

55–58. [Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Sal'nikov P.S. Possibilities of extracorporeal treatment methods for liver failure. *Khirurgiya*. 2014; (2): 55–58. (In Russ.)]

5. Кучеренко В.З. *Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения*. М.: ГЭОТАР-Мед. 2004; 192 с. [Kucherenko V.Z. *Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlya izucheniya obshchestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya*. (Application of methods of statistical analysis for the study of public health and health care.) Moscow: GEOTAR-Med. 2004; 192 p. (In Russ.)]

6. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. *Печёночная недостаточность: современные методы лечения*. М.: МИА. 2009; 240 с. [Pasechnik I.N., Kutepov D.E. *Pechenochnaya nedostatochnost': sovremennyye metody lecheniya*. (Liver failure: modern methods of treatment.) Moscow: MIA. 2009; 240 p. (In Russ.)]

7. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространённость и исходы. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007; 17 (2): 19–27. [Khazanov A.I., Plyusnin S.V., Vasil'ev A.P. et al. Alcoholic and viral liver cirrhosis in in-patients. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007; 17 (2): 19–27. (In Russ.)]

8. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматол.* 2012; 8 (4): 30–41. [Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferent treatment for critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 30–41. (In Russ.)]

9. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P. et al. Review article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 351–363.

10. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al. Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation. *ASAIO*. 2009; 55: 498–502.

11. Stadlbauer V., Davies N.A., Sen S. et al. Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28 (1): 96–109.

12. Stange J. Extracorporeal liver support. *Organogenesis*. 2011; 7: 64–73.

УДК 575.174.015.3: 616-053.7: 612.172.2: 612.172.4: 616.12-008.318: 796

© 2017 Ярышева и др.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ АДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПОДРОСТКОВ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

Виктория Борисовна Ярышева\*, Дарья Захаровна Шибкова

Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, г. Челябинск, Россия

Поступила 14.12.2016; принята в печать 27.12.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-63

**Цель.** Анализ генетических маркеров физической работоспособности и их взаимосвязи с электрокардиографическими показателями у спортсменов юношеской лиги.

**Методы.** В исследовании приняли участие 204 спортсмена подросткового возраста. Проводили запись электрокардиограммы, в венозной крови методом полимеразной цепной реакции определяли профиль генов фолатного цикла и генов, кодирующих функцию ангиотензин-превращающего фермента.

**Результаты.** Установлено, что у всех обследуемых регистрировался синусовый ритм. Выявлены нарушения ритма и проводимости: брадикардия — у 22 (10,7%) обследованных, нормокардия — у 168 (82%), тахикардия — у 14 (6,8%), неполная блокада правой и левой ножки пучка Гиса — у 16 (7,7%), нарушение реполяризации левого желудочка — у 5 (2,4%) юных спортсменов. Частота полиморфизма генов фолатного цикла и генов, отвечающих за кодирование функции ангиотензин-превращающего фермента, у обследуемых представлены различными вариантами. У большинства выявлены гетерозиготные формы по большинству генов, за исключением гена NOS3 894 G>T, представленного преимущественно доминантной формой.

**Вывод.** По результатам электрокардиографии у спортсменов юношеской лиги зарегистрированы явления ранней реполяризации левого желудочка (2,4% случаев), у 7,7% обследованных — неполная блокада правой или левой ножки пучка Гиса, значения интервалов зубцов — без значимых отклонений; по результатам генетического исследования у большинства выявлены гетерозиготные формы генов GNB3 825 C>T; NOS3-786 T>C; AGT 704 T>C, отрицательные корреляции интервала QTc с NOS3-786 T>C и NOS3 894 G>T, величины угла  $\alpha$  / AGT 704 T>C с величиной зубца P / NOS3 894 G>T.

**Ключевые слова:** полиморфизмы генов, электрокардиограмма, спортсмены, нарушения ритма и проводимости, сердечно-сосудистая система.

### GENETIC PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM ADAPTATION IN ADOLESCENTS TO PHYSICAL STRESS

V.B. Yarysheva, D.Z. Shibkova

South-Ural state humanitarian-pedagogical university, Chelyabinsk, Russia

**Aim.** Analysis of genetic markers of physical performance and their interrelation with electrocardiographic parameters in athletes of the youth league.

**Methods.** The study involved 204 of adolescent athletes. EKGs were performed, the profile of genes of folate cycle and genes encoding the function of angiotensin-converting enzyme was detected by polymerase chain reaction in venous blood.

