

СПОРТИВНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

НЕМОДУЛИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ ГЕННЫЕ МАРКЕРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ В СПОРТЕ

Аль-Обади И.С., Смоленский А.В.

Кафедра спортивной медицины РГУФК, Москва

Проблема внезапной смерти в спорте и сегодня волнует мировую общественность. Ежегодно на 1 млн спортсменов происходит от 1 до 5 случаев внезапной кардиальной смерти [23, 24]. Президент ФИФА Зепп Блаттер выразил полную поддержку принятым МОК «Лозаннским рекомендациям» — в которых содержатся рекомендации по профилактике внезапных смертей от сердечно-сосудистых заболеваний во время соревнований. «Мы стали свидетелями ряда трагических инцидентов в футболе, вызванных заболеваниями сердца, и надеемся, что сможем положить конец этому», — сказал Блаттер. «В спорте причиной более 90% внезапных смертей нетравматического характера являются сердечно-сосудистые заболевания», — отмечается в документе, принятом МОК. «Информирование спортсменов о способах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний абсолютно необходимо», — отметил глава медицинского комитета ФИФА Иржи Дворак.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом (АС), т.е. ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения мозгового кровообращения, являются одной из главных причин смертности и инвалидности в развитых странах [4]. В 2002 году ССЗ заняли 1-е место в мире по заболеваемости, инвалидности и смертности, оттеснив инфекционные болезни на 2й план, при этом ИБС заняла первое, а инсульт четвертое место во всем мире [6].

Статистически достоверно установлена связь между частотой случаев ССЗ в популяции, эндогенными особенностями организма и некоторыми внешними условиями. Эти условия принято называть факторами риска (ФР) ССЗ. В настоящее время их насчитывают более 200, широкому кругу известно около 30 ФР ССЗ, однако значение их достоверно доказано только для нескольких. Это возраст, пол, генетическая предрасположенность, дислипидемия, гиперхолестеринемия, АГ (артериальная гипертензия), курение, гипергликемия, избыточный вес и гиподинамия. Необходимо уточнение роли таких факторов как гипертриглицеридемия, гиперурикемия, повышенная агрегация тромбоцитов, повышенный уровень фибриногена, протромбина, различные уровни гомоцистеина, микроальбуминов и пр., психо-эмоциональные особенности личности, социальное положение и др.

Как гиподинамия, так и чрезмерная физическая нагрузка отрицательно влияют на организм и могут быть причиной развития различных патологических изменений, нередко протекающих достаточно тяжело, а иногда даже приводящих к летальным или инвалидизирующим событиям. Особенно это относится к чрезмерной нагрузке, которая нередко встречается в профессиональном спорте. Для определения необходимой и достаточной дозы физических нагрузок сегодня используются новейшие технологии — медицинскую генетику.

Блестящие достижения молекулярной генетики последних десятилетий позволили сделать резкий скачок в понимании природы значительного числа наследственных болезней человека. ССЗ относятся к мультифакторным заболеваниям, поэтому картирование каждого ФР затруднено, но сейчас эти актуальнейшие исследования ведутся во всех развитых странах мира.

Многие исследователи подтверждают, что смерть и другие кардиальные события, такие как инфаркт миокарда, нередко встречаются у ветеранов спорта [23, 24]. В связи с этим остается открытым вопрос о возможной связи спортивных тренировок с развитием АС [17, 23, 25]. По-видимому в некоторых исследованиях не учитывались немодулируемые ФР, которым сегодня придается ведущее значение. Поэтому выявление лиц, желающих заниматься спортом, но подверженных риску ССЗ ввиду наследственной отягощенности, — ответственная задача современной спортивной и профилактической медицины.

