

Роль наследственных факторов в генезе стрессиндуцированной трансформации «спортивного сердца»

Е.В. Линде¹ (1,2), И.И. Ахметов (3)

1. Российский государственный университет физической культуры, спорта и туризма;
2. Московский научно-практический центр спортивной медицины;
3. ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ физической культуры», Москва, Санкт-Петербург, Россия.

В работе представлены результаты исследований влияния наследственных факторов - полиморфизмов генов ангиотензинконвертирующего фермента (ACE), генов-регуляторов систем PPAR и NFAT, гена кальцинейрина (CNB) и гена роста эндотелии сосудов (VEGFA) на морфофункциональные особенности спортивного сердца. Выявлены аллели предрасположенности его патологической трансформации. Сформулированы рекомендации для формирования групп риска кардиальной патологии среди спортсменов на основании результатов молекулярно-генетического скрининга.

Ключевые слова: патологическая трансформация «спортивного сердца», генетический полиморфизм, молекулярно-генетический скрининг, «гены предрасположенности» спортивной кардиальной патологии.

Активное внедрение молекулярно-генетических методов исследования в медицину и кардиологию привело к расширению горизонтов в понимании роли взаимодействия наследственных и средовых факторов в развитие целого ряда патологических состояний, в том числе и у спортсменов (7-12). Согласно демографическим данным на протяжении последних 20 лет в спортивной среде зарегистрирован резкий рост специфической спортивной кардиальной патологии, которая является одной из главных причин снижения функционального состояния, несвоевременного окончания спортивной карьеры и даже гибели спортсменов (4-5, 31). В ряде западноевропейских стран показатель смертности от сердечно-сосудистой патологии среди спортсменов в 2,5 раза превышает его среднее значение для лиц, не занимающихся спортом (22, 33). Основной причиной этой неблагоприятной ситуации является патологическая трансформация «спортивного сердца», признаки которой, по мнению большинства зарубежных авторов, имеют от 30 до 75 % спортсменов различных спортивных специализаций (26, 31-32). По мнению В. Марон (1995г), одного из ведущих специалистов по проблеме поражений сердца в спорте, это сложное состояние характеризуется клиническим и функциональным полиморфизмом и, в большинстве случаев, имеющее семейный характер (26).

На протяжении более чем 100 лет специалисты в области спортивной медицины и кардиологии пытались понять, каковы характеристики физиологического «спортивного сердца» и что является причиной его патологической трансформации? В настоящее время известно, что в основе как физиологических, так и патологических изменений «спортивного сердца» находится перестройка его архитектуры (ремоделирование)(31). Этот процесс в первую очередь включает изменение геометрии миокарда желудочков гипертрофического и дилатационного характера, а также пространственных взаимоотношений кардиомиоцитов, сопровождающееся иммунными и цитобиохимическими сдвигами (5,34). Существует мнение, что характер этих изменений специфичен и зависит от индивидуальной чувствительности организма спортсмена к профессионально-спортивным факторам риска (виду спорта, длительности и интенсивности спортивных занятий и адекватности тренировочного процесса) (5-12). Суммируя все вышесказанное можно предположить, что в основе как физиологической, так и патологической трансформации «спортивного сердца» находятся единые наследственно обусловленные молекулярно-биологические механизмы, которые в условиях адекватных физических нагрузок детерминируют процесс физиологического ремоделирования, а под влиянием спортивных перегрузок являются триггерами жизнеугрожающих состояний.

Это предположение тесно связано с открытиями в области эконогенетики, науки о влиянии внешней среды на проявление наследственных особенностей организма человека и о роли в этом процессе генетических полиморфизмов. Генетические полиморфизмы – это нейтральные мутации, определяющие внутривидовое разнообразие и определяющие границы индивидуаль-

¹Адрес для переписки:
Линде Елена Викторовна,
105122, Москва, Сиреневый бульвар, 4
Российский государственный университет
физической культуры, спорта и туризма.
Тел. (495) 166 76 81, Моб. 8 916 319 27 96
e-mail: elena.linde@gmail.ru
Статья получена 18 мая 2010 г.
Принята в печать 3 июня 2010 г.

