

УДК 796.966:77.29.64

**Надія ГОРЧАКОВА**

доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та клінічної фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (gorchakova.na21@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-7240-5862

**Ігор БЄЛЕНІЧЕВ**

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0003-1273-5314

**SCOPUS ID:** 6508296867

**Валерія ГНАТЮК**

доктор медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gvalery.nice@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-5764-3600

**SCOPUS ID:** 57193661449

**Сергій ОЛІЙНИК**

доктор медичних наук, професор, Медичний центр університету Ewha Womans, м. Сеул, Республіка Корея, email: sportmed1969@gmail.com

**Олег КУЧКОВСЬКИЙ**

кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (olegk181@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-0548-0029

**Юліана МОШКІВСЬКА**

викладач, Комунальний заклад «Запорізький медичний фаховий коледж» Запорізької обласної ради, (moshkovska666@gmail.com)

**Едуард ДОРОШЕНКО**

доктор фізичного виховання та спорту, професор, зав. кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (doroe@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0001-7642-531X

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-17

**Бібліографічний опис статті:** Горчакова Н., Беленічев І., Гнатюк В., Олійник С., Кучковський О., Мошківська Ю., Дорошенко Е. (2023). Генетичний допінг: реалії, перспективи застосування у спорті та біоетичні аспекти. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 17–28, 2023, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-17

## **ГЕНЕТИЧНИЙ ДОПІНГ: РЕАЛІЇ, ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ У СПОРТІ ТА БІОЕТИЧНІ АСПЕКТИ**

Автори статті на підставі власних досліджень, а також враховуючи чисельні результати інших науковців, виклали сучасні уявлення про використання генетичного допінгу у спорті. За останні роки було досягнуто значного прогресу у використанні генної терапії для лікування хворих. Однак деякі нові речовини можуть використовуватись в якості генного допінгу у спортсменів. Це надає більшої фізичної витривалості, швидкого зростання м'язової маси тощо. Доведено, що подібні маніпуляції з генетичним матеріалом та/або введення рекомбінантних білків можуть бути пов'язані з ризиком для здоров'я. Зокрема, велике занепокоєння викликає потенційний вплив цих речовин на серцево-судинну систему людини, що може призвести до катастрофічних наслідків, як інфаркт міокарда. Нові розробки вчених призвели до появи засобів, які безпосередньо впливають на ключові ланки успіху у спорті – механізми енергозабезпечення та якість і тривалість ефективного м'язового

скорочення. Потенційною перевагою генетичної модифікації у спорті є усунення чи значне зниження гендерної дискримінації у спорті. Хоча дискримінація, найімовірніше, буде постійною етичною проблемою, цікаво, що генетичні маніпуляції можуть стати кроком до пошуку рішення. Головний аргумент на користь генетичних технологій та їхнього потенційного впливу на дискримінацію за ознакою статі у спорті полягає в тому, що люди, чий гени створені для спортивної переваги, можуть змагатися та оцінюватись лише за спортивними результатами, тим самим роблячи гендер не фактором. Хоча дослідження нині обмежені та непереконливі, існує попередній консенсус щодо того, що генетично модифіковані спортсмени матимуть певну перевагу перед тими, хто не є продуктом генетичних технологій. В елітному спорті ця перевага, навіть якщо вона дуже маленька, може мати вирішальне значення в тісному змаганні. Фахівці-медики з Антидопінгової комісії ВАДА вважають за свій обов'язок попередити спортсменів, тренерів, лікарів про серйозну небезпеку, пов'язану з прийманням цих речовин. Нехай нікого не обманює легковажна реклама та штучний ажіотаж навколо цих допінгів. Вони смертельно небезпечні.

**Мета дослідження** полягає в тому, щоб надати актуальний семантичний аналіз власних результатів та даних літератури з медико-біологічних та біоетичних аспектів генетичного допінгу та перспективам його використання у спорті.

**Ключові слова:** спортивна фармакологія, генетичний допінг, типи генних модифікацій, фармакологічні агенти, фармакологічні мішені, біоетика.

## **Nadezhda GORCHAKOVA**

*Dr. able of Medicine, Full Professor, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (gorchakova.na21@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-7240-5862

## **Igor BELENICHEV**

*Dr. able of Medicine, Full Professor, Head at the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv street, 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0003-1273-5314

**SCOPUS ID:** 6508296867

## **Valeriia HNATIUK**

*Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacology, O.O. Bogomolets National Medical University, prospect Peremogy, 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gvalery.nice@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-5764-3600

**SCOPUS ID:** 57193661449

## **Sergij OLIYNYK**

*MD, PhD, Dr Sci, Full Professor, Research professors of Ewha Womans University Medical Center (EUMC), Seoul, Republik of Korea (sportmed1969@gmail.com)*

## **Oleh KUCHKOVSKYI**

*PhD in Biology, Senior lecturer, Department of Pharmacology and Medical Formulation with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv street, 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (olegk181@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-0548-0029

## **Juliana MOSHKIVSKA**

*Teacher, Communal institution "Zaporizhzhia Medical Professional College" of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia, Ukraine*

## **Eduard DOROSHENKO**

*D. Sci. in Physical Education and Sport, Head of Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv street, 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (doroe@ukr.net)*

**ORCID:** 0000-0001-7642-531x

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-17

**To cite this article:** Gorchakova N., Belenichev I., Hnatiuk V., Oliynyk S., Kuchkovskiy O., Moshkivska Ju., Doroshenko E. (2023). Henetychnyi dopinh: realii, perspektyvy zastosuvannya u sporti ta bioetychni aspekty [Genetic doping: realities, perspectives of application in sports and bioethical aspects]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 17–28, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-17

## **GENETIC DOPING: REALITIES, PERSPECTIVES OF APPLICATION IN SPORTS AND BIOETHICAL ASPECTS**

The authors of the article, based on their own research, as well as taking into account the numerical results of other scientists, set out modern ideas about the use of gene doping in sports. In recent years, significant progress has been made in the use of gene therapy for the treatment of patients. However, some new substances can be used as gene doping in athletes. This provides greater physical endurance, the rapid growth of muscle mass, etc. It has been proven that such manipulations of genetic material and/or the introduction of recombinant proteins may be associated with health risks. In particular, great concern is caused by the potential impact of these substances on the human cardiovascular system, which can lead to catastrophic consequences, such as myocardial infarction. New developments by scientists have led to the appearance of tools, which directly affect the key links of success in sports – energy supply mechanisms and the quality and duration of effective muscle contraction. A potential benefit of genetic modification in sports is the elimination or significant reduction of gender discrimination in sports. Although discrimination is likely to be an ongoing ethical problem, it is interesting that genetic manipulation may be a step toward finding a solution. The main argument in favor of genetic technology and its potential impact on gender discrimination in sports is that people whose genes are designed for athletic advantage can compete and be judged solely on athletic performance, thereby making gender a non-factor. Although research is currently limited and inconclusive, there is a tentative consensus that genetically modified athletes will have some advantage over non-genetically engineered athletes. In elite sports, this advantage, even if it is very small, can be decisive in close competition. Medical specialists from the WADA Anti-Doping Commission consider it their duty to warn athletes, coaches, and doctors about the serious danger associated with taking these substances. Don't let anyone be fooled by frivolous advertising and artificial hype surrounding these doping. They are deadly. Don't let anyone be fooled by frivolous advertising and artificial hype surrounding these doping. They are deadly. Don't let anyone be fooled by frivolous advertising and artificial hype surrounding these doping. They are deadly.

