

© КАЛЛАУР Е.Г., 2011

## КЛИНИКО - АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И МЕДИКО - ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ, РАНЕЕ ЧАСТО БОЛЕВШИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

КАЛЛАУР Е.Г.

УО «Полесский государственный университет»,  
научно-исследовательская лаборатория лонгитудинальных исследований

**Резюме.** Изложены результаты исследований по определению факторов риска сердечно – сосудистой патологии у юных спортсменов, ранее часто болевших острыми респираторными инфекциями, занимавшихся греблей на байдарках и каноэ. Рассмотрено участие наследственной составляющей (генетических полиморфизмов GSTT1 (del), GSTM1 (del), GPX1 (Pro198Leu), MTHFR (C677T)), результатов клинических исследований, влияние прооксидантного фактора среды – табакокурения в реализацию риска пред- и патологических состояний сердечно – сосудистой системы у юных спортсменов.

В качестве факторов риска определены патологическое течение родов у матери, наличие в генеалогическом анамнезе патологии сердца и сосудов, наличие в анамнезе эпизодов циклической рвоты, преобладание в рационе питания насыщенных жиров и простых углеводов, наследование нулевых полиморфизмов генов GSTT1(00), GSTM1(00), низко активных генотипов 198LeuLeu гена GPX1, 677TT гена MTHFR в ассоциации с повышенными уровнями общей креатинфосфокиназы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови, пониженным уровнем гемоглобина в периферической крови.

**Ключевые слова:** юные спортсмены, генетические полиморфизмы, общая креатинфосфокиназа, аспартатаминотрансфераза, факторы риска сердечно – сосудистой патологии.

**Abstract.** The results of researches aimed at determining the risk factors of cardiovascular pathology in young sportsmen having often been ill with acute respiratory infections earlier, engaged in kayaks and canoe rowing have been presented. The role of hereditary component (genetic polymorphisms GSTT1 (del), GSTM1 (del), GPX1 (Pro198Leu), MTHFR (C677T)), the results of clinical investigations, the influence of prooxidant environmental factor - tobacco smoking in the realization of risk of pre- and pathological conditions of cardiovascular system in young sportsmen have been considered.

Pathologic labor in mothers, the presence of cardiovascular pathology in the genealogical anamnesis, the presence of cyclic vomiting episodes in the anamnesis, the prevalence of saturated fats and simple carbohydrates in the diet, the inheritance of zero polymorphisms of genes GSTT1 (00), GSTM1 (00), low active genotypes 198LeuLeu of gene GPX1, 677TT of gene MTHFR associated with increased levels of general creatine phosphokinase and aspartate aminotransferase in blood serum, decreased level of hemoglobin in peripheric blood have been determined to be the risk factors.

**П**ри отборе в спорт высших достижений важно проводить своевременную диагностику начальных проявлений патологических состояний, препятствующих фи-

зической активности, с учетом генетической предрасположенности человека не только к выполнению физических нагрузок, но к и возможности организма поддерживать физиологический гомеостаз, избегать состояний дезадаптации. Частота информативных аллелей и генотипов, значимых при спортивном отборе, в разных популяциях отличается, поэтому

**Адрес для корреспонденции:** 225710, г. Пинск, ул.Днепровской флотилии, 23. Полесский государственный университет, НИЛ лонгитудинальных исследований, тел/факс: 8 (0165) 37-93-78 – Каллаур Е.Г.

исследования индивидуальной чувствительности организма должны проводиться на наиболее уязвимой к негативным воздействиям окружающей среды, популяции часто болеющих детей. Существует высокая вероятность отбора в спорт высших достижений детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями (ОРИ), составляющих значительную прослойку в детской популяции, от 15 до 75%, в зависимости от региона проживания, возраста [3,10].

Целью данной работы было определение с помощью клинических, лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, методов, факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у юных спортсменов.