Характерным признаком (почти у 50% спортсменов) при клиническом обследовании спортсменов являются брадикардия в покое, небольшое смещение верхушечного толчка латерально и ритм галопа с III и IV патологическими тонами, короткий систолический шум. Распространены также изменения на ЭКГ в виде синусовых аритмий с паузами до 2,5 с, АВ-блокады I и II степени типа Мобитц I, которая отражает главным образом повышенный тонус вагуса. Также может быть увеличен вольтаж Р и комплекс QRS в сочетании с инверсией Т в боковых отведениях.

По мнению большинства ученых, более 90 % случаев ВСС в спорте возникает в результате декомпенсации имеющегося (врожденного или приобретенно-

го), но не обнаруженного ранее ССЗ [23–25, 30]. Отсутствие видимых сердечно-сосудистых структурных аномалий на аутопсиях отмечено только в 2 % случаев Всс у молодых спортсменов [30]. Среди причин смерти в возрасте до 35 лет доминируют врожденные структурные аномалии сердца: гипертрофическая кардиомиопатия, аномалии развития коронарных артерий, аритмогенная дисплазия правого желудочка, различные формы гипертрофии левого желудочка миокарда, синдром Марфана, Бругада-синдром, врожденные пороки сердца и пр. [17, 23–25]. В США у молодых спортсменов наиболее часто встречается гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), которая и является причиной более 1/3 всех случаев [23].

Гипертрофическая кардиомиопатия является одной из основных и, вероятно, наиболее распространенных форм кардиомиопатий — заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией [24]. По современным представлениям ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. Было показано, что лишь отдельные мутации ассоциированы с плохим прогнозом и высокой частотой Всс. К ним относятся замены Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp, Arg719Gln, Arg249Gln в гене тяжелой цепи b-миозина, InsG791 в гене миозинсвязывающего белка C и Asp175Asn в гене a-тропомиозина [35].

Типичными являются морфологические изменения: аномалии архитектоники сократительных элементов миокарда (гипертрофия и дезориентация мышечных волокон), развитие фибротических изменений мышцы сердца, патология мелких интрамиокардиальных сосудов [12]. Первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная смерть. Симптомы болезни разнообразны и малоспецифичны, связаны с гемодинамическими нарушениями (диастолическая дисфункция, динамическая обструкция путей оттока, митральная регургитация), ишемией миокарда, патологией вегетативной регуляции кровообращения и нарушением электрофизиологических процессов в сердце [12].

Другим частым нарушением сердечного ритма можно назвать аритмогенную дисплазию правого желудочка (АДПЖ), — наследственное заболевание миокарда, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда преимущественно ПЖ. Клинически проявляется нарушениями ритма сердца в виде желудочковой экстрасистол и правожелудочковой тахикардии с высоким риском Всс у лиц молодого возраста и спортсменов [15]. По данным американских авторов, АДПЖ посмертно диагностируется при-

мерно в 3–4% случаев Всс у молодых спортсменов во время соревнований или тренировок [23]. В регионе Венето в Италии, являющемся эндемичным для этой патологии, АДПЖ в 20% случаев служит причиной внезапной смерти у лиц моложе 35 лет и молодых спортсменов [15]. Вероятный дефект был картирован на 14 хромосоме (14q23-q24). Эта область кодирует ген, ответственный за а-актин, который структурно гомологичен с концевым доменом дистрофина. Годовая частота случаев Всс при АДПЖ достигает 3%, но может быть снижена до 1% при условии проведения ее первичной и/или вторичной профилактики средствами фармакотерапии. В подавляющем большинстве случаев механизмом Всс является акселерация ритма ЖТ и трансформация ее в фибрилляцию желудочков. Peters S. с соавт. [32] проанализировали данные 121 пациента с верифицированным диагнозом АДПЖ и выявили следующие маркеры повышенного риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и Всс:

- мужской пол,
- максимальная продолжительность комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях >110 мс,
- увеличение размеров ПЖ по данным ЭхоКГ, рентгенконтрастной вентрикулографии,
- признаки вовлечения в патологический процесс миокарда левого желудочка (ЛЖ),
- дисперсия интервала JT в левых прекардиальных отведениях >30 мс,
- инверсия зубцов Т в прекардиальных отведениях ЭКГ далее V3,
- дисперсия продолжительности комплекса QRST 50 мс.