**Aim.** The purpose of this study is to provide an up-to-date semantic analysis of our own results and literature data on the biomedical and bioethical aspects of genetic doping and the prospects for its use in sports.

**Key words:** sports pharmacology, genetic doping, types of gene modifications, pharmacological agents, pharmacological targets, bioethics.

**Вступ. Актуальність.** За останні кілька років було досягнуто значного прогресу у вивченні карти геному людини. У зв'язку з цим все частіше робляться спроби використовувати генну терапію в лікуванні хворих (García-Nieto et al, 2019, p. 186). Метою генної терапії є заміна дефектних генів *in vivo* та/або стимулювання довгострокового ендогенного синтезу дефіцитного білка (Cantelmo et al, 2019, pp. 1093–1101). У дослідженнях *in vitro* показано, що фактори, які покращують експресію рекомбінантних білків людини, таких як інсулін (INS), гормон росту (GH), інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) та еритропоетин (EPO), можуть мати терапевтичне застосування (Burke, 2019, pp. 156–165). На жаль, генетичні методи, розроблені з терапевтичною метою, все частіше використовуються в змагальних видах спорту (Brown, 2019, pp. 258–280). Деякі нові речовини (наприклад, антитіла проти міостатину або ністатинові блокатори) можуть бути використані для генного допінгу у спортсменів. Застосування цих речовин може спричинити збільшення маси тіла та м'язової маси, а також значне покращання м'язової сили (Champer et al, 2020, pp. 24377–24383). Хоча доведено, що неконтрольовані маніпуляції з генетичним матеріалом та/або введення рекомбінантних білків можуть бути пов'язані з ризиком для здоров'я, спортсмени все частіше звертаються до забороненого генного допінгу (Lea & Niakan, 2019, pp. 1479–1489). У той же час антидопінгові дослідження проводяться в багатьох лабораторіях по всьому світу, щоб спробувати розробити і вдосконалити нові методи виявлення генного допінгу в спорті (Nieman, 2021, p. 2549).

**Методи дослідження:** бібліосемантичний, аналітичний, логічний, метод узагальнення. Ми досліджували бібліографічну базу даних наук про життя та біомедичну інформацію MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science і Cochrane Central, щоб знайти публікації англійською мовою, які відповідають ключовим словам цього дослідження. Усі автори самостійно відбирали статті, оцінювали якість даних, відповідність викладу та інтерпретації основній ідеї дослідження та формували остаточний список літератури.

**Наукова новизна.** Нами вперше проведено семантичний аналіз сучасних патентно-літературних джерел, а також власних досліджень, в результаті якого виявлено перспективні фармакологічні мішені різних типів генної модифікації. Також узагальнено матеріали за сучасними фармакологічними агентами, застосування яких сприяє шляхом регуляції експресії генів підвищувати витривалість організму.

**Результати семантичного аналізу та його обговорення.** Завдяки Всесвітньому антидопінговому агентству (ВАДА) та іншим спортивним організаціям є надія на реальний захист спортсменів від несприятливих наслідків для здоров'я генного допінгу, що дає шанс підтримати ідею чесної гри у спорті (Kolliari-Turner et al, 2021, pp. 2221–2229). У літературі обговорюються два типи генних модифікацій: соматична терапія та терапія зародкової лінії. Модифікація соматичних генів пов'язана з лікуванням чи зміною генних клітин у дорослих. Модифікації, які відбуваються в результаті цього типу генної терапії, обмежені лише індивідумом і не можуть бути успадковані будь-яким майбутнім потомством (Kleiderman et al, 2019, pp. 508–513). Прикладом соматичної ген-

ної терапії, що порушує політику WADA, є модифікація клітини, щоб змусити її регулярно виробляти більше тестостерону, ніж у природному стані.

Другий тип генної модифікації викликає більше суперечок і відомий як терапія зародкової лінії (Read et al, 2020, p. 100175). Найбільша причина розбіжностей у тому, що це тип модифікації здійснюється до народження, і всі маніпуляції з терапією зародкової лінії стають спадковими. Основною функцією модифікації зародкової лінії є протидія генетичним порушенням чи спадковим захворюванням. Наприклад, якщо в сім'ї є історія хвороби серця, можна використовувати терапію зародкової лінії для зміни геному людини, яка ще не народилася. Таким чином можна знизити або навіть запобігти ризику серцевих ускладнень у пізнішому віці. Модифікація соматичних генів – це процес, який можна використовувати лише на існуючих людях. З'явилися повідомлення, що було виявлено дві речовини, здатні істотно підвищити силу та витривалість м'язів. Одна з цих сполук продемонструвала здатність покращувати фізичні можливості тварин навіть за відсутності тренувань. Також підвищення витривалості у тварин вдалося підвищити шляхом впровадження в їх геном модифіковану версію гена ядерного клітинного рецептора PPAR- $\delta$  (ППАР-дельта), який регулює процеси метаболізму в клітинах (Lamas Bervejillo & Ferreira, 2019, pp. 39–57). Шляхом тривалого підбору вчені ідентифікували хімічну сполуку під назвою GW 1516 лише частково. Миші, які його одержували, не демонстрували ніяких екстраординарних здібностей без тренувань, проте після початку фізичних вправ їх сила і витривалість збільшувалася значно швидше, ніж у звичайних мишей після таких же навантажень. GW 1516 був виявлений у процесі вивчення механізмів впливу антидіабетичних препаратів нового покоління на синтез глікогену та утилізацію глюкози (більш раніше назва GW 1516–GSK 516– цілком може вказувати на зв'язок речовини, яка вивчається, з дією ферменту кінази глікогенсинтази– ГСК, яка відіграє важливу роль у метаболізмі вуглеводів).

GW 1516 і AICAR перебудовують роботу генів в організмі людини (Choi et al, 2019, pp. 633–638). Миші, оброблені цими препаратами, бігають на 60–70% довше і далі, ніж їхні звичайні побратими. Ці речовини впливають на гени м'язових клітин, і дослідження на тваринах показали, що вони нібито значно збільшують витривалість організму, багаторазово перевершуючи за своєю дією всі наявні «традиційні» допінги (Saha et al, 2021, pp. 195–204). Вчені вкрай стурбовані тим фактом, що розрекламовані магічні властивості цих препаратів призведуть до їх швид-

кого поширення в спортивному світі. При цьому не було проведено достатніх досліджень щодо впливу препаратів на організм людини. Зокрема, велике занепокоєння викликає потенційний вплив цих речовин на серцево-судинну систему людини, що може призвести до катастрофічних наслідків, як інфаркт міокарда. Фахівці-медики з Антидопінгової комісії ВФЛА вважають за свій обов'язок попередити спортсменів, тренерів, лікарів про серйозну небезпеку, пов'язану з прийманням цих речовин. Нехай нікого не обманює легковажна реклама та штучний ажітаж навколо цих допінгів. Вони смертельно небезпечні (Lin et al, 2021, pp. 2206–2222).

