partially genetically determined and controlled by the MAT genes.

Keywords: brain monoamines, monoamine transporter genes, genetic variance, sport physiology