



MEDICAL

ПРОГРАМА ЗА ЕДУКАЦИЈА НА ФУДБАЛСКИ ДОКТОРИ НА УЕФА -
РАБОТИЛНИЦА 3

Анти-допинг: Експозом на спортистите и стапици кои
треба да се избегнуваат
Марио Тевис

Анти-допинг: Експозом на спортистите и стапици кои треба да се избегнуваат

Автор: Марио Тевис

Вовед

Напредокот во аналитичките постапки за спортско тестирање за дроги е пожелен и неопходен со цел тестовите за утврдување присуство на дрога да обезбедат најдобра можна услуга за чисти спортисти и анти-допинг организации. Подобрувањето на чувствителноста на анализите нуди средство за унапредување на можностите за откривање присуство на дрога, што е од суштинска важност со оглед на временските периоди кои вообичаено минуваат помеѓу рутинските допинг контроли. Почувствителна анализа води до подобра ретроспективност на таа анализа, како што се покажа, на пример, на повторното тестирање примероци собрани на Олимписки игри во Лондон во 2012 година.

Способноста да се детектираат минимални количини забранети супстанции на „крајот“ на сценариото за допинг што се случило денови, недели или месеци претходно, сепак, создаде и ситуација кога контаминацијата, ненамерната изложеност или неочекуваното присуство на остатоци од дрога може да доведат до неповолни аналитички наоди (ААФ) при допинг контролите (Thevis, Kuuranne, Fedoruk & Geyer, 2021; Thevis, Görgens et al., 2022). Сè почести се примери на ненамерна изложеност на дрога и остатоци од дрога, како што покажуваат еколошките истражувања, но и истражувањата на експозомот на спортистите. Во пресрет на оваа „нова нормала“, вниманието, поддршката, будноста, соработката и научните податоци се од суштинско значење за да се продолжи со ослободување на чистите спортисти од обвиненијата за злоупотреба на дрога, истовремено одржувајќи го капацитетот за фаќање и санкционирање корисници на допинг.

Експозом на спортистите

Терминот „експозом“ за првпат беше воведен во 2005 година, и се однесува на доживотната изложеност на една личност на различни фактори на животната средина (Wild, 2005). Ваквите фактори опфаќаат дрога, хемикалии, биолошки агенси и физички стресни фактори, но и реакцијата на поединецот на нив. Целта на експозомот е да ги следи и разбере ваквите податоци за изложеност наспроти реакција со посебно внимание на внатрешните хемиски процеси, со карактеризирање на дрогите и хемикалиите кои се добиени од животната средина и нивните метаболички производи во човечкото тело.

Со време, значењето на експозомот се зголеми во различни дисциплини. Тој игра клучна улога во акутните и долгорочни токсиколошки процени, медицинските процени и патолошките студии, и ова од неодамна стана многу важно во полето на тестирањето за допинг кај спортистите (Thevis, Kuuranne, Fedoruk & Geyer, 2021; Thevis, Görgens et al., 2022). Елитните спортисти подлежат на ригорозни тестови на крв и урина, со силен акцент на откривање дури и најмали траги на одредени супстанции и хемикалии и идентификување збунувачки фактори. Анти-допинг правилата се строго применливи, и секој наод на остатоци од дрога може да доведе до санкции.

Со оглед на сложената природа на човечкиот експозом и ситуацијата на елитните спортисти во програмите за анти-допинг, од суштинско значење е да им помогнеме на органите во управувањето со резултатите и правењето разлика помеѓу (i) ненамерна изложеност на забранети супстанции и (ii) намерна употреба за подобрување на перформансите. Истражувањата, податоците и ефективните стратегии се клучни во надминување на овој предизвик.

Програма за едукација на фудбалски доктори на УЕФА - Работилница 3

Експозомот на спортистот – особено на забранети супстанции - може да се категоризира на различни начини. Неодамна предложената структура (Thevis, Kuuranne, Fedoruk & Geyer, 2021) опфаќа четири сценарија кои потенцијално водат до ненамерна употреба: (i) забранетите супстанции се природно присутни во контаминирана храна; (ii) додатоците во исхраната се контаминирани или шпекулирани; (iii) легитимни дроги се претвораат во забранети супстанции преку метаболички процеси или се контаминираат во допир со такви супстанции; и (iv) супстанции кои се пренесуваат преку интимен контакт. Подолу се дадени примери од секоја категорија.

Храна која содржи забранети супстанции

Природната содржина/формула (алкалоиди добиени од растително потекло како што се кокаин, ефедрин и морфин; бета-2 агонисти од растително потекло како што е хигенамин; стероиди од животинско потекло како што се нандролон и андростерон; анаболични агенси од растително/микотоксинско потекло како што е зеранол)

Супстанции за унапредување на растот (во земјоделството) како што се кленбутерол, болденон, тренболон, рактопамин и зилпатерол; анксиолитици како што е мелдониум

Додатоци во исхраната

- Контаминација/шпекулации (најчесто стимуланси, диуретици и анаболични агенси)

Метаболити на супстанции

- Прогуанил - хлоразанил
- Ломеризин - триметазидин

Контаминација на лекарства

- Диуретици

Интимен пренос

- Плунка, кожа и семенска течност

Студии на случаи/примери

Како што укажува овој дел (со конкретни примери), ненамерната изложеност на забранети супстанции е можна во посебни – иако исклучително ретки – околности, како што е ненамерното формирање допинг агенси.

Хлоразанил

Хлоразанил е диуретик чија злоупотреба во спортот е забранета и кога има и кога нема натпреварувања (WADA, 2022). Овој дериват на триазин може да се користи не само за брзо да ја намали телесната тежина на спортистите кои се натпреваруваат во дисциплини со тежински категории (на пр., бокс), туку и за маскирање на присуството на други супстанции за подобрување на перформансите при допинг контрола на примероци од урина (Thevis, Geyer, Thomas et al., 2015). Хлоразанил е развиен уште во 1950-тите години и диуретиците генерално често се откриваат во примероци земени за допинг контрола. Откако нивната употреба во спортот беше забранета во 1988 година, до 2014 година не беа пријавени никакви супстанции со хлоразанил. Сепак, застарената терапевтска супстанција беше откриена во ниски нивоа на ng/ml во примероците од

урина на двајца спортисти. И двајцата негирале намерно користење на диуретикот, но изјавиле дека за медицински цели користеле лек против маларија Маларон, кој содржи активни состојки прогуанил хидрохлорид (100 mg) и атоваквон (250 mg). Во тоа време, научната литература не била во можност да утврди директна метаболичка врска помеѓу тие лекови. Сепак, хлоразанил и прогуанил имаат структурни сличности. Кај луѓето, прогуанил се метаболира во 4-хлорофенил бигванид (меѓу другото), кој може хемиски да се претвори во хлоразанил ако се присутни одредени реактанти.