### Методы

В исследовании участвовали 199 детей, часто болеющих ОРИ, в возрасте 6–7 лет (средний возраст  $6,4 \pm 0,72$ ), 107 мальчиков (53,8%), 92 девочки (46,2%), не занимавшихся спортом (группа I); и 212 подростков, 10–18 лет (средний возраст  $15,7 \pm 0,32$ ), 110 мальчиков (51,9%), 102 девочки (48,1%), учащихся РЦОП по гребле на байдарках и каноэ (группа II). Признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы были диагностированы у 47 детей IA группы (23,6%), у 35 мальчиков (74,5%) и 12 девочек (25,5%) и у 147 спортсменов IIА группы (69,3%), у 81 мальчика (55,1%) и 66 девочек (44,9%). У 217 обследованных детей и подростков (41,4%) (группы IB и IIB) на этапе до проведения исследования признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы не диагностированы. Контрольная группа - 286 детей (средний возраст  $11,6 \pm 0,26$ ); в составе группы 182 мальчика (средний возраст  $11,2 \pm 0,24$ ) и 104 девочки (средний возраст  $12,8 \pm 0,32$ ); эпизодически болеющих ОРИ, на момент осмотра здоровых (1, 2 группа здоровья), не занимавшихся спортом, группа была сформирована путем случайного отбора. Группы сопоставимы по возрасту и полу ( $P > 0,05$ ).

Функциональное состояние организма детей и подростков определяли по величинам частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления

(САД), диастолического артериального давления (ДАД), пульсового артериального давления (ПАД), минутного объема крови (МО), сердечного индекса (СИ). Клинические гематологические исследования проводились по стандартным методикам [7, 8], с определением показателей гемоглобина (г/л), эритроцитов ( $10^{12}/л$ ), лейкоцитов ( $10^9/л$ ), СОЭ (мм/час) в донагрузочный период. Клинические биохимические исследования включали определение донагрузочных и постнагрузочных показателей концентрации в плазме крови ферментов общей креатинфосфокиназы (КФК) (МЕ), аспаргатаминотрансферазы (АсАТ) (ммоль/(ч.л)). Для проведения молекулярно-генетических исследований у всех испытуемых, в качестве источника геномной ДНК, использовались эпителиальные клетки буккального эпителия. В работе применялись высокочувствительные методы молекулярной генетики: ПЦР - полимеразная цепная реакция; ПДРФ - полиморфизм длин рестрикционных фрагментов [6].

Для выявления связи между исследуемыми показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ), применяли метод многомерного кластерного анализа, с применением методики невзвешенного попарного арифметического среднего UPGMA (unweighted pair-group method using arithmetic averages) [4].

### Результаты и обсуждение

В исследуемой популяции детей (группы IA, IIА,  $n=194$ )отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям в генеалогическом анамнезе семьи у родственников первой и второй степени родства, как по материнской, так и по отцовской линии, отмечалась в 65,9% случаев у детей группы IA и у 46,7% детей группы IIА ( $\chi^2=6,28$ ;  $P < 0,05$ ), что достоверно отличалось от группы контроля (19,7%) ( $\chi^2=12,27$ ,  $P < 0,05$ ). Установлено, что 78,2% пациентов IA группы и 56,4% пациентов IIА группы испытывали воздействие неблагоприятных факторов в антенатальном периоде, в отличие от их сверстников из группы контроля ( $P < 0,05$ ). Большинство детей IA группы (25,5%) и юных спорт-

сменов ПА группы (46,3%), в отличие от их здоровых сверстников, были переведены на раннее искусственное вскармливание (до четырех месяцев) ( $P<0,05$ ), у них преобладали насыщенные жиры и простые углеводы в рационе питания ( $P<0,05$ ). Дети и подростки, имевшие признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы ( $n=194$ ), в 12,4% случаев имели в анамнезе проявления синдрома циклической рвоты (Cyclic Vomiting Syndrom – CVS), контроль (2,9%) ( $P<0,05$ ). Показана достоверная корреляционная связь между наличием у детей исследуемых групп (группы IA, ПА,  $n=194$ ) признаков дисфункции сердечно-сосудистой системы и наличием CVS в анамнезе (коэффициент корреляции  $r_s=+0,429$ ;  $P<0,05$ ).