Коли відомості про речовини AICAR та GW 1516 з'явилися у науковій літературі, засоби масової інформації назвали їх «таблетками зарядки». У самому узагальненому вигляді механізм їхньої дії пов'язаний із впливом на процеси вироблення енергії. Зокрема, нові субстанції підвищують утворення та подальше окиснення жирів (ліпідів), які служать одним із важливих джерелом енергії при фізичному навантаженні, та збільшують швидкість кровотоку, що забезпечує стабільний транспорт ліпідів до місць їх метаболізму. Крім того, і AICAR, і GW 1516 пов'язані з процесами метаболізму вуглеводів – головною енергетичною субстанцією при тривалому фізичному навантаженні (Belenichev, et al, 2022, pp. 145–157). Відомо, що м'язові волокна поділяються переважно на 2 типи. «Повільні», але витривалі волокна I типу вимагають хорошого постачання киснем і глюкозою і містять багато мітохондрій. «Швидкі» волокна II типу швидко «втомлюються», проте довго здатні працювати в анаеробних умовах, отримуючи енергію за рахунок розпаду глікогену (Plotkin et al, 2021, p. 127). У будь-якому м'язі є волокна обох типів, однак у м'язах тулуба, які виконують в основному статичні навантаження, більше «повільних» волокон, у кінцівках – «швидких», пристосованих до динамічних навантажень. Схильність до ожиріння та цукрового діабету 2 типу пов'язана зі зменшенням у м'язах саме «повільних» волокон, і вчені з двох каліфорнійських та одного сеульського університетів під керівництвом Р. Еванса у пошуках способу боротьби з ожирінням створили «мишу-марафонця» (Trommelen et al, 2019, pp. 185–197).

Біохімічні механізми перетворення м'язових волокон з одного типу на інший під впливом тренувань відкриті зовсім недавно (Adewumi et al, 2019, pp. 147–155). Зокрема, велику роль у такому перетворенні відіграє сигнальний білок PGC-1- $\alpha$ , один з кофакторів транскрипції коактиватора  $\beta$ - (або, як частіше називають,  $\gamma$ -) рецептора активатора проліферації

пероксисом (Kutikova et al, 2020, pp. 1–18). PGC бере участь у процесі проліферації (зростання та поділу) мітохондрій, активізуючи інший білок, PPAR $\delta$  – рецептор активатора проліферації пероксисом. «Варіант дельта» вибрали тому, що інші ізоформи того ж білка в процесі перетворення м'язових волокон набагато менш ефективні:  $\alpha$ - у 10, а  $\gamma$ - у 50 разів. Щоб перевірити, як PPAR- $\delta$  вплине на обмін речовин, вчені ввели в мишачі ембріони його модифікований ген, з'єднаний з промотором (дільницею гена, що дає команду для його зчитування) людського актину – білка, який разом з міозином забезпечує скорочення м'язів (Mirza et al, 2019, pp. 502–513). Без цього ген міг би заробити не в м'язовій, а в будь-якій іншій тканині. Синтезований у м'язах білок, який у кровотоці потрапив у жирову тканину, ефективно перешкодив її зростанню та прискорював спалювання жиру: через 3 місяці перебування на «дієті за Аткинсом» (35% жиру проти звичайних 4%), трансгенні миші потовстіли втричі менше, ніж звичайні. У цьому структура м'язової тканини вони настільки змінилися, що з біопсії це було видно неозброєним оком. Через збільшення концентрації міоглобіну трансгенні м'язи були помітно червонішими, ніж такі ж м'язи звичайних мишей. Число волокон I типу в них було набагато більше звичайного (наприклад, у такому типова змішаному за складом волокон м'яза, як литковий, – у два рази). Концентрація ферментів, необхідні окиснення глюкози і синтезу АТФ, теж значно зросла (Neurane et al, 2019, pp. 1–10).

На закінчення автор зазначає, що «...в результаті без тренувань, на одній генетиці, струнки та м'язові трансгенні миші при тренуванні на тредмілі могли бігти на 2/3 (на год.) довше і майже вдвічі (на кілометр) далі, ніж звичайні І це – результат роботи всього одного із сотень генів, які вивчають у надії розробити методи лікування спадкових захворювань... і які можна використовувати для створення генетично модифікованих спортсменів».

Всі відомі до того моменту види генного допінгу, починаючи з використання рекомбінантного гена еритропоєтину, який прискорює синтез еритроцитів і гемоглобіну, і закінчуючи модифікацією ростового фактора ендотелію судин (VEGF) для прискорення зростання нових капілярів і артерій і, відповідно, опосередковано (Fujii & Sato, 2020, pp. 156–169). Нові розробки вчених призвели до появи засобів, які безпосередньо впливають на ключові ланки успіху у спорті – механізми енергозабезпечення та якість та тривалість ефективного м'язового скорочення.

Обидві вищезазначені речовини станом на 1 січня 2009 р. вже були внесені до пункту М 3 «Генний

допінг» Забороненого списку WADA. І хоча раніше малося на увазі, що при використанні генного допінгу використовуються ін'єкційні форми, дві вищезазначені речовини можуть вживатися у вигляді таблеток. Що є GW 1516 і AICAR?

Аналіз наукових публікацій щодо вищезгаданих нових видів генного допінгу (а точніше – хімічних субстанцій) показав, що GW 1516, рідше званий GW-501516 або GSK-516 (у російськомовній літературі іноді ГСК 1516), є агоністом активатора проліферуючого пероксисомного дельта-рецептора (Peroxisome proliferator-activated) (Višnjić et al, 2021, p. 1095). Пероксисоми – клітинні органели, з допомогою яких організм позбавляється токсичних речовин. Пероксисом-проліфератор-активує рецептори – це родина (PPARs) компактних білкових молекул, що мають у своєму складі близько 500 амінокислотних залишків і розташовані поблизу ДНК всередині ядер клітин (Moreno et al, 2021, p. 1030). Проліфератори, тобто активатори пероксисом діють саме через PPAR. Відомо, що в молекулярній біології родина цих рецепторів, що включає  $\alpha$ -,  $\beta$ - (у США останні називають  $\gamma$ ) і  $\delta$ -форми PPAR, є групою ядерних рецепторів білків, які функціонують як транскрипційні фактори, що регулюють експресію генів (багатоступеневий процес перетворення генетичної інформації у функціональний продукт, зазвичай білок) (Strosznajder et al, 2020, pp. 86–98), у відповідь зв'язування відповідними активаторами – лігандами (рис. 1).

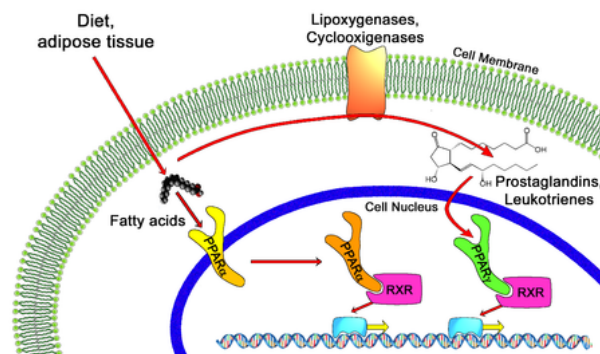


Рис. 1. Структура PPAR-рецептора та зв'язування його з лігандами

PPAR активуються, зв'язуючись з лігандами і потім приєднуються до специфічних ділянок ДНК (Tripathi & Shrivastava, 2019, p. 420). При зв'язуванні зі специфічним лігандом PPAR змінює свою конформацію (структуру), що дозволяє включати один або кілька активаторів білків. Кожен із PPARs керує активністю певного ансамблю генів, які контролюють багато процесів внутрішньоклітинного обміну, зростання та апоптоз (запрограмована клітинна

смерть) деяких клітин, та низка патологічних процесів, зокрема, запалення та канцерогенезу (Christofides et al, 2021, p. 154338). PPAR мають важливе значення в регуляції диференціювання клітин, транскрипції (зчитуванні інформації, закладеної в генах), метаболізмі вуглеводів, ліпідів, білків у вищих організмів. Всі PPARs у молекулярному плані тісно пов'язані з певними ДНК-структурами (нуклеотидними послідовностями) різних генів, що дає можливість PPARs впливати на їхню транскрипцію та експресію (Cheng et al, 2019, p. 5055). Функції PPARs можуть варіювати залежно від способу прикріплення їх ліганду до промоторної частини гена, а також від кількості коактиваторів і корепресорів (речовин, що сприяють пригніченню функції) білків, наявність яких може стимулювати активність або перешкоджати функціонуванню пероксисомного рецептора.