Со цел да се потврди дека лекот против маларија навистина бил изворот на откриениот хлоразанил, беа спроведени сеопфатни последователни студии. Биле собрани формулации на лекови кои содржат прогуанил и примероци од урина по примање на Маларон и истите биле анализирани со помош на течна хроматографија со тандем масена спектрометрија со висока резолуција (LC-HRMS/MS). Иако во оригиналниот фармацевтски производ не бил откриен хлоразанил (со исклучок на контаминација), неколку примероци од урина собрани од корисници на Маларон содржеле ниски нивоа во ng/ml од диуретикот.

Следствено, можното формирање на хлоразанил од прогуанил или неговиот метаболит 4-хлорофенил бигванид - или како метаболит или хемиски артефакт - беше оценето со инкубирање на прогуанил со микростоми на човечки црн дроб и референтен стандарден раствор од 4-хлорофенил бигванид со различни реагенси кои природно може да се појават во урината под одредени диететски, еколошки, професионални или здравствени услови (како што се формалдехид, мравја киселина и метил формат).

Овие експерименти покажаа дека хлоразанил не е директен метаболит на прогуанил, но може да се формира по вештачки пат во урината од неговиот метаболит 4-хлорофенил бигванид, особено кога се зголемени уринарните нивоа на формалдехид, мравја киселина или поврзани естри (на пример, во случај на суплементи со креатин). Следствено, овие спортисти не беа санкционирани. Лекарствата кои го содржат овој диуретик треба внимателно да се користат бидејќи тие не мора да укажуваат на намерно прекршување на анти-допинг правилата и потенцијално може да настанат по пат на вештачко уринарно формирање во контекст на маларична хемопрофилактика.

Хидрохлоротиазид

Иако хлоразанил се смета за застарен терапевтски агенс (Thevis, Geyer, Thomas et al., 2015), хидрохлоротиазид е сè уште широко користен диуретик за третман на хипертензија (Helmlin et al., 2016). Исто така, тој често се злоупотребува за допинг од одредени спортисти, евидентно од 70-те неповолни аналитички наоди пријавени во 2021 година (WADA, 2023). Сепак, недозволената супстанција со ниска уринарна концентрација на хидрохлоротиазид (околу 5 ng/ml) откриена кај еден швајцарски спортист во декември 2014 година, поттикна сеопфатно дополнително истражување (Helmlin et al., 2016), бидејќи тој негирал намерна употреба на диуретикот, но призна дека редовно земал нестероиден антиинфламаторен лек (НСАИЛ) ибупрофен, во вид на обложена таблета пред натпреварот за кој бил земен соодветниот примерок од урина. Анализата на (i) другите таблети предадени од спортистот и (ii) задржаниот примерок предаден од производителот покажале присуство на хидрохлоротиазид при масена фракција во опсег од 3-6 ppm во обвивката на таблетата, во апсолутна приближна количина од 2 µg по таблета.

Иако таквите нечистотиии очигледно се должат на границата на добра производна практика (ДПП) од 10 ppm за севкупно дозволено ниво во фармацевтски производи, во спортот ова може потенцијално да доведе до присуство на недозволените супстанции, бидејќи лабораториите за контрола на допинг користат високо чувствителни аналитички процедури за тестовите што ги спроведуваат кај спортистите. Имајќи го тоа на ум, беа спроведени две контролирани студии со употреба на еднократни и повеќекратни дози плацебо таблети обложени со 2,5 µg

Програма за едукација на фудбалски доктори на УЕФА - Работилница 3

хидрохлоротиазид, по што беа анализирани примероци од урина со помош на LC-HRMS/MS. Во примероците од урина по земањето на таблетата е пронајдена содржина на диуретик во концентрации од 1-16 ng/ml, што јасно укажува на ненамерно консумирање дрога од спортистите преку контаминирани НСАИЛ таблети. Следствено, спортистот не бил санкциониран.

Две години подоцна, откриено е дека примерокот од урина земен од друг спортист содржи хидрохлоротиазид во ниски концентрации од приближно 8 и 13 ng/ml (Favretto et al, 2019). Спортистот негирал намерно земање на диуретикот, но призна дека користел нестероиден аналгетик и четири различни додатоци во исхраната подготвени во аптека. Во прилог на неговата изјава, тој предал примерок од додатоците за LC-MS/MS анализа (отворени оригинални производи, и идентични запечатени производи) како и детален распоред на дозирање. Различни концентрации на хидрохлоротиазид биле откриени во три од четирите производи, веројатно поради ненамерна вкрстена контаминација за време на производството и/или пакувањето. Подоцна, спроведена е студија со цел да се утврди дали внесувањето на овие додатоци по распоредот на дозирање што го приложил спортистот може да доведе до уринарните нивоа добиени за неговите примероци за допинг контрола. Добиените примероци од урина по употребата на додатоците содржеле диуретик во високо променливи концентрации помеѓу 5 и 230 mg/ml, што ги поддржува тврдењата за ненамерен допинг поради контаминација на додатоците во исхраната.

Подоцна, во фармацевтски производи се пронајдени и други диуретици (Eichner et al., 2021), при што на крај е воведена минимална граница за пријавување од 20 ng/ml за хидрохлоротиазид и пет други диуретици што потенцијално би можеле да се присутни во фармацевтски производи по пат на контаминација, со цел да се заштитат спортистите од санкционирање за ненамерен допинг и да се олесни управувањето со резултатите од страна на органите за анти-допинг (WADA, 2021e).

Дорзоламид

Друг диуретик пронајден во неодамнешен случај на ненамерен допинг е инхибиторот на јаглородна анхидраза дорзоламид, кој рутински се користи за третман на глауком (Martens-Lobenhoffer & Banditt, 2002; Kintz et al., 2022). Според списокот на забранети супстанции на WADA, ваквата локална офталмолошка примена е - исклучително - дозволена во спортот доколку се докаже медицинската потреба (WADA, 2022). Во ноември 2020 година, еден поранешен освојувач на златен олимписки медал од Франција дал примерок од урина надвор од сезоната на натпреварување во која е откриен дорзоламид во концентрации од 2,2 ng/ml (примерок А) и 1,6 ng/ml (примерок Б) (Kintz et al., 2022). Спортистот негирал користење на диуретикот и некакви - потенцијално контаминирани - додатоци во исхраната. Сепак, тој бил сериозно повреден во автомобилска несреќа шест месеци пред анализата и примил две трансфузии на црвени крвни зрнца од 500 ml за третман на анемија. Медицинската документација покажала дека еден од крводарителите пријавил употреба на дорзоламид за третман на глауком, при што анализата на соодветниот примерок од плазмата кој ѝ бил достапен на француската Агенција за дарување крв EFS го потврдила присуство на лекот во концентрација од 4,3 ng/ml.