Отношения шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей IA группы, независимо от пола, носителей нулевого генотипа GSTT1 (00), в сравнении с контролем, при воздействии фактора среды табакокурения, повышались в 7,58 раза ( $\chi^2=41,71$ ;  $OR=7,58$ ;  $95\%CI=3,98-14,45$ ;  $P<0,05$ ), по сравнению с детьми, проживающими в среде некурящих ( $\chi^2=8,86$ ;  $OR=2,61$ ;  $95\%CI=1,37-4,97$ ;  $P<0,05$ ); у детей, носителей нулевого генотипа GSTM1(00) – в 13,34 раза ( $\chi^2=64,99$ ;  $OR=13,34$ ;  $95\%CI=6,79-26,19$ ;  $P<0,05$ ), по сравнению с детьми IA группы из семей, где отсутствовал фактор табакокурения ( $\chi^2=7,71$ ;  $OR=2,41$ ;  $95\%CI=1,28-4,50$ ;  $P<0,05$ ) (рис. 1).

Для юных спортсменов ПА группы из семей курящих, носителей низко активного генотипа 198LeuLeu гена GPX1, отношения шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы повышались в 3,32 раза по отношению к контролю ( $\chi^2=12,32$ ;  $OR=3,32$ ;  $95\%CI=1,65-6,68$ ;  $P<0,05$ ) (рис. 2). Для юных спортсменов ПА группы, носителей низкоактивного генотипа 198LeuLeu гена GPX1, из семей некурящих, независимо от пола, отношения шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы соответствовали популяционным ( $\chi^2=6,57$ ;  $OR=1,63$ ;  $95\%CI=0,78-3,44$ ;  $P<0,05$ ) (рис. 2).

Отношения шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей IA группы, носителей комбинации нулевых генотипов GSTT1(00), GSTM1(00), низкоактивного генотипа GPX1(198ProLeu) повышался в 7,07 раза по сравнению с группой контроля ( $P<0,05$ ), что можно считать фактором риска развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей IA группы. Показано увеличение частоты носительства комбинации нулевых генотипов генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTT1(00) и GSTM1(00), гетерозиготного низко активного генотипа 198ProLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 у юных спортсменов ПА группы по отношению к контролю ( $\chi^2=18,18$ ;  $OR=3,38$ ;  $95\%CI=1,89-6,04$ ;  $P<0,05$ ); носительство данной комбинации генотипов повышало отноше-

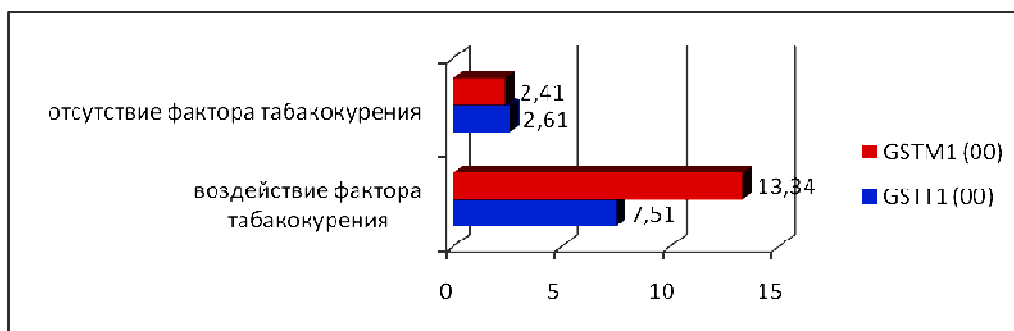


Рис. 1. Показатели отношения шансов (OR) развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у детей IA группы, носителей нулевых генотипов GSTT1(00) и GSTM1(00), в зависимости от воздействия фактора табакокурения.

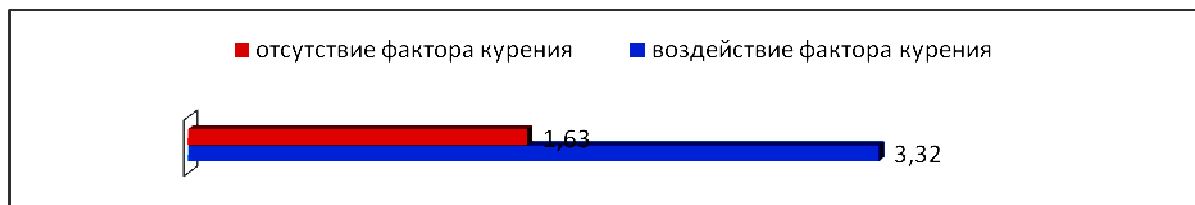


Рис. 2. Показатели отношения шансов (OR) развития дисфункции сердечно - сосудистой системы у юных спортсменов ПА группы, носителей низко активного генотипа 198LeuLeu гена GPX1, в зависимости от воздействия фактора табакокурения.