ной внутривидовой изменчивости (23). Наиболее полно вопросы экогенетической патологии и генетического полиморфизма были изучены в научных проектах известных американских специалистов Л.Ковалли-Сфорса, К. Олдена и К. Бушара. В рамках первого проекта «Разнообразие генома человека» («Human Genome Diversity Project») решались фундаментальные задачи, связанные с происхождением человека, возникновением рас, этногенезом, антропологией и др. (23) В задачи второго проекта «Внешняя среда и геном человека» («Environmental Genome Project») входило изучение генных основ индивидуальной чувствительности или устойчивости человека к неблагоприятным экзогенным факторам (16). В ходе исследований возникло представление о существовании «генов предрасположенности» - аллелей полиморфных генов, совместимых с рождением и жизнью, но при определенных условиях способствующих развитию различных экогенетических заболеваний. Как правило, патологические состояния этой группы носят мультифакториальный характер, т.к. в отличие от моногенной патологии, формирующейся в результате генных мутаций, необходимым условием для развития экогенетической патологии является наличие как «генов предрасположенности», так и неблагоприятных факторов внешней среды. В зависимости от особенностей провоцирующего фактора гены предрасположенности относят либо к генам внешней среды («environmental genes»), либо к генам – триггерам, запускающим патологический процесс (16).

В связи с вышесказанным особый интерес для спортивной медицины представляют исследования, начатые в 1995 году под руководством К.Бушара и направленные на поиск специфических генетических детерминант спортивной успешности (17). В рамках этого проекта было изучено более 130 «спортивных полиморфизмов», имеющих повышенную концентрацию в спортивной среде и связанных с развитием определенных спортивных качеств (быстроты, выносливости, силы) (15). Однако в клинической медицине некоторые из «спортивных полиморфизмов» (*ген ангиотензинконвертирующего фермента (ACE)*, *гены-регуляторы жирового обмена (PPAR)*, *гены-регуляторы гипертрофического ответа миокарда (SpB и NFAT)* а также *гены-регуляторы роста эндотелия сосудов (VEGF)*) являются «генами предрасположенности» для целого ряда серьезных экогенетических заболеваний. Среди них гипертоническая и ишемическая болезнь сердца, аритмии, сахарный диабет 2-го типа и ожирение (18-19, 21-22). Возможно, специфические комбинации этих генетических факторов не только влияют на рост спортивных показателей, но и под воздействием спортивных перегрузок приводят к патологической трансформации спортивного сердца. Поиск ответа на этот вопрос оказался достаточно трудным, т.к. помимо изуче-

ния клинико-функциональных и биохимических механизмов патологических изменений необходимо было учитывать конкретные факторы среды (условия и характер тренировочной и соревновательной деятельности), обуславливающие патологическое действие генов.

На протяжении последних 5 лет Лаборатория функциональной диагностики Российского Государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма (РГУФКСИТ) совместно с Московским научно-практическим центром спортивной медицины (МНПЦСМ – директор З.Г.Орджоникидзе) и Санкт-Петербургским НИИ физической культуры проводят исследования по идентификации новых «спортивных» полиморфизмов и их ассоциации с морфофункциональными особенностями спортивного сердца. За это время в лаборатории было проведено комплексное клинико-функциональное и генетическое обследование более чем 300 высококвалифицированных спортсменов (МС, МСМК, ЗМС) циклических (гребля, конькобежное многоборье), скоростно-силовых (единоборства), сложно-координационных (спортивная гимнастика), игровых (большой теннис) и сложнотехнических (авто и мотоспорт) видов спорта. Основное внимание в исследовании уделялось изучению наследственных факторов физиологической и патологической трансформации «спортивного сердца». Как известно, главной особенностью физиологического «спортивного сердца» является наличие незначительной гипертрофии миокарда, которая, по мнению ведущих спортивных кардиологов не должна превышать 13 мм (26, 33). Другой не менее важной характеристикой физиологического спортивного сердца является умеренное увеличение конечно-диастолического диаметра (КДД) левого желудочка (до 55 мм), не превышающее критического значения, равного 60 мм (26). В нашем исследовании физиологическое (до 13 мм) увеличение толщины миокарда задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) было обнаружено у 25% спортсменов. 75% имели увеличение толщины миокарда ЗСЛЖ от 13 до 17 мм. Диаметр полости ЛЖ находился в границах от 46 до 58 мм, т.е. не превышал критический уровень, характерный для документированной кардиальной патологии. В процессе исследования мы обратили внимание на то, что полученные эхокардиографические результаты вступали в противоречие с данными электрокардиографии, согласно которым лишь у 7% спортсменов были выявлены ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Такое несоответствие можно объяснить тем, что, согласно большинству исследований, формирование физиологического «спортивного сердца» сопровождается гипертрофией как левых, так и правых его отделов (таблица 1).