При циркулација, дорзоламид главно се врзува за еритроцитниот ензим јаглородна анхидраза II, што води до бавна елиминација и прекумерен биолошки полуживот од четири месеци (Martens-Lobenhoffer & Banditt, 2002). Со оглед на нивото на акумулација во црвените крвни зрнца, може да се претпостави дека на спортистот му биле дадени 1,5 mg диуретик преку трансфузија на крв. Во следниот примерок од урина земен и анализиран шест месеци подоцна, дорзоламид и понатаму бил присутен во концентрација од 0,5 ng/ml (Kintz et al., 2022). Оттука, француската анти-допинг организација заклучила дека контаминираниот концентрат од црвени крвни зрнца довел до ненамерно кршење на анти-допинг правилата и спортистот не бил санкциониран. Сепак, откриената недозволена супстанција и последователните истраги го спречиле спортистот да

учествува на Олимпијадата во Токио во 2021 година. Потребно е дополнително појаснување за да се утврди кој би сносел одговорност во ваквите ситуации.

Мелдониум

Мелдониум е а метаболички модулатор со анти-исхемични својства чија употреба во спортот е забранета во и вон натпреварувачките сезони од 2016 година (WADA, 2022; Görgens, Guddat et al., 2015; WADA, 2016). Поради неговото таложење во црвените крвни зрнца и продолжената уринарна екскреција (Tretzel et al., 2016) WADA наложува граница за пријавување од 100 ng/ml за полесно управување со резултатите и спречување ненамерно прекршување на анти-допинг правилата (WADA, 2021c). Потенцијален извор на контаминација е ветеринарниот лек Емидонол (кој се дава на крави и кокошки поради неговиот антихипоксичен и слаб седативен ефект) (Temerdashev, Azaryan & Dmitrieva, 2020; Temerdashev, Azaryan, Dmitrieva & Gashimova, 2023). Бидејќи Емидонол брзо се метаболизира во мелдониум *ин vivo*, Темердашев и сор. (2020) ги измериле нивоата на мелдониум во млеко, пилешко месо и пилешки црн дроб случајно купени на земјоделски пазар.

Во еден примерок од сирово млеко биле откриени просечни нивоа на мелдониум од 650 ng/ml, а процесот на пастеризација дал намалени концентрации од околу 343ng/ml во млекото. Спротивно на тоа, анализата на пилешко месо и црн дроб купени од продавач дала средни нивоа на мелдониум од 230 ng/g и 920 ng/g соодветно. Воследователна студија (Temerdashev et al., 2023), авторите ја истражиле екскрецијата на мелдониум во кравјото млеко при третман со Емидонол, како и концентрацијата на лекот во различни месни производи добиени од третирани животни (говедско, пилешко и зајачко) веднаш по колењето.

Дополнително, анализиран бил уште еден збир примероци од млеко и месо купени на пазар. За време на примањето на лекот, во млекото биле забележани просечни максимални нивоа од околу 650 ng/ml, што ги потврдува податоците добиени во првата студија (Temerdashev et al., 2020). Сирењето направено од ова млеко содржело значително помали концентрации од околу 57 ng/g. Анализата на месо добиено од животни третирани со Емидонол содржело мелдониум на ниво помеѓу 522 ng/g (говедска плешка) и 1.972 ng/g (пилешки гради), додека 9 од 74 примероци од пазарот го содржеле лекот (во концентрации до 650 ng/ml во млекото и 1.100 ng/g во пилешкото месо).

Бидејќи ова покажува дека консумацијата на контаминирано млеко или месо потенцијално може да доведе до присуство на забранети супстанции, била спроведена пилот студија на здрави волонтери кои пиеле млеко појачано со мелдониум во концентрација од 500 ng/ml, во еднократна (1 x 100 ml) или повеќекратни дози (1 x 100 ml на ден пет последователни дена) (Guddat, Görgens et al., 2021). Примероците од урина по администрацијата биле анализирани со течна хроматографија со хидрофилна интеракција (HILIC)-HRMS и се утврдило дека содржат мелдониум при максимални концентрации од 7,5ng/ml за еднократна доза и 18,6ng/ml за повеќекратни дози. Иако не е надминато нивото на пријавување на WADA од 100 ng/ml, консумирањето поголема количина млеко во подолг период би можело да биде потенцијална причина за ненамерно прекршување на анти-допинг правилата и надминување на прагот утврден од WADA. Затоа, овој аспект треба да се има на ум кога се управува со резултатите од анализите.

Нандролон

Поради влијанието врз мускулната маса и функција, употребата на анаболни андрогени стероиди е засекогаш забранета во спортот (WADA, 2022). Секој година, голем број случаи на забранети супстанции се резултат на дериватот на тестостерон 19-нортестостерон, познат и како нандролон (WADA, 2023). Отривањето се врши со масена спектрометриска идентификација на главниот уринарен метаболит 19-норандростерон (19-НА), кој може и природно да се најде во човечката

урина поради ендогена деметилација или *in situ* микробна деградација на андрогенот андростерон (Ayotte, 2006; WADA, 2021b). Понатаму, повисоки концентрации во урината се јавуваат за време на бременоста. Следствено, масената спектрометрија за сооднос на изотопот (IRMS) се користи рутински во лабораториите за анти-допинг за да се потврди егзогеното потекло на 19-НА откриено при допинг контрола на примероци од урина врз основа на различни $\delta^{13}\text{C}$ вредности во однос на ендогените референтни соединенија (WADA, 2021b).

Покрај внесувањето контаминирани додатоци во исхраната (Ayotte, 2006), консумирањето внатрешни органи и месо од некастрирана дива свиња може да доведе до зголемени уринарни нивоа на 19-НА, како и нетипични $\delta^{13}\text{C}$ вредности, поради разликата помеѓу начинот на исхрана на тие животни и луѓето (Le Bizet et al., 2000; Hülsemann, Gougoulidis et al., 2018; Hülsemann, Fußhöller et al., 2020). Две студии спроведени од Хулсеман и сор. во 2018 и 2020 година покажаа дека јаглеродниот изотопски состав на стероидите од дива свиња драстично варира во текот на годината во зависност од достапните извори на храна (C4 растенија како пченката во лето наспроти C3 растенија како што се желадите во зима) (Hülsemann, Gougoulidis et al., 2018; Hülsemann, Fußhöller et al., 2020).