ния шансов развития дисфункции сердечно-сосудистой системы в 3,38 раза по отношению к группе контроля, что можно считать фактором риска развития признаков дисфункции сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов ПА группы.

У юных спортсменов ПА группы (31,9%) была установлена положительная корреляционная связь носительства комбинации низкоактивного генотипа 677ТТ гена фермента фолатного цикла МТНFR и низкоактивного генотипа 198 LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1, с высоким донагрузочным уровнем КФК, выше 200,0 МЕ ( $r_s=+0,82$ ); высоким донагрузочным уровнем АсАТ, выше 41,0 ммоль/(ч.л) ( $r_s=+0,74$ ); низким донагрузочным уровнем гемоглобина,

ниже 135,0 г/л ( $r_s=+0,67$ ); гиперкинетическим типом гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку ( $r_s=+0,63$ ); повышенными значениями показателя САД в покое (выше 130,0 мм рт. ст.) ( $r_s=+0,47$ ); низким донагрузочным количеством лейкоцитов в периферической крови, ниже  $5,0 \times 10^9$ /л ( $r_s=+0,43$ ), в сравнении с контролем (8,7%) (рис. 3).

Показатели состояния дисфункции сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов ПА группы до нагрузки, в том числе высокие до нагрузочные уровни активности общей креатинфосфокиназы, аспаратаминотрансферазы, низкий донагрузочный уровень гемоглобина, гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физичес-

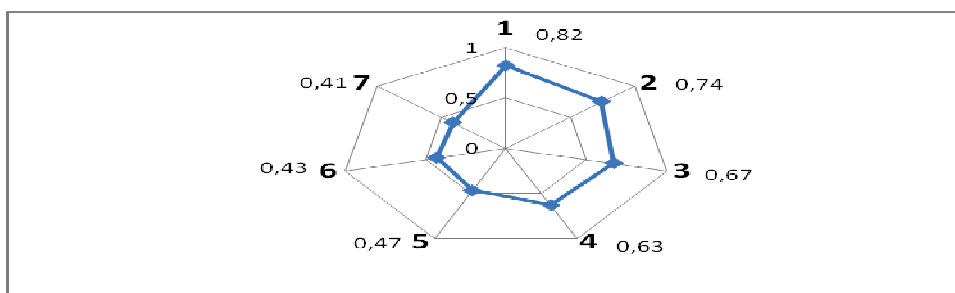


Рис. 3. Связь носительства комбинации низкоактивного генотипа 677ТТ гена фермента фолатного цикла МТНFR и низкоактивного генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 у юных спортсменов ПА группы с морфофункциональными и лабораторными показателями состояния сердечно-сосудистой системы:  
 1 - КФК в покое, МЕ; 2 – АсАТ в покое, ммоль/(ч.л); 3 - Гемоглобин в покое, г/л;  
 4 - Гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку;  
 5 - САД в покое, мм рт.ст.; 6 - Лейкоциты в покое,  $10^9$ /л;  
 7 - Длина тела, высокой степени, см.

кую нагрузку, в том числе, высокий уровень САД в покое, можно считать факторами риска развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у лиц, имеющих наследственную составляющую риска развития состояния окислительного стресса при высокой физической активности (носительство комбинации низко активного генотипа 677ТТ гена фермента фолатного цикла МТНFR и низкоактивного генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1.

На основе результатов исследования полученные данные факторов риска развития патологии сердечно-сосудистой системы у спортсменов были классифицированы, в зависимости от вклада наследственной составляющей в формирование отдельных фенотипических признаков, с применением методов многомерного анализа в группы, объединенные показателем внутрикласовой дисперсии.

У детей и подростков, а также у спортсменов, носителей нулевых генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков GSTT1(00) и GSTM1(00), установлено, что показатели, значимые для развития нарушений сердечно-сосудистой системы, формируют три группы кластеров: первая группа – анамнестические данные, вторая группа – клинические данные, третья группа – гематологические биохимические показатели (рис. 4).