Симметричность гипертрофических изменений, как правило, приводит к отсутствию на ЭКГ клинически значимых изменений и формирова-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика физиологического и патологического «спортивного сердца» (26).

Признаки	Физиологическое спортивное сердце	Патологическое спортивное сердце
Характер гипертрофии	Симметричная до 13 мм	Ассиметричная более 13 мм
Полость ЛЖ в диастолу	≤ 60 мм	≥ 60 мм
Заполнение ЛЖ	Нормальное	Аномальное
Размеры левого предсердия	≤ 40 мм	≥ 40 мм
Толщина стенок ЛЖ	Уменьшается при прекращении тренировок	Остается постоянной

нию практически нормальной ЭКГ (32). Наличие электрокардиографических признаков гипертрофии миокарда у спортсменов при отсутствии у них эхокардиографически подтвержденной ассиметричной гипертрофии может свидетельствовать о доморфологическом вовлечении в процесс либо правого, либо левого отделов сердца и является предиктором формирования патологического спортивного сердца у спортсменов (32). В нашем случае, подгруппа с электрокардиографическими признаками гипертрофии миокарда состояла исключительно из мужчин, имеющих высокий спортивный разряд (3-МСМК и 2-ЗМС) и входящих в состав сборных России по гребле (4) и конькобежному многоборью (1).

Изучение влияния наследственных факторов на отдельные морфо-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы у спортсменов проходило в несколько этапов. На первом этапе был определен спектр генетических полиморфизмов, имеющих повышенную концентрацию в спортивной среде и, возможно, участвующих в патологической трансформации спортивного сердца. В качестве генов-кандидатов были выбраны следующие: ген ангиотензинконвертирующего фермента (*ACE*), гены-регуляторы систем *PPAR* и *NFAT*, ген кальцинейрина (*CNB*) и ген роста эндотелии сосудов (*VEGFA*) (таблица 1).

Таблица 2. Спектр функциональной активности полиморфизмов генов (*G/C*) *PPARA*, (*T/C*) *PPARD*, (*G/A*) *NFATC4*, (*I/D*) *ACE*, (*5I/5D*) *CNB*, (*G/C*) *VEGFA*.

Ген	Кодируемый белок	Функции гена	Классификация полиморфизмов (refSNP)
<i>PPARA</i>	<i>PPARα</i>	Регулирует активность генов, отвечающих за обмен углеводов и жиров в миокарде	rs4253778 G
<i>PPARD</i>	<i>PPARδ</i>	Регулирует активность генов, отвечающих за обмен холестерина, окисление жирных кислот	rs2016520
<i>NFATC4</i>	Ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов	Регулирует экспрессию множества генов, в т.ч. генов цитокинов (ФНО-α, IL 1,4,5)	rs2229309
<i>ACE</i>	Ангиотензин-превращающий фермент	Катализирует превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II, регулирующих сосудистый тонус	rs4340
<i>VEGFA</i>	Фактор роста эндотелия сосудов	Стимулирует рост клеток эндотелия сосудов, защищает миоциты от апоптоза	rs2010963
<i>CNB</i>	Кальцимодулин-зависимая протеинфосфатаза	Играет главную роль в преобразовании сигналов гипертрофии	+5/-5 промотор

Затем была изучена взаимосвязь полиморфизмов выше названных генов с гипертрофией миокарда ЛЖ, превышающей 13 мм. В результате исследований было выявлено участие аллелей полиморфных генов системы *PAAC* (*D-ACE*) (7, 13), аллелей генов-регуляторов жирового обмена (*C – PPARA*; *C – PPARD*) (1,8-9), генов-регуляторов гипертрофического ответа (*D-CNB*) (2, 10-12) и *NFAT* (*Ala160 NFATC4*) (3, 10) а также аллеля *G* гена-регулятора роста эндотелия сосудов (*G-VEGFA*) (10-12) в формировании неадекватного гипертрофического ответа у спортсменов различных специализаций.