**Results.** It was found that all participants had sinus rhythm. Arrhythmias and conduction disorders were revealed: bradycardia was observed in 22 (10.7%) of participants, normocardia — in 168 (82%) participants, tachycardia — in 14 (6.8%) participants, incomplete right and left bundle branch block — in 16 (7.7%) participants, and repolarization

disorders of left ventricle — in 5 (2.4%) young athletes. The genes polymorphism of folate cycle and genes encoding the function of angiotensin-converting enzyme in the examined individuals were presented in different variants. Majority of the participants had heterozygous forms in most genes except for the gene NOS3 894 G>T presented as a dominant form.

**Conclusion.** According to EKG the athletes of the youth league had early repolarization of the left ventricle (2.4% cases), incomplete right or left bundle branch block (7.7% cases), and normal waves and intervals; according to genetic study most participants had heterozygous genotype GNB3 825 C>T, NOS3-786 T>C, AGT 704 T>C, negative correlation of  $QTc$  with NOS3-786 T>C and NOS3 894 G>T,  $\alpha$ -angle / AGT 704 T>C with  $P$ -wave / NOS3 8

**Keywords:** gene polymorphisms, electrocardiogram, athletes, arrhythmias and conduction disorders, cardiovascular system.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в медицине, заболевания сердечно-сосудистой системы остаются наиболее частой патологией как у взрослых, так и у детей. С целью профилактики заболеваний в спорте разработан алгоритм обследования спортсмена, включающий оценку не только антропометрических и функциональных данных, но и полиморфизма генов, ответственных за силу, быстроту и выносливость. К сожалению, большинство научных разработок апробируется на взрослых спортсменах. Однако это не совсем целесообразно ввиду раннего начала карьеры профессионального спортсмена.

Определение индивидуальной предрасположенности к спортивным достижениям невозможно осуществить путём одноразовых процедур (наблюдений, тестирований) за короткий промежуток времени. Для корректного определения направления специализации при систематической спортивной деятельности в подростковом возрасте необходимо не менее 2–3 лет.

Часто используемые критерии отбора, такие как спортивный результат, морфологические, функциональные, психологические характеристики организма, не могут иметь решающего значения в процессе отбора юных спортсменов. Обусловлено это тем, что половозрастное формирование организма юных спортсменов на этом этапе онтогенеза ещё не завершилось, а в процессе индивидуального развития весьма значимо явление гетерохронности. В связи с этим всё чаще ориентируются на стабильные наследственно детерминированные показатели, определяемые молекулярно-генетическими методами в спортивном отборе. Однако их использование имеет как преимущества, так и недостатки.

Известно, что все человеческие признаки и качества — результат взаимодействия между уникальным генотипом и стимулами внешней среды [9]. На сегодняшний день основным является вопрос о том, какой генетический профиль вносит вклад в статус элитного спортсмена [8]. Так, по данным некоторых исследователей [7], 66% разнообразия статуса спортсмена зависит от генетических факторов.

Целью нашего исследования было изучение генетических маркеров физической работоспособности и их взаимосвязи с изменениями электрокардиографических показателей у спортсменов юношеской лиги.

В исследовании участвовали 204 подростка, занимающихся спортом в течение 3–5 лет. Виды спорта были представлены следующими направлениями: бадминтон, велосипедный марш, конькобежный спорт, лыжные гонки, спортивная гимнастика, фристайл, бокс, тхэквондо, шорт-трек, дзюдо, лёгкая атлетика, пулевая стрельба. Половозрастная характеристика группы обследования: количество юношей составило 110 (54%) человек, девушек — 94 (46%), средний возраст юных спортсменов  $15 \pm 1,6$  года.

После заполнения информированного добровольного согласия на проведение исследования осуществляли запись электрокардиограммы (ЭКГ), забор венозной крови. Всем обследуемым после 5-минутного отдыха в горизонтальном положении снимали ЭКГ на аппарате SENSITEG 1003. После снятия ЭКГ посредством внутривенного доступа забирали кровь из вены в вакуумные пробирки «Вакуэт» без стабилизатора. В последующем методом полимеразной цепной реакции на аппарате REALTIME компании «ДНК-технология» определялся генетический профиль генов фолатного цикла и генов, кодирующих функцию ангиотензин-превращающего фермента (GNB3 825 C>T; NOS3-786 T>C; NOS3 894 G>T; AGT 704 T>C) в лабораторных условиях ООО «Центр лабораторной диагностики».

Статистическая обработка результатов исследования проведена средствами интегрированной статистической системы SPSS (версия 23.0 для Windows) и Epi Info 6.0. Для статистического анализа данных применяли следующие методы математической статистики: описательная статистика,  $t$ -критерий Стьюдента и  $F$ -критерий Фишера для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений данных, анализ таблиц сопряжённости (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса, расчёт относительных рисков).