Выявление этих признаков представляется наиболее значимым для бессимптомных пациентов с АДПЖ. Выявлена связь АДПЖ с необъяснимой внезапной смертью в молодом возрасте у лиц, не имеющих признаков коронарной болезни [32].

Одной из наиболее часто встречающихся причин Всс, являются наследственные аномалии коронарных артерий, в особенности левой коронарной артерии из переднего синуса Вальсавы [9]. Другой распространенный порок — пролапс митрального клапана (ПМК). Примерно в 30% случаев подтверждается аутосомно-доминантное наследование. Достаточно частое обнаружение ПМК у спортсменов, не предъявляющих никаких жалоб, а также не имеющих никаких патологических сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы, свидетельствует о возможности доброкачественного характера этого феномена. Несмотря на это, обращает на себя внимание высокая частота аритмий и изменений на ЭКГ у спортсменов с ПМК. Это подтверждает его роль в развитии дезадаптации к физическим нагрузкам. Нарушения ритма и проводимости встречаются в 16–79% случаев [9].

ПМК может сопровождаться различными нарушениями ритма сердца, чаще всего желудочковой экстрасистолой. К другим видам аритмий относятся синусовая аритмия, пароксизмальная тахикардия, синдром слабости синусового узла, преждевременное желудочковое сокращение и другие нарушения ритма и проводимости. По разным сведениям, аритмии в покое у лиц с ПМК составляют от 16 до 60%.

Ежегодно от Всс погибает 1 из 200 тыс. юных спортсменов [23], но только 20% случаев Всс регистрируются во время спортивных тренировок [10]. Изучение причин внезапной сердечной смерти имеет большое значение, так как позволяет выделить группы риска, характерные для них клинико-инструментальные критерии, определить обязательный план обследования (например, в отношении детей, решивших заниматься спортом), разработать превентивные мероприятия. Аритмиям принадлежит ведущая роль в патофизиологии Всс. Особое значение имеет диагностика синкопальных и предсинкопальных состояний. «Золотым стандартом» диагностики является регистрация ритма сердца в период возникновения симптомов, и холтеровское мониторирование в данном случае служит одним из основных методов обследования. Существуют независимые факторы высокого риска Всс. К ним относятся: удлинение интервала QT более 440 мс, синкопы, семейные случаи, — большие диагностические критерии. А также малые признаки: ранние желудочковые экстрасистолы и залпы полиморфной желудочковой тахикардии; эпизоды ригидной синусовой брадикардии с ЧСС менее 40 в мин; атипичная синусовая аритмия на тренде ЧСС, паузы ритма более 3 с, оценивается корректно при проведении холтеровского мониторирования [10]. Для каждого патологического состояния характерны специфические факторы риска, выявление которых и служит предметом клинико-электрофизиологических исследований. Разработаны алгоритмы прогнозирования жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти у спортсменов с синдромом удлиненного интервала QT, синдромом слабости синусового узла и желудочковыми аритмиями

Наблюдение и настороженность в отношении аритмий могут предотвратить развитие Всс. В случаях труднодиагностируемых бессимптомных патологических состояний, когда аритмия может стать первым и нередко фатальным проявлением болезни, решающее значение в определении риска развития жизнеугрожающих аритмий и Всс имеет детальная оценка анамнеза, включая семейный, и тщательный анализ симптомов. Обязательно следует предусматривать анализ семейного анамнеза и электрокардиографический скрининг. Удлинение QT — неблагоприятный фактор, указывающий на электрическую нестабиль-