Коли виявилось, що PPARs грають набагато багатограннішу роль у життєдіяльності вищих організмів, агенти, які активують PPAR, були у свою чергу названі лігандами (Korbeski et al, 2019, pp. 443–458). PPAR $\alpha$  переважно міститься в печінці, нирках, міокарді та скелетних м'язах, жирових тканинах, а  $\gamma$ - та  $\delta$ -форми PPAR переважують у тканинах жирової тканини та шкіри, а також в ендотелії судин (Choudhary et al, 2019, pp. 731–739). Оскільки  $\gamma$ -рецептори мають три підвиди ( $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$  і  $\gamma 3$ , які експресуються в різних тканинах, то слід уточнити, що  $\gamma 1$  присутній практично скрізь, але особливо помітна його дія в серці, м'язовій тканині, тонкому кишечнику, нирках, підшлунковій залозі та селезінці (Gao et al, 2020, p. 105328). PPAR- $\gamma 2$  максимально експресується переважно у бурій жировій тканині, а  $\gamma 3$  – у макрофагах, товстому кишечнику, білій жировій тканині. під час пошуку молекулярної мішені для групи агентів, званих «пероксисоми», для збільшення чутливості тканин до інсуліну, регуляцією жирового обміну (Wagner & Wagner, 2020, p. 1133).

PPAR $\alpha$  та PPAR $\gamma$  є молекулярною мішенню багатьох дозволених препаратів, зокрема, як зазначалося, на основі фібратав та тіазолідиндіонів. Для PPAR $\alpha$ , в першу чергу, такими агентами є фібрати (гемфіброзил, уфібрат, безофібрат і т.д.), широко поширені в лікуванні серцево-судинних захворювань, цукрового діабету другого типу, ожиріння (Giampietro et al, 2019, pp. 1051–1066), а по-друге, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які особливо часто використовуються для зняття болювого синдрому, пов'язаного з пошкодженням м'язових і кістково-суглобових структур. Для PPAR $\gamma$ , що підвищують чутливість до інсуліну, синтетичними активаторами також є насамперед тіазолідиндіони, меншою мірою – фібрати (Decara et al, 2020, p.730).

У живому організмі одними з найважливіших лігандів для PPAR є вільні ненасичені жирні кислоти

ти з довгим ланцюгом: лінолева, ліноленова й арахідонова (в основному для  $\alpha$ -форми) і ейкозаноїди (попередники і метаболіти простагландинів та ін. подібних за структурою біологічно активних). Наприклад, PPAR $\gamma$  активується простагландином PGJ $_2$ , а PPAR $\alpha$  – медіатором запалення лейотріеном B $_4$  (Hung et al, 2019, pp. 5497–5506).

PPARs відіграють важливу роль у метаболізмі вільних жирних кислот, триацилгліцеролів та холестеролу в організмі. Активація  $\alpha$ -форми PPAR через зміну активності транскрипції генів, які беруть участь у метаболізмі ліпопротеїдів, сприяє зниженню вмісту атерогенних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у сироватці крові, підвищують активність транспорту холестеролу з периферичних тканин до печінки (Carvalho et al, 2021, p. 805). В експерименті показано, що при дефіциті PPAR в умовах голодування концентрації глюкози в крові через 24 год. знижується на 50%, що свідчить про важливу роль PPAR в гомеостазі глюкози. PPAR $\alpha$  мають також протизапальні ефекти. Ці властивості були документально підтверджені, головним чином, в експериментах *in vitro*, а також у дослідях на тваринах (Wang et al, 2020, p. 2061).

Що ж до дії речовин, які підсилюють дію PPARs, то нещодавно було продемонстровано, що у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу агоністи PPAR $\alpha$  фібратавної структури зменшують ризик виникнення інфаркту міокарда та знижують частоту необхідності проведення коронарної реваскуляризації, що свідчить про сприятливі ефекти цих препаратів у даній категорії пацієнтів. У модельних дослідженнях із ізольованими людськими клітинами на фоні стимуляції надмірної експресії PPAR $\alpha$  до сьогодні не з'ясовано, чи призводить активація PPAR $\alpha$  до небажаних ефектів з боку серця у людей, як це зазначалося в експерименті на тваринах. На даний момент відсутні також будь-які переконливі наукові свідчення про те, що терапія агоністами PPAR $\alpha$  здатна збільшити ризик розвитку хронічної серцевої недостатності у людини.

Відомо, що препарати на основі тіазолідиндіонів, а саме піоглітазон і троглітазон (останнє покоління – розиглітазон, торгова назва Авандія) є одними з найсучасніших препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу. Вони підвищують чутливість тканин до інсуліну, що дозволяє контролювати рівень глюкози. Активація PPAR $\beta$  за допомогою цих препаратів регулює транскрипцію інсулін-чутливих генів, які беруть участь у контролі синтезу, транспорту та утилізації глюкози. Крім цього, ліганди PPAR $\beta$  на основі тіазолідиндіонів впливають також на регуляцію обміну жирних кислот. Однак, препарати цього класу мають деякі побічні ефекти, наприклад, гепатотоксичність, особливо при перевищенні терапевтичної дози.

GW 1516, навколо якого за такий короткий період зламана стільки копій, за структурою являє собою

2-[2-метил-4-([4-метил-2-[4-(трифлуорометил)феніл]-1,3-тіазол-5)-іл] метилсульфаніл-фенокси-ацетат з молекулярною масою 453,498 г/моль (рис. 2).

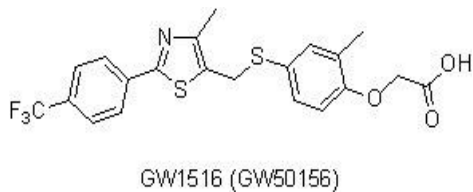


Рис. 2. Хімічна структура GW 1516

На сьогоднішній день метаболізм, біодоступність, період напівжиття, шляхи екскреції, тератогенні ефекти та терапевтичні дози GW 1516 не описані. Розроблено цю субстанцію спільно співробітниками Інститутів Х'юга та Солка в Сан-Дієго на замовлення фармацевтичної корпорації «GlaxoSmithKline» під керівництвом професора Рональда Еванса. Вже одна згадка про фармацевтичну компанію, яка займає одне з лідируючих місць у світі з виробництва багатьох життєво необхідних препаратів, вказує, що ніхто спеціально не займався розробкою допінгових субстанцій, і завдання дослідження були суто терапевтичними. Перші повідомлення саме про цю речовину з'явилися у біохімічній науковій літературі у 2003 р. Воно, як свідчать результати досліджень, опубліковані тільки в лютому 2008 р., продемонструвало у страждаючих ожирінням чоловіків з переддіабетом можливість зворотної трансформації метаболічних аномалій шляхом, найімовірніше, стимулювання окиснення вільних жирних кислот (Wondmku, 2020, pp. 3611–3616). GW 1516 активує аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу (фермент, який бере участь у процесах енергозабезпечення) і таким чином стимулює поглинання глюкози тканинами скелетних м'язів, а також утилізацію вільних жирних кислот (Ishii et al, 2021, p. 0928). Наразі проводяться дослідження II фази клінічних випробувань щодо можливості використання GW 1516 як засіб для профілактики атеросклерозу та лікування дисліпідемій. Результати експериментів показали можливість підвищення працездатності на 68% шляхом використання GW1516 при бігу мишей на тредмілі.