Следствено, јадењето внатрешни органи и месо од дива свиња претставува непредвидлив ризик за спортистите, согласно атипичните резултати од IRMS добиени во 2016 година кај спортист кој јадел месо од дива свиња непосредно пред допинг контролата (Hülsemann, Gougoulidis et al., 2018). Уште неколку спортисти оттогаш потврдиле дека нивните зголемени нивоа за 19-НА биле резултат на јадење месо од некастрирана дива свиња (CAS, 2021; Smith, 2017); сепак, повеќето од нив не можеле убедливо да докажат дека откриеното ниво на 19-НА е резултат на ненамерен допинг наместо на користење нандролон или негов прохормони, и затоа биле суспендирани во различни временски периоди. Овие случаи покажуваат дека месото од дива свиња е потенцијал извор на ненамерно прекршување на анти-допинг правилата поради нандролон и ова треба да се земе предвид и од (i) спортистите кои редовно јадат месо од дива свиња и (ii) од органите за управување со резултати. Техничкиот документ на WADA за пријавување откриени нивоа на нандролон (WADA, 2021b) препорачува вршење фармакокинетски студии доколку постои сомнеж за контаминација.

Кленбутерол

Кленбутерол е бета-2 агонист кој е клинички одобрен како бронходилататор и токолитичен препарат кој се карактеризира со значајни анаболични и липолитички ефекти (Jessen et al., 2020). Следствено, се смета за нестероиден анаболичен агенс во списокот на забранети супстанции на WADA и е забранет во спортот, во и вон натпреварувачките сезони (WADA, 2022). Сепак, кленбутеролот не се користи само како средство за подобрување на перформансите во спортот; тој го унапредува растот и во сточарското производство. Може да доведе до тешко труење на потрошувачите на месо и затоа е нелегален во повеќето земји (Brambilla et al., 2000; Estrada-Montoya et al., 2008). Сепак, во неколку земји како Мексико и Кина често се наоѓаат докази за постојана злоупотреба (Estrada-Montoya et al., 2008; Guddat, Fußhöller et al., 2012; Thevis, Geyer, Geyer et al., 2013). На пример, примероци од урина биле собрани од 28 доброволци кои се вратиле од Кина, при што 22 од тие примероци (79%) содржеле кленбутерол (Guddat, Fußhöller et al., 2012). Покрај здравствените ризици поврзани со јадењето контаминирано месо, ова може да доведе и до прекршување на анти-допинг правилата во спортот.

Кога пет неповолни наоди на кленбутерол биле откриени кај мексиканските фудбалери во 2011 година (Bhandari & Arce, 2011), ФИФА одлучила да спроведе сеопфатна студија за време на Светскиот Куп ФИФА У-17, на кој Мексико бил домаќин подоцна истата година. Собрани биле вкупно 208 примероци за редовна допинг контрола и 47 примероци од месо од седум различни градови и истите биле тестирани за присуство на кленбутерол LC-MS/MS (Thevis, Geyer, Geyer et al.,

2013). И покрај официјалното предупредување пред првенството (NADA, 2011), 109 примероци од урина (52%) биле позитивни на кленбутерол. Кленбутерол бил откриен и кај 14 примероци од месо (30%), што јасно укажува дека консумирањето контаминирано месо предизвикало голем број неповолни наоди со анаболичен агенс, и затоа на овие спортисти не им биле изречени санкции. Истото важи и за петмината Мексикански фудбалери во чии примероци бил најден кленбутерол (CBC, 2011).

Со цел правично управување со резултатите кога станува збор за кленбутерол, WADA вовеле минимално ниво на пријавување од 5ng/ml во 2019 година (WADA, 2021c; WADA, 2021d): а концентрациите во урината кои го надминуваат тоа ниво се пријавуваат како неповолен наод, додека пониските нивоа автоматски водат до понатамошни испитувања доколку јадењето контаминирано месо што потенцијално го предизвикало нетипичниот наод. Понатаму, предложени се различни научни пристапи (како што е анализа на енантиомерниот состав на уринарниот кленбутерол и тестирање на косата) со цел да се направи разлика помеѓу допинг и ненамерно внесување на супстанцијата (Thevis, Thomas et al., 2013; Parr et al. 2017; Krumbholz et al., 2014).

Остарин

Остарин (исто така познат како S-22/Enobosarm/GTx-024) е нестероиден анаболичен агенс кој припаѓа на групата селективни модулатори на андрогени рецептори (SARMs), која се карактеризира со значително намалени андрогени несакани ефекти, орална биорасположивост, и висока селективност на ткивото (Chen et al., 2005). Остарин е сè уште воклинички развој за третман на различни болести поврзани со трошење на мускулното ткиво и остеопороза (<https://clinicaltrials.gov/>), но во спортот неговата употреба е целосно забранета (WADA, 2022), иако секоја година се пријавуваат бројни неповолни наоди (26 во 2021 година, на пример (WADA, 2023)).

Дури и без клиничко одобрение, лекот е лесно достапен за спортистите на црниот пазар (Van Wagoner, 2017). Уште во 2017 година, Американската анти-допинг агенција (USADA) предупреди дека спортистите се под ризик од ненамерно прекршување на анти-допинг правилата поради користење остарин, бидејќи откриено е дека многу додатоци во исхраната се контаминирани со тој анаболичен агенс; освен тоа, се додавал намерно - и незаконски - без соодветно означување (USADA, 2017a). Сепак, неколку американски спортисти и понатаму беа позитивни на остарин во годините што следеа поради употребата на контаминирани/шпекулирани додатоци во исхраната (USADA, 2017b; USADA, 2018; USADA, 2019a; USADA, 2019b; USADA, 2023). Бидејќи анти-допинг лабораторијата на САД во Солт Лејк Сити успеа да го потврди присуството на остарин во конкретните производи (на чиишто етикети не биле наведени SARM), беа изречени намалени санкции, а додатоците беа додадени на списокот на додатоци со висок ризик на УСАДА.

Овие случаи укажуваат не само на значајни ризици поврзани со користењето неodobрени/непроверени додатоци во спортот (Walpurgis et al., 2020), туку и на потребата од комплементарни аналитички податоци на уринарните концентрации, откривање времиња и шеми на метаболитите за микродозирање остарин до поддршка во управувањето со неповолните наоди кои потенцијално се предизвикани од внесување контаминирани додатоци во исхраната. За таа цел, германската анти-допинг лабораторија во Келн спроведе сеопфатна студија за елиминација која покажа дека дури и еднократна микродоза на остарин од 1 µg може да се открие во урината до девет дена по консумирањето (Walpurgis et al., 2020).