*Анализ показателей электрокардиографии.* Как свидетельствуют результаты,

Таблица 1

**Показатели электрокардиограммы группы обследования (n=204)**

Зубцы и другие показатели	Длительность, мс		
	Min	Max	Средние значения*
P	58	120	80±8,9
PQ	103	210	140±6,7
QRS	75	132	90±6,4
QT	319	439	350±20,4
QTc	335	439	338±18,2
RR	640	1200	800±21,1
ЧСС	48	93	74±11,2
Угол α	12	67	48±4,0

Примечания: \*результаты представлены в виде M±m; ЧСС — частота сердечных сокращений.

представленные в табл. 1 и 2, общая доля обследуемых с нарушением ритма сердца составила 17,5%, из них 10,7% имели частоту сердечных сокращений (ЧСС) ниже 60 в минуту (брадикардия), 6,8% подростков имели ЧСС более 80 в минуту в состоянии покоя, что классифицируют как тахикардию. Общая доля подростков с нарушением проводимости по ножкам пучка Гиса составила 7,7%, у 1 обследуемого выявлена блокада проведения через атриовентрикулярный узел. У 5 юных спортсменов было зафиксировано нарушение реполяризации левого желудочка. У всех подростков регистрировался синусовый ритм. Средние значения показателей длительности зубцов

Таблица 2

**Нарушения ритма и проводимости у группы обследования (n=204)**

Показатель	Тип нарушения	Количество подростков	Доля, %
Ритм	Брадикардия (<60 в минуту)	22	10,7
	Нормокардия (60–80 в минуту)	168	82
	Тахикардия (>80 в минуту)	14	6,8
Нарушение проводимости	Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	12	5,8
	Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	4	1,9
	Атриовентрикулярная блокада	1	0,4
Нарушение реполяризации левого желудочка		5	2,4

Таблица 3

**Результаты генетического типирования (n=204)**

Ген GNB3 825 C>T; полиморфизмы, абс. (%)			Ген NOS3-786 T>C; полиморфизмы, абс (%)			Ген NOS3 894 G>T; полиморфизмы, абс (%)			Ген AGT 704 T>C; полиморфизмы, абс (%)		
C/C	C/T	T/T	C/C	T/C	T/T	G/G	G/T	T/T	C/C	T/C	T/T
91 (44,4)	95 (46,3)	18 (8,8)	30 (14,7)	99 (48,5)	75 (36,7)	97 (47,5)	90 (44,1)	17 (8,3)	46 (22,5)	111 (54,4)	47 (23)
Критерий $\chi^2$ 17,20*. Критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса 15,21*. Минимальные значения ожидаемого явления 8,38			Критерий $\chi^2$ 33,16*. Критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса 30,92*. Минимальные значения ожидаемого явления 18,56			Критерий $\chi^2$ 14,64*. Критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса 12,75*. Минимальные значения ожидаемого явления 7,5			Критерий $\chi^2$ 70,88*. Критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса 68,08*. Минимальные значения ожидаемого явления 20,97		

Примечание: \*уровень статистической значимости  $p \leq 0,01$ .

Таблица 4

**Результаты корреляционного анализа интервалов электрокардиограммы и полиморфизма генов (n=204)**

Параметры	NOS3-786 T>C	AGT 704 T>C	NOS3 894 G>T
Интервал QTc	$r=-0,145^*$ $p=0,039$	$r=-0,046$ $p=0,513$	$r=-0,143^*$ $p=0,041$
Угол α	$r=0,004$ $p=0,958$	$r=-0,144^*$ $p=0,041$	$r=-0,030$ $p=0,666$
Зубец P	$r=-0,102$ $p=0,147$	$r=0,032$ $p=0,653$	$r=-0,163^*$ $p=0,020$

Примечание: \*уровень статистической значимости  $p \leq 0,05$ .

не отличались от возрастно-половой нормы.

*Результаты генетического типирования.* Частота полиморфизма генов фолатного цикла и генов, отвечающих за кодирование функции ангиотензин-превращающего фермента, представлены в табл. 3.

При анализе полиморфизмов генов у большинства подростков выявлены гетерозиготные генотипы, за исключением гена NOS3 894 G>T, который представлен преимущественно доминантной формой. Результаты корреляционного анализа интервалов ЭКГ и полиморфизмов генов GNB3 825 C>T, NOS3-786 T>C, NOS3 894 G>T и AGT 704 T>C представлены в табл. 4.

При анализе корреляции показателей ЭКГ и полиморфизмов генов выявлены отрицательные корреляции между  $QTc / NOS3-786 T>C$  и  $QTc / NOS3 894 G>T$ , величиной угла  $\alpha / AGT 704 T>C$ ,  $P / NOS3 894 G>T$ . Наличие этих корреляций свидетельствует, что рецессивные гомозиготы данных генов влияют на величину длины интервалов и значения угла  $\alpha$ . Такая ситуация отражает возможность воздействия широкого круга внешних факторов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, в том числе может проявляться в виде негативных последствий при интенсивных физических нагрузках.