Іншим, забороненим видом генного допінгу, є AICA ribonucleotide або AICAR (aminoimidazole carboxamide ribonucleotide) – інтермедіат (проміжний продукт) генерування інозинмонофосфату, який виступає як агоніст АМР-активованої протеїнкінази (АМ) (Moon et al, 2019, pp. 123–130). Субстанція AICAR стимулює поглинання в скелетних м'язах глюкози та збільшує експресію р38-мітоген-активованої протеїнкінази типів  $\alpha$  та  $\beta$ , а також запобігає процесу апоптозу шляхом гальмування утворення

вільних радикалів, насамперед хімічно активного атомарного кисню, усередині клітини. Слід зазначити, що досить давно біохіміками-теоретиками на молекулярному рівні встановлено зв'язок між дією АМРК та функціонуванням  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -ази (натрій-калієвий насос), що гідролізує з утворенням енергії 25% всіх запасів АТФ в клітині, і тому активність АМРК є надчутливим сенсором енергозалежних процесів і відображає процеси утворення енергії і, зокрема, нижньої межі утворення АТФ, інактивується збільшенням нижньої межі співвідношення АМФ/АТФ (Gunina et al, 2022, pp. 37–44).

За хімічною структурою AICAR є комплексом сполуки на основі імідазольного кільця з рибонуклеотидом, а саме 5-аміно-імідазол-4-карбоксамід-1- $\beta$ -D-рибофуранозидом (рис. 3).

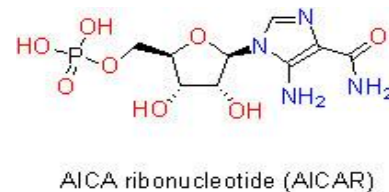


Рис. 3. Хімічна структура AICAR

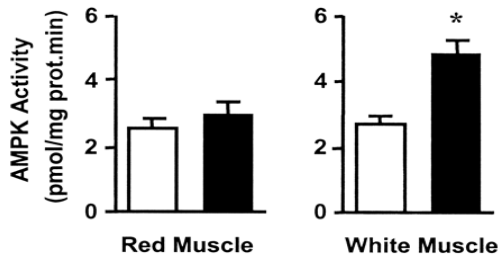
У 2008 р. дослідники Інституту Солка під керівництвом професора Дж. Кіма виявили, що AICAR, залежно від інтенсивності навантаження, при використанні його протягом 4-х тижнів у експериментальних мишей значно підвищує їхню працездатність на тредмілі у вправах на витривалість, шляхом, мабуть, перетворення м'язових волокон, які швидко скорочуються, в більш енергоефективні, ліпідогенеруючі, повільно скорочуються м'язові волокна. Було показано, що цей процес опосередкований гальмуванням пальмітат-індукованої клітинної смерті (апоптозу) ендотеліальних клітин шляхом пригнічення перекисного окиснення ліпідів в них (Su et al, 2019, pp. 1–13).

В експерименті на клітинах людей та щурів встановлено, що АМРК регулює стимульовану при гіперкапнії накопиченням  $\text{CO}_2$  альвеолярну епітеліальну дисфункцію і, відповідно, покращує легеневу вентиляцію. Як показують недавні дослідження, зокрема, проведені на ізольованих клітинах міокарда та м'язових клітинах, АМРК також стимулює поглинання глюкози цими структурами. Звідси випливає, що ефективні агоністи АМР-активованої протеїнкінази можуть бути точкою застосування для стимуляції механізмів енергозабезпечення. Як активатор АМР-активованої протеїнкінази, AICAR в експерименті на тварин збільшує вміст вільних жирних кислот в обох (швидких та повільних) типах м'язових волокон через зміну рівнів адипонек-

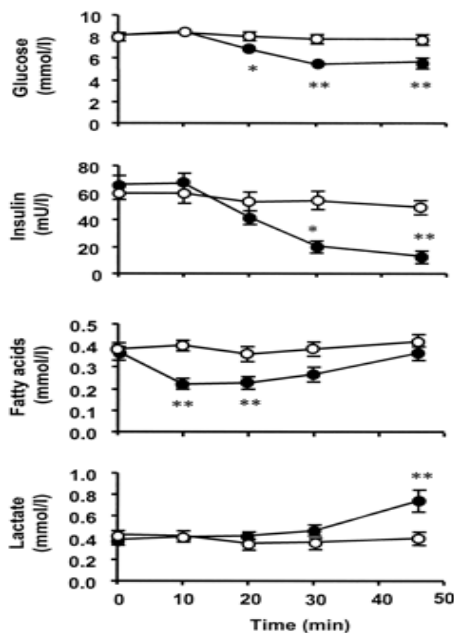


тину та лептину (білків, які беруть участь у ліпідному обміні) та підвищення вмісту глюкози в білих м'язових волокнах (рис. 4).

Крім того, AICAR сприяє збільшенню вмісту глюкози, інсуліну, вільних жирних кислот, а також зниженню лактату в плазмі крові експериментальних тварин (рис. 5). Останній факт може бути дуже важливим для розуміння тонких механізмів енергозабезпечення фізичного навантаження та механізмів відновлювальних процесів.



**Рис. 4. Вплив AICAR на активність АМРК у білих та червоних м'язових волокнах** (Дослідження проведено у 2 групах – основній та контрольній – з 6 тварин у кожній. Зміни достовірні – \* $P < 0,01$  порівняно з контролем)



**Рис. 5. Вплив AICAR на вміст у плазмі глюкози, інсуліну, вільних жирних кислот та лактату** (Дослідження проведено у двох групах – основній та контрольній – з 14 тварин, яким AICAR вводився підшкірно. Зміни достовірні – \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  проти контролю)

Слід зазначити, такі дослідження велися одночасно у кількох наукових центрах. Так, ще в 2005 р. було показано, що 5-аміно-імідазол-4-карбоксія-

мід-1- $\beta$ -D-рибофуранозид і фенформін активують АМР-активовану протеїнкіназу шляхом пригнічення транспорту натрію в клітинах легень, що є одним із шляхів підтримки балансу рідини у тканинах (Yue & López, 2020, р. 2346). AICAR здатний також стимулювати фосфорилування АМРК та активувати гліколіз шляхом збільшення поглинання глюкози у клітинах. В умовах низького вмісту глюкози збільшення співвідношення АМФ/АТФ стимулює обидва процеси в астроцитарних клітинах мозку. Активація (через складний біохімічний механізм синтезу модулятора TSC2 і mTOR) цих сигнальних шляхів допомагає заощадити кількість енергії, необхідної для синтезу білка та гліколізу, і тим самим запобігти апоптозу нервових клітин. Наведені дані переконливо доводять, що активація АМРК за допомогою агоністів супроводжується вираженими численними ефектами з боку різних органів і систем, що може пояснювати багатосторонній вплив модуляторів активності цього ферменту на функціональний стан організму.