C-23

Друг SARM поврзан со случаи на ненамерен допинг е C-23. Овој лек кој сè уште се истражува се развива како потенцијална машка контрацепција, додека на црниот пазар се рекламира како еден од најмоќните SARM (Ameline et al., 2022). Првиот неповолен наод на C-23 е пријавен во 2019

година и бројот на позитивни тестови постојано се зголемува. Неколку крвачи на тегови од Казахстан неодамна го прекршија анти-допинг правилото во овој поглед (Oliver, 2023; ITA, 2023). Како и кај остаринот, голем број случаи на ненамерен допинг со С-23 се должат на контаминирани/шпекулирани додатоци во исхраната. Во 2019 година, еден спортист во боречки вештини од САД бил позитивен и на остарин и на С-23 откако користел несертифициран додаток на чија етикета не биле наведени сите забранети супстанции и се открило дека содржи ниски нивоа на двата SARM (Програма за анти-допинг на УСАДА-УФЦ, 2020 година). Бил суспендиран три месеци. Во февруари 2022 година, на британскиот машки штафетен тим на 4 x 100 метри му беше одземен сребрениот олимписки медал од Токио 2020 година бидејќи еден од спринтерите бил позитивен на С-23 и остарин (Ingle, 2022b). И тој се жалел на контаминиран додаток во исхраната и бил суспендиран 22 месеци (Ingle, 2022a). Овие примери даваат дополнителни податоци дека однесувањето на елиминацијата и метаболизмот на микродозирани С-23 и други SARM би им биле од огромна важност на органите за анти-допинг со цел правично управување со резултатите.

Триметазидин

Лекот против срцева исхемија триметазидин нашироко се користи за третман на ангина пекторис (Okano et al., 2016), но тој се наоѓа и на списокот на забранети супстанции на WADA како метаболички модулатор и е забранет (WADA, 2022). Во 2015 година, еден јапонски атлетичар добил позитивен тест за триметазидин, којшто на формуларот за допинг контрола пријавил медицинска употреба на лекот за мигрена Мигсис (Okano et al., 2016). Активната состојка во Мигсис е агенсот ломеризин кој го блокира каналот на калциум, а чија употреба е забранета во спортот. Бидејќи Авата и сор. веќе го идентификувале триметазидин како човечки метаболит на ломеризин (Awata et al., 1994), Јапонската антидопинг лабораторија го анализирала примерокот на спортистот вон натпреварувачката сезона за присуство на ломеризин и други специфични метаболити со помош на LC-MS/MS (Okano et al., 2016). Освен тоа, шемата на метаболитот ин виво била споредена со податоците добиени од експериментите на метаболизмот ин витро. Додека формирањето на триметазидин не можело да се забележи во ин витро анализата, што покажува дека и другите ткива покрај црниот дроб се вклучени во метаболичката конверзија на лекот, ломеризин и други специфични метаболити како Н-деалкилиран дериват М6 биле откриени во примерокот од урина на спортистот. Следствено, спортистот не бил санкциониран, а техничките упатства за анализа и пријавување наоди на триметазидин беа објавени од страна на WADA во 2018 година. На лабораториите за анти-допинг им беше соопштено дека доколку примероците се позитивни на метаболичкиот модулатор триметазидин, тие треба внимателно да се тестираат и за присуство на ломеризин и неговиот главен метаболит, М6 (WADA, 2018). Се истражува и прашањето дали контаминацијата може да е причина за позитивен тест на триметазидин.

Во поглед на горенаведената терапевтска употреба на лекот, аргументите презентирани во еден случај од февруари 2022 година наложија преоѓање од научно истражување во комплементарни тестирања. Во тој случај, во урината на спортистот биле пронајдени 2 ng/ml од супстанцијата после наводно пиење вода од иста чаша со лице кое користело триметазидин за медицински цели (CAS, 2022). Во такво ретко сценарио на контаминација, потребни се комплементарни аналитички податоци кои суштински би го поддржале донесувањето одлуки и управувањето. За таа цел, Гергенс, Гејер и сор. (2023) спровеле студија за пилот администрација на микро доза од лекот и ги анализирале оралните течности и примероци од косата на група редовни корисници на триметазидин за да соберат точни информации за таложењето и елиминацијата на лекот.

Програма за едукација на фудбалски доктори на УЕФА - Работилница 3

Како може да помогнат спортистите, нивната придружба, лабораториите и раководството?

Со цел да се заштитат чистите спортисти, неопходно е правично управување со резултатите за да им се олесни целокупниот процес на органите за анти-допинг. Пожелно е спортистите, нивната придружба и лабораториите за анти-допинг предвид да ги земат следниве мерки:

Сеопфатна документација - особено за додатоци во исхраната и користење лекаства

Во случаи на ненамерен допинг, сеопфатната документација за употреба на додатоци и лекови, како и редовните навики на јадење/пиење (и секакви невообичаени појави) може да се од голема корист при идентификувањето на изворите на неповолни наоди. Покрај тоа, таквите информации може да помогнат кога се дискутира за веродостојноста на контаминацијата.

Истражување на нивото на апсорпција, метаболизмот и елиминацијата на лековите

Целосното разбирање на апсорпцијата, метаболизмот и елиминацијата на лекот е од огромна важност при толкувањето неповолни наоди - особено кога се дискутираат докажани сценарија на контаминација кај додатоци и протоколи за администрирање додатоци. Следствено, голем дел од истражувањата што ги спроведуваат лабораториите за анти-допинг во поглед на изложеноста опфаќаат елиминација на микро дози при што се собираат податоци за метаболичните профили, времето на откривање и уринарните концентрации на допинг препаратите со различни шеми за администрација. Таквите податоци може, на пример, да се користат за процена на веродостојноста на сценариото на контаминација врз основа на концентрацијата на лекот и метаболитите присутни во примерокот на спортистот, количината на лекот која се верува дека ја содржел користениот додаток, и распоредот на дозирање обезбеден од спортистот. Досега, такви студии се спроведени за SARM како што е остарин (Walpurgis et al. 2020), LGD-4033 (Wagener, Guddat et al., 2022) и RAD140 (Wagener, Euler et al. al., 2022), како и хормоналниот и метаболички модулатор кломифен (Euler et al, 2022). Понатаму, направени се неколку истражувања за конкретни сценарија кои вклучуваат храна контаминирана со допинг агенси (како што се јајца и месо од кокошки третирани со кломифен (Euler et al, 2022) и супстанции кои ги подобруваат перформансите, а се појавуваат по природен пат, како што е бета-2 агонистот хигенамин во овошјето анона (Rubio et al., 2023).