ность миокарда. Всс наиболее часто отмечается у спортсменов с определяемыми сердечными заболеваниями, такими как кардиомиопатии, стеноз аорты, синдром Бругада, полная AV-блокада, желудочковые аритмии, синдром Вольфа-Паркинсона Уайта, удлиненного QT=интервала и др. [9]. При выявлении в семье случаев внезапной или скоропостижной смерти в молодом возрасте, указаний на синкопы или предсинкопальные состояния, необходимо провести полное клиническое обследование, включая электрокардиографию в различных функциональных состояниях и эхокардиографию с доплерографией, холтеровское мониторирование с оценкой вариабельности сердечного ритма, проведение функциональных нагрузочных тестов [24]. Данные исследования должны быть включены в обязательный диагностический протокол всем лицам, собирающимся заниматься спортом.

Надо правильно дозировать уровень нагрузки в спорте и рационально использовать степень физической активности, чтобы она соответствовала возможностям человека, ее выполняющего. Индивидуально подобранная физическая нагрузка способствует улучшению и укреплению здоровья, повышению сопротивляемости к отрицательным воздействиям внешней среды, предупреждает ряд заболеваний и увеличивает продолжительность жизни [23–25, 38]. Одновременно эти и другие авторы утверждают, что регулярные аэробные упражнения снижают риск фатальных и нефатальных инфарктов и других событий [17, 23–25, 30, 37] и рекомендуют использовать физические нагрузки в программах первичной и вторичной профилактики ССЗ [24, 39, 33].

Совершенно очевидно, что достичь прогресса в профилактике сердечно-сосудистых событий в спорте можно, только опираясь на медицинскую генетику. Сегодня мы ясно видим, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у квалифицированных спортсменов, приводящие к ранней инвалидности и преждевременной смерти, — представляют собой наиболее серьезную и значительную проблему не только для спортивной медицины, но и для общества в целом.

В последние годы активно ведутся работы по выявлению генетических маркеров (генов предрасположенности), обуславливающих формирование, развитие и проявление физических качеств человека. Выявление таких маркеров имеет большое практическое значение для спортивного отбора и прогнозирования эффективности тренировки, а также сердечно-сосудистых осложнений, связанных с экстремальными физическими нагрузками. После успешной реализации многолетней международной программы «Геном Человека» появилась возможность идентифицировать гены, связанные с формированием и проявлением физических качеств человека [8]. Подбор опти-

мальных генотипов для достижения высоких спортивных результатов, а также для профилактики негативных последствий физических тренировок и является конечной целью генетического отбора в спорте.

Стремительные успехи в расшифровке генома человека значительно расширили диапазон исследований по выявлению генетической предрасположенности к выполнению мышечной деятельности различного характера и длительности. Одним из наиболее перспективных направлений спортивной генетики является изучение связей спортивных достижений с определенными генами, белковые продукты которых (структурные белки, гормоны, рецепторы, ферменты) могут прямо или косвенно участвовать в развитии функций, необходимых для спортивного совершенствования [7, 5]. Большинство исследователей утверждают, что наиболее важными для спортивных достижений являются гены, определяющие функции сердечно-сосудистой системы [1, 2, 18, 27, 28]. Такими генами являются ген ангиотензин-конвертирующего энзима (ACE) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [3, 8, 27, 40].

ACE — фермент ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем — гуморальных регуляторов артериального давления. Под действием ACE образуется ангиотензин II — сильнейший сосудосуживающий агент и разрушается брадикинин, ответственный за вазодилатацию. Монтгомери и соав. установили связь инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE с ростом спортивных результатов [28, 29]. Генотип I/I по гену ACE позволяет иметь в 7-8 раз большую физическую работоспособность, чем генотип D/D. Это объясняется сниженной концентрацией ACE и лучшей адаптацией организма к тренировкам [5, 28].