Полученные результаты подтверждают мнение Chin E. (2000 г) о том, что в стимуляции патологической гипертрофии миокарда участвует множество сигнальных путей (19-20). Существует мнение, что стрессиндуцированное изменение регуляторных генетических программ потенцирует активацию экспрессии широкого спектра генов, включая гены белков-саркомеров скелетных мышц и миокарда, ряда сигнальных систем, ионных каналов и других, включая ряд митохондриальных генов, приводящие к ремоделированию «спортивного сердца» (25, 27, 29). Полученные в исследовании результаты дают возможность предположить, что в механизме постстрессорного ремоделирования миокарда у спортсменов принимает участие активированный кальцинейрин-зависимый сигнальный путь. В исследованиях Molkentin и др., (1998) было показано, что активированный кальцинейрин и его нисходящий эффектор *NFATc4* способны индуцировать гипертрофированный рост кардиомиоцитов *in vitro* (27). В свою очередь экспрессия в сердце трансгенных мышей активной формы кальцинейрина приводит к прогрессивной гипертрофии миокарда с последующей его дилатацией, сердечной недостаточностью и смертью (27-28, 36). Выявленная ранее взаимосвязь гена *NFATC4* с физической активностью (2), а также полученная в исследовании более высокая частота *Ala* аллеля *NFATC4* у высококвалифицированных спортсменов с гипертрофией миокарда более 13 мм (10) предполагает участие вышеназванных генетических факторов в патологической трансформации спортивного сердца. Данное предположение подтверждает обнаруженное ранее в эксперименте участие иммунной системы в процессе патологического стресс-индуцированного ремоделирования кислородтранспортной системы у спортсменов под влиянием неадекватных физических нагрузок (4, 6).

С другой стороны, в основе патологической гипертрофии миокарда у спортсменов находится изменение энергетического метаболизма, сопровождающееся увеличением утилизации глюкозы и уменьшением окисления жирных кислот за счет снижения уровня мРНК, кодирующей окислительные ферменты. Экспериментальным доказательством данного факта послужило фор-

мирование гипертрофии миокарда у модельных животных с генетически обусловленным дефектом в строении митохондриальных ферментов и подавлением утилизации жирных кислот (25).

Особое внимание в исследовании было уделено изучению взаимосвязи D-аллеля гена *ACE* с особенностями строения спортивного сердца. Известно, что гиперактивация ангиотензинконвертирующего фермента способствует пролиферации соединительнотканых элементов миокарда (коллагена I типа) с последующим снижением эластичности миокарда (37). Помимо выявленной в исследовании корреляции D-аллеля с гипертрофией миокарда более 13 мм у спортсменов (29, 7), в клинической кардиологии он рассматривается как фактор наследственной предрасположенности к инфаркту миокарда (18) и риску внезапной сердечной смерти (ВСС). Причем риск ВСС у носителей DD-генотипа увеличен в 1,8 раз, а у носителей DD-генотипа – более чем в 2,2 раза (21). В работах Zee et al. показано, что носительство DD полиморфизма значительно уменьшается с возрастом, что позволяет сделать вывод о влиянии этого аллеля на риск фатальных сердечных заболеваний (37). В работах Nakai K. (1994) была найдена ассоциация генотипа DD с увеличением числа пораженных сосудов при ИБС, в работах Amant et al. (1997) – с количеством стенозов и рестенозов после коронарной ангиопластики (22, 30). Учитывая доказанный стрессиндуцированный характер патологических изменений сердечно-сосудистой системы у спортсменов можно предположить, что повышенная активность фермента ACE, связанная с носительством D-аллеля, вызывает нарушение релаксации миокарда, сопровождающееся гипертонией левого желудочка, и лежит в основе декомпенсации гипертрофии, патологической дилатации «спортивного сердца» со снижением его функциональной активности. Таким образом, D-аллель (*ACE*), возможно, является триггером стресс-индуцированной спортивной кардиальной патологии, а носительство его гомозиготного сочетания является неблагоприятным фактором для занятий спортом. В нашем исследовании неблагоприятное гомозиготное сочетание DD (*ACE*) было обнаружено у 25% конькобежцев-многоборцев, 18% гребцов-академистов, 20% стрелков, 30% дайверов, 21% самбистов. В процессе исследования было проведено сравнение функциональных параметров спортсменов-единоборцев, имеющих неблагоприятное гомозиготное сочетание DD (*ACE*). У спортсменов данной подгруппы отмечалось достоверное снижение физической работоспособности, неадекватный рост артериального давления и ЧСС в нагрузке, а также прогрессирующее снижение сегмента ST при нагрузке на уровне порога анаэробного обмена (7).