Примероци за комплементарна допинг контрола и почести тестирања

Бидејќи истражувањата за контаминација и пренос на лекови не се исцрпувачки, потребен е холистички пристап и програми за поголема заштита, транспарентност и одвраќање од користењето допинг. Клучен аспект е достапноста на дополнителни аналитички податоци, идеално добиени од примероци собрани кратко пред и по позитивниот примерок, бидејќи тоа би можело да го потврди или отфрли ненамерното сценарио за допинг (Thevis, Kuuranne, Thomas & Geyer, 2021). Со оглед на високиот логистички напор и трошок за тестирањето вон натпреварувачките сезони, како и ограничените аналитички капацитети на лабораториите за анти-допинг, повеќето спортисти за жал се тестираат поретко отколку што е пожелно. Имајќи го тоа на ум, во 2021 година се предложи проактивно земање примероци од сушена крвна плазма (DBS) за последователни испитувања на неповолните наоди (Thevis, Kuuranne, Thomas & Geyer, 2021). Неодамна одобрен од WADA за спортско тестирање на дрога (WADA, 2021a), DBS е алтернативен пристап со неколку клучни придобивки, како што е едноставно, минимално инвазивно собирање примероци кое воедно е евтино и лесно за транспорт и складирање (Thevis, Walpurgis et al., 2023). Примероците од DBS може да се собираат од секој спортист на редовна основа (на секои два недели, на пример) и да се користат или (i) исклучиво за добивање придружни аналитички податоци во случај на

Програма за едукација на фудбалски доктори на УЕФА - Работилница 3

позитивен наод или (ii) за општо континуирано следење на изложеноста на спортистот (Thevis, Kuuranne, Thomas & Geyer, 2021).

Заклучок

Управувањето со резултатите во спортското тестирање недозволените супстанции сè повеќе се комплицира со подобрената аналитичката чувствителност на лабораториите за анти-допинг во поглед на податоците, како и зголемената сложеност на изложеноста на спортистите. Со цел да се заштитат спортистите од последиците од ненамерен допинг, се спроведуваат различни мерки (како што е воведување прагови/граница за пријавување одредени допинг агенци) од органите за анти-допинг. Сепак, како што е јасно опишано погоре, различните случаи на ненамерен допинг покажуваат дека се потребни понатамошни податоци и стратегии за во иднина да се обезбедат чисти натпреварувања и правични допинг контроли и управување со резултатите. Како резултат на тоа, континуираното подобрување на аналитички методи и продлабочувањето на знаењето за метаболизмот и елиминацијата на лековите ќе бидат клучни компоненти на превентивните истражувања на допингот.

Литература

- Ameline, A., Gheddar, L., Raul, J. S., & Kintz, P. (2022). In vitro characterization of S-23 metabolites produced by human liver microsomes, and subsequent application to urine after a controlled oral administration. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 212, 114660. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114660>
- Awata, N., Kawashima, T., & Sakai, T. (1994). Metabolism of lomerizine hydrochloride in humans. *Japanese Pharmacology & Therapeutics* 22, 173–183.
- Ayotte, C. (2006). Significance of 19-norandrosterone in athletes' urine samples. *British Journal of Sports Medicine* 40 Suppl 1(Suppl 1), i25–9. <https://doi.org/10.1136/bjism.2006.028027>
- Bhandari, A., & Arce, L. (2011). *Five Mexico stars banned after failing drugs test*. CNN. Достапно на: <http://edition.cnn.com/2011/SPORT/06/10/mexico.doping/index.html>
- Brambilla, G., Cenci, T., Franconi, F., Galarini, R., Macrì, A., Rondoni, F., Strozzi, M., & Loizzo, A. (2000). Clinical and pharmacological profile in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy. *Toxicology Letters* 114(1-3), 47–53. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(99\)00270-2](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(99)00270-2)
- CBC. (2011). *WADA drops doping case against Mexico players*. Достапно на: <https://www.cbc.ca/sports/soccer/wada-drops-doping-case-against-mexico-players-1.995340>
- Chen, J., Hwang, D. J., Bohl, C. E., Miller, D. D., & Dalton, J. T. (2005). A selective androgen receptor modulator for hormonal male contraception. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 312(2), 546–53. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.075424>
- Court of Arbitration for Sport (CAS). (2021). CAS 2021/O/7977 – *World Athletics v. Shelby Houlihan*. Достапно на: www.tas-cas.org
- Court of Arbitration for Sport (CAS). (2022). CAS award OG 22/08 – CAS OG 22/09 – CAS OG 22/10. Достапно на: www.tas-cas.org
- Estrada-Montoya, M. C., González-Córdova, A. F., Torrescano, G., Camou, J. P., & Vallejo-Cordoba, B. (2008). Screening and confirmatory determination of clenbuterol residues in bovine meat marketed in the northwest of Mexico. *Ciencia y Tecnología Alimentaria* 6(2), 130–136. Достапно на: www.redalyc.org/articulo.oa?id=72411971006
- Eichner, A., Lewis, L. A., Leonard, B., Wagoner, R. M. V., Eichner, D., & Fedoruk, M. N. (2021). Generic Pharmaceuticals as a Source of Diuretic Contamination in Athletes Subject to Sport Drug Testing. *Frontiers in Sports and Active Living*. <https://doi.org/10.3389/fspor.2021.692244>
- Euler, L., Gillard, N., Delahaut, P., Pierret, G., Mürdter, T., Schwab, M., Döhmen, G., Thomas, A., & Thevis, M. (2022). Assessing human urinary clomiphene metabolites after consumption of eggs from clomiphene-treated laying hens using chromatographic-mass spectrometric approaches. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 1202, 339661. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.339661>
- Favretto, D., Visentin, S., Scrivano, S., Roselli, E., Mattiazzi, F., Pertile, R., Vogliardi, S., Tucci, M., & Montisci, M. (2019). Multiple incidence of the prescription diuretic hydrochlorothiazide in compounded nutritional supplements. *Drug Testing and Analysis* 11(3), 512–522. <https://doi.org/10.1002/dta.2499>
- Görgens, C., Geyer, H., Guddat, S., Machnik, M., Schenk, I., van de Bovenkamp, A. A., Wagner, S., & Thevis, M. (2023). *Trimetazidine: pilot study data illustrating approaches to evaluate a potential contamination scenario*. Poster presented at the 41th Cologne Manfred Donike Workshop on Dope Analysis, 27 February– 2 March 2023, Cologne, Germany.
-