Практично одночасно з дослідженнями фізіологічної та біохімічної активності AICAR результатами експериментів було також доведено, що у нетренованих мишей AICAR, особливо у поєднанні з GW 1516, активує близько 40% генів, які включаються при реальних інтенсивних фізичних навантаженнях. Дослідники дійшли до висновку, що при спільному застосуванні двох агоністів, можливо, вдасться досягти ефекту тренування без фактичних фізичних навантажень (Schüttler et al, 2019, р. 1128). Результати цих досліджень були опубліковані якраз напередодні Пекінської Олімпіади (у серпні 2008 р.) і побічно вказували на можливість використання цих речовин як допінг для стимуляції працездатності та витривалості спортсменів. У зв'язку з цим керівники дослідження терміново розробили та передали у розпорядження МОК та WADA тести для виявлення AICAR у сечі спортсменів. Такі дії дослідників ніяк не можуть бути пояснені лише бажанням створити заборонену у спорті субстанцію; швидше було виявлено побічну дію речовин, що тестуються для створення нових терапевтичних препаратів, що виразилося в тригерних змінах в організмі, властивих фізичному навантаженню, та покращують процеси енергозабезпечення, особливо за рахунок ліпідів, а також підвищення чутливості до інсуліну. В даний час спільно з Медичною комісією МОК та WADA розробляє систему сертифікації тестів, здатних вловити присутність метаболітів нових генних допінгів – AICAR та GW 1516 (Huang et al, 2022, pp. 28767–28778).



Дослідники вважають, що переваги, отримані при використанні AICAR та GW 1516, обумовлені взаємодією між клітинними AMPK та PPAR- $\delta$  сигнальними шляхами. Дані генетичного аналізу підтверджують цю гіпотезу щодо того, що AICAR та GW 1516 окремо активують лише незначну підгрупу генів, що експресуються при фізичному навантаженні. При цьому окремо агоністи та AMP-активованої протеїнкінази (AICAR), і проліферуючого пероксисомного-, а за деякими даними, і -рецептора PPAR (GW 1516), можуть імітувати деякі показові ефекти, властиві фізичному навантаженню. У той же час активація обох шляхів (комбінація AICAR і GW 1516 з фізичним навантаженням) призводить до експресії значно більшої кількості генів, які ремоделюють велику кількість метаболічних шляхів в організмі, у тому числі метаболізм м'язової тканини (Domoto et al, 2020, p. 1388).

Ще в 1997 році МОК із спортивними лікарями обговорювалися поняття «допінг», а також намагалися сформулювати, де ж проходить кордон між формальними та справжніми межами розумності та обґрунтованості застосування тих ергогенних засобів, які наводяться у Забороненому списку WADA, що постійно розширюється. Отже, історія з появою нових видів допінгу, нині вже генного, далеко не нова (Simon & Dettweiler, 2019, pp. 497–500).

Однак поки в клінічних випробуваннях не отримано переконливих доказів, до яких негативних ефектів може призводити використання AICAR та GW 1516, які можуть бути розумні дози та побічні ефекти препаратів на основі цих субстанцій, а також чи можуть отримані генетичні модифікації закріплюватися та відтворюватися, не можна, ймовірно, однозначно відкидати можливість використання препаратів на основі AICAR та GW 1516 у спорті, особливо вищих досягнень. Навпаки, у книзі В. Templeton «Gene & Cell Therapy» (видавництво «Marcel Dekker», 2003, 1140 p.) переконливо доводиться найважливіша роль генетичних модифікацій та використання субстанцій, що модифікують власну відповідь організму, при лікуванні багатьох важких захворювань, зокрема цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу, гемофілії, хворобах Альцгеймера та Паркінсона. В останніх наукових працях на цю тему наводяться дані, які поки що не доводять присутність негативних ефектів впливу AICAR та GW 1516 на серцево-судинну та інші системи організму; навпаки, автори вважають, що препарати на цій основі можуть стати «золотим стандартом» лікування захворювань серця та судин (Sahin et al, 2019, pp. 1047–1056).

**Висновки.** Можливо, застосування стимуляторів генетичної активності відкриває нову еру у розвитку фізичних можливостей спортсменів та підвищення видовищності спортивних змагань, особливо з урахуванням того, що межа власних можливостей організму людини практично досягнута.

Ідея створення та конструювання ембріонів майбутніх спортсменів видається темою для наукової фантастики чи телебачення. Дивно, але технологія для цього зараз розробляється. Проте використання цієї технології не мало б особливого сенсу, якби переваги не переважали ризики такої процедури (10). Проте батьки можуть бути готові піти на певний ризик, коли справа доходить до модифікації зародкової лінії, щоб збільшити шанси їхньої дитини стати зірковим спортсменом і згодом опинитися в стабільному фінансовому становищі. Батьки, які дотримуються цієї точки зору, повинні взяти до уваги дуже важливе застереження: генетика як така не обов'язково веде до спортивних успіхів. Інші фактори, такі як амбіції, дієта, сила волі, практика та тренування, також необхідні для досягнення успіху у спорті (3, 10). В американській культурі мріяти про більше і бажати кращого це норма. За такого культурного мислення створення «суперспортсменів» не є надуманим і є реальною причиною для людей, які бажають використовувати генетичні технології у спорті.

Дуже практична і, ймовірно, більш зрозуміла причина використання генетичних технологій у спорті – допомога у відновленні та запобіганні травмам. Miah (10) припустив, що генну терапію можна використовувати, щоб допомогти спортсменам ефективніше та результативніше відновлюватися після травм. Ранні експериментальні дослідження, хоч і обмежені, надали деякі докази, що підтверджують, і Cieszczyk et al погодилися з тим, що генна терапія допоможе у лікуванні травм, пов'язаних зі спортом, таких як забиття або травми. Впровадження генної терапії таким чином для спорту більше відповідає початковій меті наукових пошуків щодо запобігання та лікування хвороб.

Потенційною перевагою генетичної модифікації у спорті є усунення чи значне зниження гендерної дискримінації у спорті. Хоча дискримінація, найімовірніше, буде постійною етичною проблемою, цікаво, що генетичні маніпуляції можуть стати кроком до пошуку рішення. Головний аргумент на користь генетичних технологій та їхнього потенційного впливу на дискримінацію за ознакою статі у спорті полягає в тому, що люди, чий гени створені для спортивної переваги, можуть змагатися та оцінюватись лише

за спортивними результатами, тим самим роблячи гендер не фактором. Таким чином, стать більше не буде визначальним фактором у спорті, оскільки генна інженерія зрівняє правила гри (Wang et al, 2020, p. 2061).

З розвитком так званого генного допінгу і кібер-технологій, що продовжується, ми, можливо, зіткнемося з майбутнім, в якому спорт (яким ми його знаємо) існує в найчистішій формі; тобто, коли спортсменів оцінюють лише за їхніми спортивними результатами, а не за їх статтю, і де стає неможливим розрізняти спортсменів на основі їхньої статури та гендерної ідентичності (López et al, 2020, pp. 801–811). Якщо генетична модифікація буде дозволена як метод підвищення продуктивності, елітний спорт, безумовно, виглядатиме по-новому з новими проблемами (Ma et al, 2020, p. 107502). Хоча дослідження нині обмежені та непереконливі, існує попередній консенсус щодо того, що генетично мо-

дифіковані спортсмени матимуть певну перевагу перед тими, хто не є продуктом генетичних технологій. В елітному спорті ця перевага, навіть якщо вона дуже маленька, може вирішальне значення в тісному змаганні. Оскільки фізичні якості генетично покращених спортсменів не будуть настільки необхідні для розвитку, необхідно буде приділити додаткову увагу психологічній підготовці з акцентом на мотивацію та концентрацію (Doudna, 2020, pp. 229–236). Спорт вищих досягнень та змагання потенційно можуть стати більш захоплюючими та продемонструвати більш високорозвинених спортсменів у результаті цієї нової технології, якщо це буде дозволено. Перед особами, які приймають рішення у сфері спортивного менеджменту, поставлено дуже складне завдання. Існують певні ризики та переваги, пов'язані з генетичною модифікацією, і у тих, хто вивчає етику у спорті, не бракує думок з цієї теми.