Полученные результаты дают возможность предположить, что в процессе как физиологии

и патологической трансформации «спортивного сердца» принимают участие «гены предрасположенности», реализующие свое патологическое воздействие лишь в определенных экологически неблагоприятных условиях (например – в условиях повторяющихся психо-функциональных спортивных перегрузок). В свою очередь, патологическая стрессиндуцированная трансформация «спортивного сердца» относится к экогенетической патологии, манифестация которой тесно связана как с воздействием профессионально-спортивных факторов риска, так и с наличием в генотипе спортсменов неблагоприятных полиморфных аллелей предрасположенности: системы PAAC (*D-ACE*) (7,17), регуляторов жирового обмена (*C – PPARA*; *C – PPARD*) (1,7-11), гипертрофического ответа (*D-CNB*) (2) и NFAT (*Ala160 NFATC4*) (2) а также регулятора роста эндотелия сосудов (*G-VEGFA*). Для подтверждения данного предположения необходимо дальнейшее, более детальное изучение молекулярно-генетических механизмов патологической трансформации спортивного сердца у спортсменов различных специализаций, возможное только при использовании междисциплинарного подхода и объединения усилий специалистов в области фундаментальных методов исследования, а также клинических и спортивных кардиологов. Наиболее значимым практическим результатом всестороннего изучения клеточных и молекулярных основ формирования патологического спортивного сердца должна стать разработка новых геноспецифических методов кардиопротекции в спорте, позволяющих снизить риск развития в спортивной среде специфических экогенетических заболеваний и подарить нашим спортсменам спортивное долголетие.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Учитывая, что выявленные нами «гены предрасположенности» стресс-индуцированной трансформации спортивного сердца являются объектом изучения «спортивной генетики» и используются для отбора и профилизации юных спортсменов, мы настоятельно рекомендуем своевременно выявлять в генотипе юных спортсменов гомозиготные и, в некоторых случаях, гетерозиготные формы вышеназванных полиморфизмов. Наличие в генотипе юных спортсменов 5 и более аллелей риска (*PPARA C*, *PPARD C*, *CNB D*, *NFATC4 Ala160* и *VEGFA G*) может быть использовано в качестве критерия для формирования «группы риска» кардиальной патологии с целью индивидуализации тренировочного процесса и ограничением занятий циклическими видами спорта. Показанием к ограничению физических нагрузок должно являться наличие в генотипе как юного, так и высококвалифицированного спортсмена гомозиготного сочетания (DD- полиморфизма) гена *ACE*, являющегося геном предрасположенности развития жизнеугрожающих

состояний и неблагоприятным фактором для занятий Большим спортом. Особого внимания требуют спортсмены, тренирующие скоростно-силовые качества, т.к. среди них значительно повышена частота D-аллелей гена ACE (Рогозкин В.А., 2000)

Список литературы.

1. Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Рогозкин В.А. Ассоциация полиморфизма гена PPARC с физической деятельностью человека. Молекулярная биология, 2007, 41, 5, 852-857.
2. Ахметов И.И., Линде Е.В., Шихова Ю.В. и др. Влияние полиморфизма гена кальциневрина на некоторые морфо-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы спортсменов. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2008, 94, 8, 915-922.
3. Ахметов И.И., Попов Д.В., Шихова Ю.В. и др. Полиморфизм гена NFATC4 и аэробная выносливость у спортсменов. Технологии живых систем, 2009, 2.
4. Дегтярёва Е. А., Линде Е.В., Иде Хасан и др. Подходы к прогнозированию стрессорной кардиомиопатии у юных спортсменов олимпийского резерва и обоснование методов протекции. Международный медицинский журнал: ИМЖ, 2002, 6, 521-526.
5. Дегтярева Е.А., Жданова О.И., Линде Е.В. Роль иммунологических нарушений в патологической трансформации спортивного сердца. Актуальные проблемы детской спортивной кардиологии. Сборник научных трудов РАСМИРБИ, 2009, 78-98.
6. Линде Е.В. Провоспалительные цитокины и особенности максимальных тредмил-тестов у юных спортсменов, тренирующих выносливость. Дис. ... кандидата мед. наук, М., 2004, 17 с.
7. Линде Е.В., Астратенкова И.В., Ахметов И.И., Простова А.Б. Морфо-функциональное ремоделирование миокарда спортсменов и генетический полиморфизм. Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. Сб. научных трудов. М., 2006, 2, 23-38.
8. Линде Е.В., Ахметов И.И., Астратенкова И.В., и др. «Спортивное сердце» и генетический полиморфизм. Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации, 2006, 4(19), 18-25.
9. Линде Е.В., Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Федотова А.Г. Роль наследственных факторов в гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии, 2007, 13, 49-54.
10. Линде Е.В., Ахметов И.И., Орджоникидзе З.Г. и др. Клинико-генетические аспекты формирования спортивного сердца у высококвалифицированных спортсменов. Вестник спортивной науки, 2009, 2, 32-37
11. Линде Е.В., Ахметов И.И., Орджоникидзе З.Г. и др. Влияние полиморфизмов генов ACE, PPARA, PPARC и NFATC4 на клинико-функциональные характеристики спортивного сердца. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии, 2009, 17, 50-56
12. Линде Е.В., Ахметов И.И. Клинико-генетические аспекты в формировании «спортивного сердца». Актуальные проблемы детской спортивной кардиологии. Сборник научных трудов РАСМИРБИ, 2009, 99-120.
13. Рогозкин В.А., Назаров И.Б., Казаков В.И. Генетические маркеры физической работоспособности. Теория и практика физической культуры, 2000, 12, 34-36
14. Ahmetov I.I., Mozhayskaya I.A., Flavell D.M., et al. PPAR gene variation and physical performance in Russian athletes. Eur. J. Appl. Physiol., 2006, 97(1), 103-108.
15. Ahmetov I.I., Rogozkin V.A. Genes, athlete status and training. An overview. In: Genetics and Sports, edited by Collins M. Basel, Karger, 2009.
16. Brown P.O., Hartwell L. Genomics and human disease--variations on variation. Nature Genet., 1998, 18, 91-93.
17. Bouchard C., Leon A.S., Rao D.C., et al. The HERITAGE family study. Aims, design, and measurement protocol. Med. Sci. Sports. Exerc., 1995, 27(5), 721-9.
18. Cambien F., Pirier O., Lecerf L., et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature, 1992, 359, 641-644.
19. Chin E.R., Olson E.N., Richardson J.A., et al. A calcineurin-dependent pathway controls skeletal muscle fiber type. Genes Dev., 1998, 12, 2499-2509.
20. Crabtree G.R. Generic signals and specific outcomes: Signaling through Ca²⁺, calcineurin, and NF-AT. Cell, 1999, 96, 611-614.
21. Evans A.E., Poirier O., Kee F., et al. Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. Q J Med., 1994, 87, 4, 211-4.
22. Futterman L.G., Myerburg R. Sudden death in athletes: an update. Sports Med., 1998, 26, 5, 335.
23. Harding R.M., Sajantila A. Human genome diversity - a Project? Nature Genet., 1998, 18, 307-308.
24. Heine H. Grundheit-Krankheit. Stress. Biol. Med., 1997, 26, 5, 503-511.
25. Jamshidi Y., Montgomery H.E., Hense H-W., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. Circulation, 2002, 105, 950-955.
26. Maron B.J., Bonow R.O., Salberg L., et al. The first patient clinically diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy. Am. J. Cardiol., 2008, 102, 10, 1418-20.
27. Molckentin J.D., Lu J.R., Antos C.L., et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. Cell., 1998, 93, 215-228.
28. Molckentin J.D. Calcineurin and beyond: cardiac hypertrophic signaling. Circ. Res., 2000, 87, 731-738.
29. Montgomery H., Clarkson P., Dollery C.M., et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. Circulation, 1997, 96, 741-747.
30. Nakai K., Itoh C., Miura Y., et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. Circulation, 1994, 90, 5, 2199-202.
31. Pelliccia A., Maron B. et al. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. Circulation, 2005, 105, 944-949.
32. Pelliccia A., Maron B. Athletes heart electrocardiogram mimicking hypertrophic cardiomyopathy. Curr. Cardiol. Rep., 2001, 3, 2, 147-51.
33. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lindqvist L. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 2001, 22, 1374-1450.
34. Sharp N.C., Koutedakis Y. Sport and the overtraining syndrome: Immunological aspect. Br. Med. Bull., 1992, 48, 3, 518-33.
35. Wei S., Chow L.T., Shum I.O. et al. Left and right ventricular collagen type I/III ratios and remodeling postmyocardial infarction. J. Card. Fail., 1999, 5, 11726.
36. Zaichuk T.A., Shroff E.H., Emmanuel R., et al. Nuclear factor of activated T cells balances angiogenesis activation and inhibition. J. Exp. Med., 2004, 199, 1513-1522.
37. Zee R.Y., Bennett C.L., Schrader A.P., Morris B.J. Frequencies of variants of candidate genes in different age groups of hypertensives. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1994, 21, 11, 925-30.