Например, атлеты с генотипом D/D по гену ACE предрасположены к бегу на короткие дистанции и к тяжелой атлетике, а к бегу на средние дистанции и гиревому спорту наиболее предрасположены атлеты с генотипом I/I по гену ACE. Если атлеты с генотипом D/D будут заниматься гиревым спортом, то сердце, генетически не адаптированное к нагрузкам на выносливость будет чрезмерно гипертрофироваться (у атлетов с генотипом I/I гипертрофия будет умеренной). Лица с D/D генотипом ACE имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда, ишемической и дилатационной кардиомиопатии [8] и гипертрофии миокарда, что является независимым фактором риска внезапной сердечной смерти (ВСС). Поэтому носителям генотипа D/D нежелательно заниматься видами спорта, где требуется повышенная выносливость (бег на длинные дистанции, лыжные гонки и др.). Результатом таких занятий может быть ранняя инвалидизация и/или преждевременная смерть спортсменов. Указанные различия выражены гораздо ярче у высококвалифицированных спортсменов, чем у квалифи-

цированных [7]. Ангиотензин-II вызывает индукцию инсулиноподобного фактора роста, поэтому понятно увеличение мышечной массы у спортсменов при смещении распределения генотипов в сторону D/D [2]. Было также показано, что показатели артериального насыщения кислородом в условиях высокогорной местности выше у лиц с генотипом I/I [41].

Растет число доказательств генетического влияния на спортивные качества как эволюционной связи между наследственными факторами скорости и силы. Показана высоко значимая корреляция между генотипом актинина-3 (ACTN3), спортивными достижениями и травматизмом [29]. Подтверждается положительный эффект присутствия alpha-actinin-3 на функцию скелетных мышц по генерации усиленных сокращений взрывной силы и скорости. Он даёт эволюционное преимущество, поскольку увеличивает спринтерские качества [22, 42]. А то же время у лиц, не имеющих альфа-актинина-3, компенсаторно вырабатывается альфа-актинин-2 в больших количествах в медленно сокращающихся мышечных волокнах и способствует проявлению большей выносливости [42]. Дифференцированный эффект на скоростные и силовые качества спортсменов подтверждает, что генетический полиморфизм может поддерживаться в популяции с помощью балансировки естественного отбора.

NO и O₂ — модуляторы функции сердца и сосудов. 3 изоэнзима, известных как nitric oxide synthases (NOSs) производят NO. Эндотелиальная NO синтаза (eNOS) является одним из наиболее значимых источников физиологической связи NO и кардиоваскулярной системой. Эта изоформа присутствует в эндотелиальных клетках сосудов и ответственна за вызываемую оксидом азота (NO) вазодилатацию, ингибирование атеросклероза и предупреждение тромбоза [21], а также ВСС. Исследователи Хурана и соав. [20] утверждают, что полиморфизм генотипа eNOS ответствен за разрыв интракраниальной аневризмы и внезапной смерти. Известно, что генотип 5/5 eNOS ассоциирован с проявлением качества выносливости и указывают на предрасположенность к выполнению длительной физической работы [1]. Коломбо и др. [14] показали, что генотип aa (4/4) сочетается с артериальной гипертензией, снижением эластичности сосудистой стенки и гипертрофией миокарда. Эндотелиальная дисфункция обнаруживается на ранних стадиях развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это независимый фактор риска, часто определяющий прогноз [13].

Глютатион S трансфераза M1 (GSTM1) ассоциируется с нарушениями метаболизма сосудистой стенки и предрасположенностью к раннему формированию атеросклеротических бляшек [11, 26]. Одновременно этому гену инкриминируется ответ-

ственность за развитие бронхиальной астмы и полинозов, онкогенеза, а также повышенная чувствительность организма к табакокурению (т.е. курение как фактор риска ССЗ проявляется только в присутствии этого гена). Саадат и Дадбин показали воздействие полиморфизма GSTM1 на систолическое кровяное давление у нормотензивных индивидуалов [34].