### Заключение

1. Наиболее значимыми факторами риска развития состояний дисфункции и патологии сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов, гребцов на байдарках и каноэ, носителей нулевых генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков GSTT1(00) и GSTM1(00), являлись повышен-

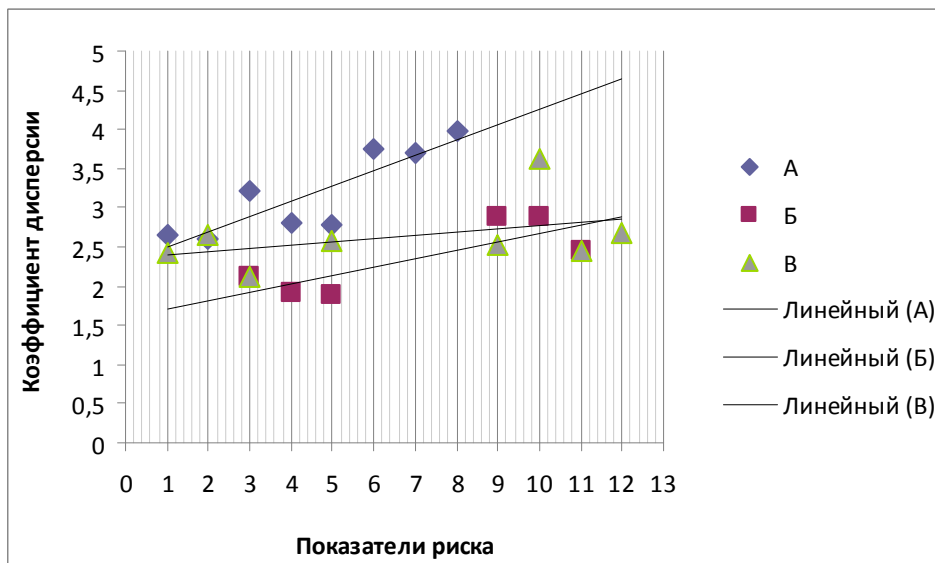


Рис. 4. Общая внутрикласовая дисперсия показателей риска развития патологии сердечно – сосудистой системы у пациентов IA, IIA, III групп, в зависимости от носительства нулевых полиморфизмов генов GSTT1(00) и GSTM1(00). А - Показатели риска развития патологии сердечно – сосудистой системы у детей IA группы; Б - Показатели риска развития патологии сердечно – сосудистой системы у юных спортсменов IIA группы; В - Показатели риска развития патологии сердечно – сосудистой системы у спортсменов III группы; 1 - Избыток простых углеводов в питании; 2 - Избыток насыщенных жиров в питании; 3 – Табакокурение; 4 - Синдром циклической рвоты в анамнезе; 5 - Жалобы кардиального характера; 6 - Нарушение осанки; 7 - Гиперкинетический тип гемодинамики; 8 - Перевод на искусственное питание до 4-х месяцев жизни; 9 - Уровень гемоглобина до нагрузки (ниже 135,0 г/л); 10 - Уровень аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови до нагрузки (выше 45,0 ммоль/(ч.л)); 11 - Уровень общей креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови до нагрузки (выше 200,0 МЕ); 12 - Высокий и очень высокий индивидуальный суммарный коронарный риск (по шкале SCORE).

ные донагрузочные уровни в сыворотке крови аспаратаминотрансферазы (выше 45,0 ммоль/(ч·л)) ( $P < 0,05$ ), общей креатинфосфокиназы (выше 200,0 МЕ) ( $P < 0,05$ ), сниженные донагрузочные уровни гемоглобина в периферической крови (ниже 135,0 г/л) ( $P < 0,05$ ), избыток простых углеводов ( $P < 0,05$ ) и насыщенных жиров в питании ( $P < 0,05$ ), наличие фактора табакокурения в окружающей среде ( $P < 0,05$ ); наличие эпизодов циклической рвоты ( $P < 0,05$ ), жалобы кардиального характера ( $P < 0,05$ ), перевод на искусственное вскармливание до четырех месяцев жизни ( $P < 0,05$ ), нарушения осанки ( $P < 0,05$ ) и гиперкинетический тип гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку ( $P < 0,05$ ).