## ЛІТЕРАТУРА

- Adewumi, I., López, C., & Davie, J. R. (2019). Mitogen and stress- activated protein kinase regulated gene expression in cancer cells. *Advances in Biological Regulation*, 71, 147–155. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2018.09.010>.
- Azizbek, T. (2021). *The importance of Willpower in sports psychology*. Web of Scientist: International Scientific Research J. Retrieved from URL: <https://wos.academiascience.org/index.php/wos/article/view/2301>.
- Brown, J. (2019). Genetic doping: Wada we do about the future of 'cheating' in sport? *The International Sports Law J.*, 19(3-4), 258–280. URL: <https://doi.org/10.1007/s40318-019-00141-y>.
- Burke, L. M. (2019). Supplements for Optimal Sports Performance. *Current Opinion in Physiology*, 10, 156–165. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.05.009>.
- Cantelmo, R. A., da Silva, A. P., Mendes-Junior, C. T., & Dorta, D. J. (2019). Gene doping: Present and future. *European J. of Sport Science*, 20(8), 1093–1101. URL: <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1695952>.
- Carvalho, M. V., Gonçalves-de-Albuquerque, C. F., & Silva, A. R. (2021). PPAR gamma: >From definition to molecular targets and therapy of lung diseases. *International J. of Molecular Sciences*, 22(2), 805. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22020805>.
- Champer, J., Yang, E., Lee, E., Liu, J., Clark, A. G., & Messer, P. W. (2020). A CRISPR homing gene drive targeting a haplolethal gene removes resistance alleles and successfully spreads through a cage population. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(39), 24377–24383. URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.2004373117>.
- Cheng, H. S., Tan, W. R., Low, Z. S., Marvalim, C. M., Lee, J. Y., & Tan, N. S. (2019). Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: An update of clinical evidence. *International J. of Molecular Sciences*, 20(20), 5055. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms20205055>.
- Choi, R. H., McConahay, A., Johnson, M. B., Jeong, H.-W., & Koh, H.-J. (2019). Adipose tissue-specific knockout of AMPKA1/α2 results in normal Aicar tolerance and glucose metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 519(3), 633–638. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.09.049>.
- Choudhary, N. S., Kumar, N., & Duseja, A. (2019). Peroxisome proliferator-activated receptors and their agonists in nonalcoholic fatty liver disease. *J. of Clinical and Experimental Hepatology*, 9(6), 731–739. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.06.004>.
- Christofides, A., Konstantinidou, E., Jani, C., & Boussiotis, V. A. (2021). The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*, 114, 154338. URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>.
- Decara, J., Rivera, P., López-Gamero, A. J., Serrano, A., Pavón, F. J., Baixeras, E., Rodríguez de Fonseca, F., & Suárez, J. (2020). Peroxisome proliferator-activated receptors: Experimental targeting for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00730>.
- Domoto, T., Uehara, M., Bolidong, D., & Minamoto, T. (2020). Glycogen synthase kinase 3β in cancer biology and treatment. *Cells*, 9(6), 1388. URL: <https://doi.org/10.3390/cells9061388>.
- Doudna, J. A. (2020). The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature*, 578(7794), 229–236. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1978-5>.
- Fujii, M., & Sato, T. (2020). Somatic cell-derived organoids as prototypes of human epithelial tissues and diseases. *Nature Materials*, 20(2), 156–169. URL: <https://doi.org/10.1038/s41563-020-0754-0>.
- Gao, P., Wang, L., Yang, N., Wen, J., Zhao, M., Su, G., Zhang, J., & Weng, D. (2020). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) activation and metabolism disturbance induced by bisphenol A and its replacement analog bisphenol S using in vitro macrophages and in vivo mouse models. *Environment International*, 134, 105328. URL: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105328>.

- García-Nieto, P. E., Morrison, A. J., & Fraser, H. B. (2019). The somatic mutation landscape of the human body. *Genome Biology*, 20(1). URL: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1919-5>.
- Giampietro, L., Ammazalorso, A., Amoroso, R., & De Filippis, B. (2019). Development of fibrates as important scaffolds in medicinal chemistry. *ChemMedChem*, 14(11), 1051–1066. URL: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900128>.
- Guo, H., Suzuki, T., & Rubinstein, J. L. (2019). Structure of a bacterial ATP synthase. *ELife*, 8. URL: <https://doi.org/10.7554/elife.43128>.
- Huang, X., Zhang, Y., Zhang, W., Qin, C., Zhu, Y., Fang, Y., Wang, Y., Tang, C., & Cao, F. (2022). Osteopontin-targeted and ppar $\delta$ -agonist-loaded nanoparticles efficiently reduce atherosclerosis in apolipoprotein E. *ACS Omega*, 7(33), 28767–28778. URL: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00575>.
- Hung, T.-Y., Chu, F.-L., Wu, D. C., Wu, S.-N., & Huang, C.-W. (2019). The protective role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in seizure and neuronal excitotoxicity. *Molecular Neurobiology*, 56(8), 5497–5506. URL: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1457-2>.
- Ishii, H., Shibuya, M., Leung, G. N. W., Yamashita, S., Yamada, M., Kushiro, A., Kasashima, Y., Okada, J., Kawasaki, K., & Kijima-Suda, I. (2021). Metabolic study of GW1516 in equine urine using liquid chromatography/electrospray ionization q-exactive high-resolution mass spectrometry for doping control. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 35(5). URL: <https://doi.org/10.1002/rcm.9028>.
- Kleiderman, E., Ravitsky, V., & Knoppers, B. M. (2019). The ‘serious’ factor in germline modification. *Journal of Medical Ethics*, 45(8), 508–513. URL: <https://doi.org/10.1136/medethics-2019-105436>.
- Kolliari-Turner, A., Lima, G., Hamilton, B., Pitsiladis, Y., & Guppy, F. M. (2021). Analysis of anti-doping rule violations that have impacted medal results at the Summer Olympic Games 1968–2012. *Sports Medicine*, 51(10), 2221–2229. URL: <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01463-4>.
- Korbecki, J., Bobiński, R., & Dutka, M. (2019). Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflammation Research*, 68(6), 443–458. URL: <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01231-1>.
- Kytikova, O. Y., Perelman, J. M., Novgorodtseva, T. P., Denisenko, Y. K., Kolosov, V. P., Antonyuk, M. V., & Gvozdenko, T. A. (2020). Peroxisome proliferator-activated receptors as a therapeutic target in asthma. *PPAR Research*, 2020, 1–18. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/8906968>.
- Lamas Bervejillo, M., & Ferreira, A. M. (2019). Understanding peroxisome proliferator-activated receptors: From the structure to the regulatory actions on metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 39–57. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6_3).
- Lea, R., & Niakan, K. (2019). Human germline genome editing. *Nature Cell Biology*, 21(12), 1479–1489. URL: <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0424-0>.
- Lin, Q., Huang, Z., Cai, G., Fan, X., Yan, X., Liu, Z., Zhao, Z., Li, J., Li, J., Shi, H., Kong, M., Zheng, M. H., Conklin, D. J., Epstein, P. N., Wintergerst, K. A., Mohammadi, M., Cai, L., Li, X., Li, Y., & Tan, Y. (2021). Activating adenosine monophosphate-activated protein kinase mediates fibroblast growth factor 1 protection from nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology*, 73(6), 2206–2222. URL: <https://doi.org/10.1002/hep.31568>.
- López, S., Meirelles, J., Rayol, V., Poralla, G., Woldmar, N., Fadel, B., Figueiredo, M., Costa Padilha, M. da, de Aquino Neto, F. R., Gualberto Pereira, H. M., & Pizzatti, L. (2020). Gene doping and genomic science in sports: Where are we? *Bioanalysis*, 12(11), 801–811. URL: <https://doi.org/10.4155/bio-2020-0093>.
- Ma, C.-C., Wang, Z.-L., Xu, T., He, Z.-Y., & Wei, Y.-Q. (2020). The approved gene therapy drugs worldwide: From 1998 to 2019. *Biotechnology Advances*, 40, 107502. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.107502>.
- Mirza, A. Z., Althagafi, I. I., & Shamshad, H. (2019). Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 502–513. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067>.
- Moon, H. Y., Javadi, S., Stremlau, M., Yoon, K. J., Becker, B., Kang, S.-U., Zhao, X., & van Praag, H. (2019). Conditioned media from aicar-treated skeletal muscle cells increases neuronal differentiation of adult neural progenitor cells. *Neuropharmacology*, 145, 123–130. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.041>.
- Moreno, P., Fexova, S., George, N., Manning, J. R., Miao, Z., Mohammed, S., Muñoz-Pomer, A., Fullgrabe, A., Bi, Y., Bush, N., Iqbal, H., Kumbham, U., Solovyev, A., Zhao, L., Prakash, A., García-Seisdedos, D., Kundu, D. J., Wang, S., Walzer, M., Papatheodorou, I. (2021). Expression atlas update: Gene and protein expression in multiple species. *Nucleic Acids Research*, 50(D1). URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1030>.
- Neupane, P., Bhujju, S., Thapa, N., & Bhattarai, H. K. (2019). ATP synthase: Structure, function and inhibition. *Biomolecular Concepts*, 10(1), 1–10. URL: <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0001>.
- Nieman, D. C. (2021). Current and novel reviews in sports nutrition. *Nutrients*, 13(8), 2549. URL: <https://doi.org/10.3390/nu13082549>.
- Plotkin, D. L., Roberts, M. D., Haun, C. T., & Schoenfeld, B. J. (2021). Muscle Fiber type transitions with exercise training: Shifting perspectives. *Sports*, 9(9), 127. URL: <https://doi.org/10.3390/sports9090127>.
- Read, D., Skinner, J., Lock, D., & Houlihan, B. (2020). Balancing mission creep, means, effectiveness and legitimacy at the World Anti-Doping Agency. *Performance Enhancement & Health*, 8(2-3), 100175. URL: <https://doi.org/10.1016/j.peh.2020.100175>.
- Saha, K., Sontheimer, E. J., Brooks, P. J., Dwinell, M. R., Gersbach, C. A., Liu, D. R., Murray, S. A., Tsai, S. Q., Wilson, R. C., Anderson, D. G., Asokan, A., Banfield, J. F., Bankiewicz, K. S., Bao, G., Bulte, J. W., Bursac, N., Campbell, J. M., Carlson, D. F., Chaikof, E. L., ... Zhou, J. (2021). The NIH Somatic Cell Genome editing program. *Nature*, 592(7853), 195–204. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03191-1>.
- Sahin, I., Eturi, A., De Souza, A., Pamarthy, S., Tavora, F., Giles, F. J., & Carneiro, B. A. (2019). Glycogen synthase kinase-3 beta inhibitors as novel cancer treatments and modulators of antitumor immune responses. *Cancer Biology & Therapy*, 20(8), 1047–1056. URL: <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1595283>.