Цитохром P450A — метаболический фермент, ассоциирующийся с изменением иммунитета [19], нарушениями эндотелиального метаболизма, и с Всс при приеме рифампина, эритромицина и ампициллина. Ученые из Техасского университета в 2001 г. [16] исследовали причастность цитохром P450A к состояниям различных систем организма. Шлезингер и Стегеман [36] выявили связь P450A с оксидантным стрессом.

Литература

1. Астратенкова И.В., Ахметов И.И., Дружевская А.М. и др. Разработка и применение молекулярно-генетических методов для отбора учащихся в детско-юношеские спортивные школы // Сборник трудов СПбНИИФК. Итоговая научная конференция 19-20 декабря 2005 г. — СПб. — 2005. — С.113-117.
2. Ахметов И., Вафин А., Шарафутдинов И. Генетический анализ особенностей сердечно-сосудистой системы у спортсменов. //Тезисы докладов 78-й Всероссийской студенческой научной конференции. Казань. 13-15 апреля 2004 г., т. 1. с. 24
3. Глотов О., Глотов А., Иващенко Т. и др. Генетическая предрасположенность к физической работоспособности у гребцов //Всероссийская научная конференция «Современные проблемы физической культуры и спорта» 23-24 апреля 2003г.: Тез. докл. — СПб., 2003. — С. 275-277.
4. Калинина А.М. Первичная профилактика ССЗ в деятельности врача общей практики. Лечащий врач — 1998 г.— №5 — С. 4-9
5. Назаров И.Б., Казаков В.И., Гизжа И.В. и др. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента на сердечно-сосудистую систему при систематических физических нагрузках: Тезисы докладов II съезда Вавилевского общества генетиков и селекционеров. Санкт-Петербург, 1 — 5 февраля 2000 г., т. 2, с. 299 — 300.
6. Ощепкова Е.В. О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации». Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002 г.— №1 — С. 3-6.
7. Rogozkin V.A., Nazarov I.B., Kazakov V.I. Генетические маркеры физической работоспособности человека //Теор. и практ. физ. культ., 2000, № 12, с. 34-36.
8. Rogozkin V.A. Расшифровка генома человека и спорт. //Теория и практика физической культуры. 2001, №6, с. 60-63.
9. Шахрджерди Ш., Смоленский А.В., Михайлова А.В. и др. Особенности распределения нарушений ритма и проводимости у спортсменов с пролапсом митрального клапана. Теория и практика физической культуры. Научно-теоретический журнал № 5 — 2004
10. Школьников М.А., Макаров Л.М., Березницкая В.В. и соав. Жизнеугрожающие аритмии и внезапная сердечная смерть у детей [Medline]
11. Binkov B; Smerhovsk Z; Strejc P et al. DNA-adducts and atherosclerosis: a study of accidental and sudden death males in the Czech Republic. *Mutat Res.* 2002; 501(1-2):115-28 (ISSN: 0027-5107)
12. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R. et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2003
13. Claudia Walther; Stephan Gielen; Rainer Hambrecht. The Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Cardiovascular Disease in Humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews.* 32(4):129-134, 2004
14. Colombo M., Paradossi U., Andreassi M. et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease //Clinical Chemistry. 2003;49:389-395.
15. Corrado D, Fontaine G, Marcus F et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *Circulation* 2000;101:e101-6
16. Domanski TL; Finta C; Halpert JR et al. cDNA cloning and initial characterization of CYP3A43, a novel human cytochrome P450. *Mol Pharmacol.* 2001; 59(2):386-92 (ISSN: 0026-895X)
17. Fletcher GF, Balady GJ, Blair SN et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation.* 1996;94:857-862.[Free Full Text]
18. Folland J.P., Hawker K., Leach B. et al. ACE genotype affects the strength training response: 4th Annual congress of the ECSS, Rome, 1999, p.105.
19. Gashaw I; Kirchheiner J; Goldammer M et al. Cytochrome p450 3A4 messenger ribonucleic acid induction by rifampin in human peripheral blood mononuclear cells: correlation with alprazolam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74(5):448-57 (ISSN: 0009-9236)
20. Khurana V.G., Meissner I., Meyer F.B.. Update on Genetic Evidence for Rupture-Prone Compared with Rupture-Resistant Intracranial Saccular Aneurysms Posted 12/13/2004 From Neurosurgical Focus
21. Laura Diamandopoulos, MD, Samuel C. Dudley, Jr. Atrial Fibrillation: Are We Treating the Right Disease? *Cardiovasc Rev Rep* 24(10):514-519, 2003.
22. MacArthur DG; North KN A gene for speed? The evolution and function of alpha-actinin-3. *Bioessays.* 2004; 26(7):786-95 (ISSN: 0265-9247)
23. Maron B.J., Gohman T.E., Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1881-1884.[Medline]
24. Maron B.J, Ara?jo C.G., Thompson P.D., et al. Recommendations for Preparticipation Screening and the Assessment of Cardiovascular Disease in Masters Athletes. American Heart Association Medical/Scientific Statement for Health Professionals, 2001.
25. Maron BJ. The paradox of exercise. *N Engl J Med.* 2000;343:1409-1411.[Free Full Text]
26. Miller EA; Pankow JS; Millikan RC; Bray MS; Ballantyne CM; Bell DA; Heiss G; Li R Glutathione-S-transferase genotypes, smoking, and their association with markers of inflammation, hemostasis, and endothelial function: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* 2003; 171(2):265-72 (ISSN: 0021-9150)
27. Montgomery H., Clarkson P., Bornard M. et al. Angiotensin-con-