2. Наличие фактора среды табакокурения повышает отношения шансов развития дисфункции сердечно - сосудистой системы: у часто болеющих детей, независимо от пола, носителей нулевого генотипа GSTT1(00), в сравнении с контролем, в 7,58 раза ( $\chi^2=41,71$ ; OR=7,58;  $P < 0,05$ ), у носителей нулевого генотипа GSTM1(00), в сравнении с контролем, – в 13,34 раза ( $\chi^2=64,99$ ; OR=13,34;  $P < 0,05$ ), у юных спортсменов, носителей низкоактивного генотипа 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1, в сравнении с контролем, в 3,32 раза ( $\chi^2=12,32$ ; OR=3,32;  $P < 0,05$ ).

3. Наследование комбинации низкоактивного генотипа 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR с низкоактивным генотипом 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 положительно коррелирует с высоким донагрузочным уровнем общей КФК, выше 200,0 МЕ ( $r_s=+0,82$ ); высоким донагрузочным уровнем АсАТ, выше 45,0 ммоль/(ч·л) ( $r_s=+0,74$ ); низким донагрузочным уровнем гемоглобина, ниже 135,0 г/л ( $r_s=+0,67$ ); гиперкинетическим типом гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку ( $r_s=+0,63$ ); показателем САД в покое, выше 130,0 мм рт. ст. ( $r_s=+0,47$ ); низким донагрузочным количеством лейкоцитов, ниже  $5,0 \times 10^9$ /л ( $r_s=+0,43$ ). У спортсменов III группы установлена положительная корреляционная связь наследования комбинации низкоактивного генотипа 677TT гена фермента фолатного цикла MTHFR и низкоактивного геноти-

па 198LeuLeu гена фермента антиоксидантной системы GPX1 с превышением показателя активности общей КФК в сыворотке крови (выше 200,0 МЕ) до нагрузки ( $r_s=0,68$ ).

## Литература

1. Астратенкова, И.В. Разработка и применение молекулярно-генетических методов для отбора учащихся в детско-юношеские спортивные школы / И.В. Астратенкова, И.И. Ахметов, // Сб. тр. СПбНИИФК. Итог. науч. конф. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 113-117.
2. Ахметов, И.И. Значение комплексного анализа факторов генетической предрасположенности к мышечной деятельности человека / И.И. Ахметов [и др.] // Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. – Москва, 2006. – С. 23-38.
3. Беляева, Л. М. Структурная модель прогнозирования ранних форм артериальной гипертензии у детей и подростков (клинико-генетическое исследование; 10-летний каатмнез) / Л.М. Беляева [и др.] // «Медицинская панорама». – № 1. – 2003. – С. 12-15.
4. Боровиков, В.Р. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере / В.Р. Боровиков. – М.: СПб. – 2003. – 160 с.
5. Бундзен, П.В. Генетическая и психофизическая детерминация квантово-полевого уровня биоэнергетики организма спортсменов / П.В. Бундзен [и др.] // Теор. и практ. физ. культ. – 2002. – № 6. – С. 40-44.
6. Гуляева, Л.Ф. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом карцерогенезе: Аналитический обзор / Л.Ф. Гуляева. – ГПНТБ СО РАН, Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН-Новосибирск. – 2000. – 85 с.
7. Дегтярева, Е.А. К вопросу о контролируемых факторах риска патологической трансформации «спортивного сердца» и новых подходах к кардиопротекции в спорте высших достижений / Е.А. Дегтярева, О.И. Жданова // Сборник материалов международной научной конференции «СпортМед-2006». – 2006. – С. 33.
8. Рогозкин, В.А. Перспективы использования ДНК-технологий в спорте / В.А. Рогозкин [и др.] // Теория и практика физической культуры. – 2006. – № 7. – С. 45-47.
9. Cutler, R.G. Oxidative stress and aging: catalase is a longevity determinant enzyme / R.G. Cutler // Rejuvenation. Res. – 2005. – Vol. 8. – P. 138-140.
10. Maron, B.J. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death / B.J. Maron, A. Pelliccia // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1633-1642.