- Schüttler, D., Clauss, S., Weckbach, L. T., & Brunner, S. (2019). Molecular mechanisms of cardiac remodeling and regeneration in physical exercise. *Cells*, 8(10), 1128. URL: <https://doi.org/10.3390/cells8101128>.
- Sekizkardes, H., Chung, S. T., Chacko, S., Haymond, M. W., Startzell, M., Walter, M., Walter, P. J., Lightbourne, M., & Brown, R. J. (2020). Free fatty acid processing diverges in human pathologic insulin resistance conditions. *J. of Clinical Investigation*, 130(7), 3592–3602. URL: <https://doi.org/10.1172/jci135431>.
- Simon, P., & Dettweiler, U. (2019). Current anti-doping crisis: The limits of medical evidence employing inductive statistical inference. *Sports Medicine*, 49(4), 497–500. URL: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01074-0>.
- Strosznajder, A. K., Wójtowicz, S., Jeżyna, M. J., Sun, G. Y., & Strosznajder, J. B. (2020). Recent insights on the role of PPAR- $\beta/\delta$  in neuroinflammation and neurodegeneration, and its potential target for therapy. *NeuroMolecular Medicine*, 23(1), 86–98. URL: <https://doi.org/10.1007/s12017-020-08629-9>.
- Su, L.-J., Zhang, J.-H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., & Peng, Z.-Y. (2019). Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–13. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>.
- Tripathi, N. K., & Shrivastava, A. (2019). Recent developments in bioprocessing of recombinant proteins: Expression hosts and process development. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7. URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00420>.
- Trommelen, J., Betz, M. W., & van Loon, L. J. (2019). The muscle protein synthetic response to meal ingestion following resistance-type exercise. *Sports Medicine*, 49(2), 185–197. URL: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01053-5>.
- Viglino, C., Foglia, B., & Montessuit, C. (2019). Chronic aicar treatment prevents metabolic changes in cardiomyocytes exposed to free fatty acids. *Pflügers Archiv – European J. of Physiology*, 471(9), 1219–1234. URL: <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02285-0>.
- Višnjić, D., Lalić, H., Dembitz, V., Tomić, B., & Smoljo, T. (2021). Aicar, a widely used AMPK activator with important AMPK-independent effects: A systematic review. *Cells*, 10(5), 1095. URL: <https://doi.org/10.3390/cells10051095>.
- Wagner, N., & Wagner, K.-D. (2020). PPAR beta/delta and the hallmarks of cancer. *Cells*, 9(5), 1133. URL: <https://doi.org/10.3390/cells9051133>.
- Wang, Y., Nakajima, T., Gonzalez, F. J., & Tanaka, N. (2020). PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice. *International J. of Molecular Sci.*, 21(6), 2061. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21062061>.
- Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 3611–3616. URL: <https://doi.org/10.2147/dmso.s.275898>.
- Yue, J., & López, J. M. (2020). Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. *International J. of Molecular Sci.*, 21(7), 2346. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21072346>.

Надійшла до редакції 20.10.2022  
Прийнята до друку 29.11.2022

**Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**

**Внесок авторів:**

**Горчакова Н.О.** – розробка концепції роботи, редагування статті;

**Беленічев І.Ф.** – концепція роботи, дизайн роботи, редагування статті;

**Гнатюк В.В.** – аналіз та узагальнення даних про фармакологічну модуляцію генної активності;

**Олійник С.А.** – розробка концепції роботи, узагальнення матеріалів з генетичної модифікації у спорті;

**Кучковський О.М.** – аналіз матеріалів з біоетичних аспектів генетичного допінгу, редагування статті;

**Мошківська Ю.В.** – написання розділу з біоетики генетичного допінгу та антидопінгової програми ВАДА;

**Дорошенко Е.Ю.** – написання розділів з генетичної модифікації у спорті, негативного впливу на організм спортсмена.

**Електронна адреса для листування з авторами:** [gorchakovan1941@gmail.com](mailto:gorchakovan1941@gmail.com)