- verting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet*, 1999, v. 53, p. 541 – 545.
28. Montgomery H., Clarkson P., Hemingway H. et al. Human gene for physical performance // *Nature*, 1998, v. 393. – P. 221.
29. Niemi AK; Majamaa K es. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet*. 2005; 13(8):965-9 (ISSN: 1018-4813)
30. Pedoe D.T. Sudden cardiac death in sport: spectre or preventable risk? *Br J Sports Med*. 2000;34:137–140.
31. Perusse L, Rankinen T, Rauramaa R, et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2002 update // *Med. Sci. Sports Exerc*. 2003 Aug; 35(8): 1248-64.
32. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999;71:243-50
33. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: P. 841-842
34. Saadat M; Dadbine-Pour A. Influence of polymorphism of glutathione S-transferase M1 on systolic blood pressure of normotensive individuals. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 326(2):449-54 (ISSN: 0006-291X)
35. Seidman J.G., Seidman C.E. The genetic basis for cardiomyopathy. From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001; 104: P.557-567
36. Schlezinger JJ; Stegeman JJ Induction and suppression of cytochrome P450 1A by 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl and its relationship to oxidative stress in the marine fish scup (*Stenotomus chrysops*). 01; 52(*Aquat Toxicol*. 202):101-15 (ISSN: 0166-445X)
37. Thiene G, Basso C, Corrado D. Is prevention of sudden death in young athletes feasible? *Cardiologia* 1999;44:497-505
38. Tsujita Y, Baba S, Yamauchi R, Mannami T, Kinoshita M, Yamamoto R, et al. Association analyses between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in Japanese: the Suita study // *J Hypertens* 2001;19:1941-1948
39. Williams C, ed. Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in the European Union. Brussels, Belgium: European Heart Network; 1999
40. Williams Alun G., Sukhbir S. Dhamrait, Peter T. E. Wootton, et al. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance // *J Appl. Physiol*. 96: 938-942, 2004.
41. Woods D., Pollard A., Collier D., et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene and arterial oxygen saturation at high altitude // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, August 1, 2002; 166(3): 362 – 366.
42. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance // *Am. J Hum. Genet*. 2003 Sep; 73(3): 627-31.

Поступила