- Görgens, C., Guddat, S., Dib, J., Geyer, H., Schänzer, W., & Thevis, M. (2015). Mildronate (Meldonium) in professional sports - monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography - high resolution/high accuracy mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis* 7(11–12), 973–9. <https://doi.org/10.1002/dta.1788>
- Guddat, S., Fußhöller, G., Geyer, H., Thomas, A., Braun, H., Haenelt, N., Schwenke, A., Klose, C., Thevis, M., & Schänzer, W. (2012). Clenbuterol - regional food contamination a possible source for inadvertent doping in sports. *Drug Testing and Analysis* 4(6), 534–8. <https://doi.org/10.1002/dta.1330>
- Guddat, S., Görgens, C., Sobolevsky, T., & Thevis, M. (2021). Meldonium residues in milk: A possible scenario for inadvertent doping in sports? *Drug Testing and Analysis* 13(11–12), 1906–1910. <https://doi.org/10.1002/dta.3145>
- Helmlin, H. J., Mürner, A., Steiner, S., Kamber, M., Weber, C., Geyer, H., Guddat, S., Schänzer, W., & Thevis, M. (2016). Detection of the diuretic hydrochlorothiazide in a doping control urine sample as the result of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) tablet contamination. *Forensic Science International* 267, 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.08.029>
- Hülsemann, F., Fußhöller, G., Lehn, C., & Thevis, M. (2020). Excretion of 19-norandrosterone after consumption of boar meat. *Drug Testing and Analysis* 12(11–12), 1581–1586. <https://doi.org/10.1002/dta.2958>
- Hülsemann, F., Gougoulidis, V., Schertel, T., Fußhöller, G., Flenker, U., Piper, T., & Thevis, M. (2018). Case Study: Atypical $\delta^{13}C$ values of urinary norandrosterone. *Drug Testing and Analysis* 10(11–12), 1728–1733. <https://doi.org/10.1002/dta.2498>
- Ingle, S. (2022a). *Banned British sprinter CJ Ujah cleared of deliberately taking drugs at Olympics*. The Guardian. Достапно на: <https://www.theguardian.com/sport/2022/oct/10/banned-british-sprinter-cj-ujah-cleared-of-deliberately-taking-drugs-at-olympics>
- Ingle, S. (2022b). *Team GB lose 4x100m Olympic silver after Ujah doping confirmed*. The Guardian. Достапно на: <https://www.theguardian.com/sport/2022/feb/18/team-gb-lose-4x100m-olympic-silver-after-ujah-doping-confirmed>
- ITA. (2023). *Anti-Doping Rule Violations*. Достапно на: <https://ita.sport/sanction/international-weightlifting-federation-iwff/>
- Jessen, S., Solheim, S. A., Jacobson, G. A., Eibye, K., Bangsbo, J., Nordsborg, N. B., & Hostrup, M. (2020). Beta2 -adrenergic agonist clenbuterol increases energy expenditure and fat oxidation, and induces mTOR phosphorylation in skeletal muscle of young healthy men. *Drug Testing and Analysis* 12(5), 610–618. <https://doi.org/10.1002/dta.2755>
- Kintz, P., Gheddar, L., & Raul, J. S. (2022). Adverse analytical finding due to red blood cells transfusion: A rare case involving the diuretic dorzolamide. *Drug Testing and Analysis* 14(10), 1785–1790. <https://doi.org/10.1002/dta.3342>
- Krumbholz, A., Anielski, P., Gfrerer, L., Graw, M., Geyer, H., Schänzer, W., Dvorak, J., & Thieme, D. (2014). Statistical significance of hair analysis of clenbuterol to discriminate therapeutic use from contamination. *Drug Testing and Analysis* 6(11–12), 1108–16. <https://doi.org/10.1002/dta.1746>
- Le Bizec, B., Gaudin, I., Monteau, F., Andre, F., Impens, S., De Wasch, K., & De Brabander, H. (2000). Consequence of boar edible tissue consumption on urinary profiles of nandrolone metabolites. I. Mass spectrometric detection and quantification of 19-norandrosterone and 19-noretiocholanolone in human urine. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 14(12), 1058–65. [https://doi.org/10.1002/1097-0231\(20000630\)14:12%3C1058::aid-rcm991%3E3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0231(20000630)14:12%3C1058::aid-rcm991%3E3.0.co;2-7)
-

Програма за едукација на фудбалски доктори на УЕФА - Работилница 3

- Martens-Lobenhoffer, J., & Banditt, P. (2002). Clinical pharmacokinetics of dorzolamide. *Clinical Pharmacokinetics* 41(3), 197–205. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241030-00004>
- Nationale Anti-Doping Agentur (NADA). (2011). *Clenbuterol Warning for Mexico*. Достапно на: www.nada.de
- Okano, M., Thevis, M., Sato, M., & Kageyama, S. (2016). Analytical detection of trimetazidine produced by metabolic conversion of lomerizine in doping control analysis. *Drug Testing and Analysis* 8(8), 869–74. <https://doi.org/10.1002/dta.1893>
- Oliver, B. (2023). *Kazakhstan weightlifters face Paris 2024 ban after latest doping scandal*. Inside the Games 2023. Достапно на: <https://www.insidethegames.biz/articles/1138605/kazakhstan-weightlifting-doping-scandal>
- Parr, M. K., Blokland, M. H., Liebetrau, F., Schmidt, A. H., Meijer, T., Stanic, M., Kwiatkowska, D., Waraksa, E., & Sterk, S. S. (2017). Distinction of clenbuterol intake from drug or contaminated food of animal origin in a controlled administration trial - the potential of enantiomeric separation for doping control analysis. *Food Additives & Contaminants: Part A: Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment* 34(4), 525–535. <https://doi.org/10.1080/19440049.2016.1242169>
- Rubio, A., Thomas, A., Euler, L., Geyer, H., Krug, O., Reis, G., Padilha, M. C., Pereira, H. M. G., Muniz-Santos, R., Cameron, L. C., Stojanovic, B., Kuehne, D., Lagojda, A., McLeod, M. D., & Thevis, M. (2023). Investigations into Annona fruit consumption as a potential source of dietary higenamine intake in the context of sports drug testing. *Drug Testing and Analysis*. <https://doi.org/10.1002/dta.3558>
- Smith, A. (2017). *Tyson Fury and his cousin Hughie set to blame failed drugs tests on eating a WHOLE BOAR every week*. Достапно на: www.mirror.co.uk/sport/boxing/tyson-fury-ate-boar-every-10303972
- Temerdashev, A., Azaryan, A., & Dmitrieva, E. (2020). Meldonium determination in milk and meat through UHPLC-HRMS. *Heliyon* 6(8), e04771. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04771>
- Temerdashev, A., Azaryan, A., Dmitrieva, E., & Gashimova, E. (2023). Meldonium in milk and meat-An issue for professional athletes? *Drug Testing and Analysis* 15(7), 787–790. <https://doi.org/10.1002/dta.3458>
- Thevis, M., Geyer, L., Geyer, H., Guddat, S., Dvorak, J., Butch, A., Sterk, S. S., & Schänzer, W. (2013). Adverse analytical findings with clenbuterol among U-17 soccer players attributed to food contamination issues. *Drug Testing and Analysis* 5(5), 372–6. <https://doi.org/10.1002/dta.1471>
- Thevis, M., Geyer, H., Thomas, A., Tretzel, L., Bailloux, I., Buisson, C., Lasne, F., Schaefer, M. S., Kienbaum, P., Mueller-Stoeber, I., & Schänzer, W. (2015). Formation of the diuretic chlorazanyl from the antimalarial drug proguanil – Implications for sports drug testing. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 115, 208–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.07.017>
- Thevis, M., Görgens, C., Guddat, S., Thomas, A., & Geyer, H. (2022). Mass spectrometry in sports drug testing – Analytical approaches and the athletes' exposome. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. <https://doi.org/10.1111/sms.14228>
- Thevis, M., Kuuranne, T., Fedoruk, M., & Geyer, H. (2021). Sports drug testing and the athletes' exposome. *Drug Testing and Analysis* 13(11–12), 1814–1821. <https://doi.org/10.1002/dta.3187>
- Thevis, M., Kuuranne, T., Thomas, A., & Geyer, H. (2021). Do dried blood spots have the potential to support result management processes in routine sports drug testing? Part 2: Proactive sampling for follow-up investigations concerning atypical or adverse analytical findings. *Drug Testing and Analysis* 13(3), 505–509. <https://doi.org/10.1002/dta.3011>
-