### ВЫВОДЫ

1. По результатам электрокардиографического исследования у спортсменов юношеской лиги регистрировались явления ранней реполяризации левого желудочка в 2,4% случаев, у 7,7% обследованных выявлена неполная блокада правой или левой ножки пучка Гиса. Значения интервалов зубцов были без значимых отклонений от нормальных показателей.

2. По результатам генетического исследования у большинства подростков-спортсменов выявлены гетерозиготные формы генов  $GNB3 825 C>T$ ,  $NOS3-786 T>C$ ;  $AGT 704 T>C$ .

3. Обнаружены отрицательные корреляции интервала  $QTc$  с  $NOS3-786 T>C$  и  $NOS3 894 G>T$ , величины угла  $\alpha / AGT 704 T>C$  с величиной зубца  $P / NOS3 894 G>T$ .

### ЛИТЕРАТУРА

1. Глотов О.С., Глотов А.С., Асеев М.В. *Способ определения предрасположенности человека к различным видам физической работоспособности и генетическая панель для осуществления этого способа*. Патент на изобретение №2339701. Бюлл. №G12Q168 от 20.12.2002. [Glotov O.S., Glotov A.S., Aseev M.V. *Method of determining the predisposition of a person to different kinds of physical performance and genetic panel for carrying out this method*. Patent for invention №2339701. Bull. №G12Q168 issued at 20.12.2002. (In Russ.)]

2. Глотов А.С., Глотов О.С., Москаленко М.В. и др. Генетическая предрасположенность к физичес-

кой работоспособности у спортсменов-гребцов. В сб.: *Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряжённых физических нагрузок*. Выпуск 2. М.: Анита Пресс. 2006; 39–51. [Glotov A.S., Glotov O.S., Moskalenko M.V. et al. *Geneticheskaya predraspolozhennost' k fizicheskoj rabotosposobnosti u sportsmenov-grebtsov*. (Genetic predisposition to physical capacity in rowers). In misc.: *Medical and biologic techniques of capacity improvement in intensive physical exertion*. Issue 2. Moscow: Anita Press. 2006; 39–51. (In Russ.)]

3. Дружевская А.М., Любаева Е.В., Нетреба А.И., Попов Д.В. *Ассоциация полиморфизма гена ACTN3 с физической деятельностью и гипертрофией скелетных мышц при силовой тренировке*. В сб. науч. тр. Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физической культуры. СПб.: СПбНИИФК. 2006; 206–211. [Druzhevskaya A.M., Lyubaeva E.V., Ntreba A.I., Popov D.V. *Association of ACTN3 gene polymorphism with physical activity and skeletal muscles hypertrophy*. In coll. of PhD students' scientific articles of SPbSRIPC. Saint Petersburg: SPbSRIPC. 2006; 206–211. (In Russ.)]

4. Кочергина А.А., Ахметов И.И. Оптимизация тренировочного процесса юных лыжников с учётом их генетической предрасположенности. *Физ. культура: воспитание, образование, тренировка*. 2006; (1): 35–36. [Kochergina A.A., Ahmetov I.I. *Optimization of training process in young skiers with accounting of their genetic predisposition*. *Fizicheskaja kul'tura: vospitanie, obrazovanie, trenirovka*. 2006; (1): 35–36. (In Russ.)]

5. *Определение генетической предрасположенности к наследственным и мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт. Методические рекомендации*. СПб.: Фолиант. 2006; 20 с. [*Opredelenie geneticheskoi predraspolozhennosti k nasledstvennym i mul'tifaktorial'nym zabolovanijam. Geneticheskij pasport. Metodicheskie rekomendacii*. (Identification of genetic predisposition to hereditary and multifactorial diseases. Genetic passport. Guidelines.) Saint Petersburg: Foliant. 2001; 47 p. (In Russ.)]

6. *Основные обзоры и доклады ООН в экономической и социальной областях*. <http://www.un.org/ru/development/surveys/population.shtml> (дата обращения 11.11.2016). [*Osnovnye obzory i doklady OON v jekonomicheskoi i social'noj oblastjah*. (Main UN reviews and reports in economic and social spheres.) <http://www.un.org/ru/development/surveys/population.shtml> (access date: 11.11.2016). (In Russ.)]

7. De Moor M.H., Spector T.D., Cherkas L.F. et al. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 british female twin pairs. *Twin Res. Hum. Genet.* 2007; 10: 812–820.

8. Eynon N., Ruiz J.R., Oliveira J. et al. Genes and elite athletes: a roadmap for future research. *J. Physiol.* 2011; 589 (13): 3063–3070.

9. Puthuchery Z., Skipworth J.R.A., Rawal J. et al. Genetic influences in sport and physical performance. *Sports medicine*. 2011; 41: 845–859.