Програма за едукација на фудбалски доктори на УЕФА - Работилница 3

- Thevis, M., Thomas, A., Beuck, S., Butch, A., Dvorak, J., & Schänzer, W. (2013). Does the analysis of the enantiomeric composition of clenbuterol in human urine enable the differentiation of illicit clenbuterol administration from food contamination in sports drug testing? *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 27(4), 507–12. <https://doi.org/10.1002/rcm.6485>
- Thevis, M., Walpurgis, K., & Thomas, A. (2023). DropWise: current role and future perspectives of dried blood spots (DBS), blood microsampling, and their analysis in sports drug testing. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 60(1), 41–62. <https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2103085>
- Tretzel, L., Görgens, C., Geyer, H., Thomas, A., Dib, J., Guddat, S., Pop, V., Schänzer, W., & Thevis, M. (2016). Analyses of Meldonium (Mildronate) from Blood, Dried Blood Spots (DBS), and Urine Suggest Drug Incorporation into Erythrocytes. *International Journal of Sports Medicine* 37(6), 500–2. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582317>
- USADA. (2017a). *Supplement Warning: Athletes at Risk from Ostarine in Supplements*. Достапно на: <https://www.usada.org/athlete-advisory/growing-evidence-ostarine-athlete-risk/>
- USADA. (2017b). *U.S. Track & Field Athlete, Chris Carter, Accepts Sanction for Anti-Doping Rule Violation*. Достапно на: <https://www.usada.org/sanction/chris-carter-accepts-doping-sanction/>
- USADA. (2018). *U.S. Weightlifting Athlete Abby Raymond Accepts Sanction for Anti-Doping Rule Violation*. Достапно на: <https://www.usada.org/sanction/abby-raymond-accepts-doping-sanction/>
- USADA. (2019a). *U.S. Triathlon Athlete Elizabeth Waterstraat Accepts Sanction for Anti-Doping Rule Violation*. Достапно на: <https://www.usada.org/sanction/u-s-triathlon-athlete-elizabeth-waterstraat-accepts-sanction-for-anti-doping-rule-violation/>
- USADA. (2019b). *U.S. Weightlifting Athlete Trevor Cuicchi Accepts Sanction for Anti-Doping Rule Violation*. Достапно на: <https://www.usada.org/sanction/trevor-cuicchi-accepts-doping-sanction/>
- USADA. (2023). *Sanctions*. Достапно на: <https://www.usada.org/news/sanctions/>
- USADA–UFC Anti-Doping Program. (2020). *Diego Sanchez Accepts Sanction for Violation of UFC Anti-Doping Policy*. Достапно на: <https://ufc.usada.org/diego-sanchez-accepts-doping-sanction/>
- Van Wagoner, R. M., Eichner, A., Bhasin, S., Deuster, P. A., & Eichner, D. (2017). Chemical Composition and Labeling of Substances Marketed as Selective Androgen Receptor Modulators and Sold via the Internet. *JAMA* 318(20), 2004–2010. <https://doi.org/10.1001%2Fjama.2017.17069>
- Walpurgis, K., Rubio, A., Wagener, F., Krug, O., Knoop, A., Görgens, C., Guddat, S., & Thevis, M. (2020). Elimination profiles of microdosed ostarine mimicking contaminated products ingestion. *Drug Testing and Analysis* 12(11–12), 1570–1580. <https://doi.org/10.1002/dta.2933>
- Wild, C. P. (2005). Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14(8), 1847–50. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-05-0456>
- World Anti-Doping Agency (WADA). (2016). *Notice - Meldonium*. 2016. Достапно на: www.wada-ama.org
- World Anti-Doping Agency (WADA). (2018). *WADA Technical Letter – TL13: Analysis and reporting of trimetazidine findings*. Достапно на: www.wada-ama.org
- World Anti-Doping Agency (WADA). (2021a). *WADA Technical Document – TD2021DBS: Dried Blood Spots (DBS) for Doping Control: Requirements and Procedures for Collection, Analytical Testing and Storage*. Достапно на: www.wada-ama.org
- World Anti-Doping Agency (WADA). (2021b). *WADA Technical Document – TD2021NA: Harmonization of analysis and reporting of 19-norsteroids related to nandrolone*. Достапно на: www.wada-ama.org
-

Програма за едукација на фудбалски доктори на УЕФА - Работилница 3

World Anti-Doping Agency (WADA). (2021c). *WADA Technical Document – TD2022MRPL: Minimum required performance levels and applicable minimum reporting levels for non-threshold substances analyzed by chromatographic - mass spectrometric analytical methods*. Достапно на: www.wada-ama.org

World Anti-Doping Agency (WADA). (2021d). *WADA Technical Letter – TL23: Minimum reporting level for certain substances known to be potential meat contaminants*. Достапно на: www.wada-ama.org

World Anti-Doping Agency (WADA). (2021e). *WADA Technical Letter – TL24: Minimum reporting level for certain diuretics that are known contaminants of pharmaceutical products*. Достапно на: www.wada-ama.org

World Anti-Doping Agency (WADA). (2022). *World Anti-Doping Code - International Standard: Prohibited List 2023*. Достапно на: www.wada-ama.org

World Anti-Doping Agency (WADA). (2023). *Anti-Doping Testing Figures 2021*. Достапно на: www.wada-ama.org

Wagener, F., Euler, L., Görgens, C., Guddat, S., & Thevis, M. (2022). Human In Vivo Metabolism and Elimination Behavior of Micro-Dosed Selective Androgen Receptor Modulator RAD140 for Doping Control Purposes. *Metabolites* 12(7), 666. <https://doi.org/10.3390/metabo12070666>

Wagener, F., Guddat, S., Görgens, C., Angelis, Y. S., Petrou, M., Lagojda, A., Kühne, D., & Thevis, M. (2022). Investigations into the elimination profiles and metabolite ratios of micro-dosed selective androgen receptor modulator LGD-4033 for doping control purposes. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 414(2), 1151–1162. <https://doi.org/10.3390/metabo12070666>



UEFA
Route De Genève 46
CH-1260 Nyon 2
Switzerland
Telephone: +41 848 00 27 27
Telefax: +41 848 00 27 27
UEFA.com