



Спортивная Медицина:

наука и практика



T. 11 №4

2021

*Sports
Medicine:*

research and practice



КЛИНИКА ЛУЖНИКИ

спортивная медицина

Клиника спортивной медицины «Лужники» — 70-летний опыт в медицинском обеспечении профессионального спорта высших достижений.

Клиника «Лужники» ведет научно-практическую деятельность. Наши специалисты принимают участие в крупнейших конференциях, обмениваются опытом с ведущими клиниками и университетами. На базе Клиники функционирует научно-клиническое отделение Кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Сеченовского Университета.

Основные направления деятельности:
углубленные медицинские обследования, функциональная диагностика, кардиология, восстановительное лечение.



АНО «Клиника Спортивной Медицины»
Москва, ул. Лужники 24, стр. 1
+7 495 125 000 5 | www.csmed.ru



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



КЛИНИКА ЛУЖНИКИ
спортивная медицина

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Автономная некоммерческая организация «Клиника Спортивной Медицины-Лужники»
119048, Москва, ул. Лужники, д. 24
Ачкасов Евгений Евгеньевич
121309, Москва, 1-й Волоколамский проезд, д. 15/16

Спортивная медицина: наука и практика

научно-практический журнал

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Назначение журнала «Спортивная медицина: наука и практика» — обеспечение спортивных врачей и других специалистов в области спортивной медицины (врачи сборных команд и клубов, врачебно-спортивных диспансеров, фармакологов, кардиологов, травматологов, психологов, физиотерапевтов, специалистов функциональной диагностики и т.д.) информацией об отечественном и зарубежном опыте и научных достижениях в сфере спортивной медицины, антидопингового обеспечения спорта и реабилитационных программ для спортсменов.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Ачкасов Е.Е. — проф., д.м.н., зав. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации, директор Клиники медицинской реабилитации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), зам. председателя медицинского комитета Российского футбольного союза (Россия, Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Поляев Б.А. — проф., д.м.н., зав. каф. реабилитации и спортивной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный специалист по спортивной медицине Минздрава России (Россия, Москва)

Медведев И.Б. — проф., д.м.н., руководитель Комиссии ПКР по медицине, антидопингу и классификации спортсменов (Россия, Москва)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

Ханферьян Р.А. — проф., д.м.н., профессор каф. иммунологии и аллергологии РУДН (Россия, Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Асанов А.Ю. — проф., д.м.н., зав. каф. медицинской генетики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), член Европейского общества генетики человека (ESHG) (Россия, Москва)

Бурчер Мартин — проф., д.м.н., глава секции спортивной медицины Института спортивных наук Университета Инсбрука (Австрия, Инсбрук)

Глазачев О.С. — проф., д.м.н., профессор каф. нормальной физиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Россия, Москва)

Гончаров Н.Г. — проф., д.м.н., зав. каф. травматологии и ортопедии РМАНПО (Россия, Москва) (*Травматология и ортопедия*)*

Гуревич К.Г. — проф. РАН, проф., д.м.н., зав. каф. ЮНЕСКО «ЗОЖ — залог успешного развития» МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Россия, Москва)

Дидур М.Д. — проф., д.м.н., директор Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Россия, Санкт-Петербург) (*Клиническая медицина*)*

Епифанов А.В. — проф., д.м.н., зав. каф. восстановительной медицины МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Россия, Москва) (*Нервные болезни*)*

Каркищенко В.Н. — проф., д.м.н., директор Научного центра биомедицинских технологий ФМБА России (Россия, Москва) (*Фармакология, клиническая фармакология*)*

Касрадзе П.А. — проф., д.м.н., директор департамента спортивной медицины и медицинской реабилитации Центральной Университетской клиники и зав. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации Тбилисского государственного медицинского университета (Грузия, Тбилиси)

Касымова Г.П. — проф., д.м.н., зав. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации института постдипломного образования Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (Казахстан, Алматы)

Ландырь А.П. — к.м.н., доцент клиники спортивной медицины и реабилитации Тартуского университета (Эстония, Тарту)

Маргазин В.А. — проф., д.м.н., профессор каф. медико-биологических основ спорта Ярославского ГПУ им. К.Д. Ушинского (Россия, Ярославль) (*Гигиена*)*

Николенко В.Н. — проф., д.м.н., зав. каф. анатомии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Россия, Москва) (*Медико-биологические науки*)*

Оганесян А.С. — проф., д.б.н., начальник Антидопинговой службы Армении Республиканского центра спортивной медицины и антидопинговой службы ГНКО (Армения, Ереван)

Осадчук М.А. — проф., д.м.н., зав. каф. поликлинической терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Россия, Москва)

Парастаев С.А. — проф., д.м.н., профессор каф. реабилитации и спортивной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Россия, Москва) (*Профилактическая медицина*)*

Поляков С.Д. — проф., д.м.н., главный научный сотрудник Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей Минздрава России (Россия, Москва) (*Педиатрия*)*

Потапов В.Н. — проф., д.м.н., профессор каф. гериатрии и медико-социальной экспертизы РМАНПО (Россия, Москва)

Пузин С.Н. — акад. РАН, проф., д.м.н., зав. каф. медико-социальной экспертизы и гериатрии РМАНПО (Россия, Москва) (*Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация*)*

Середа А.П. — д.м.н., профессор каф. восстановительной медицины, лечебной физкультуры и спортивной медицины (курортологии и физиотерапии) Института повышения квалификации ФМБА России (Россия, Москва) (*Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия*)*

Смоленский А.В. — проф., д.м.н., директор НИИ спортивной медицины, зав. каф. спортивной медицины РГУФКСМиТ (ГЦОЛИФК) (Россия, Москва) (*Кардиология*)*

Суста Дэвид — доктор наук, спортивный врач, ведущий научный сотрудник Центра профилактической медицины Городского Университета Дублина (Ирландия, Дублин)

Токаев Э.С. — проф., д.т.н., ген. директор ЗАО Инновационная компания «АКАДЕМИЯ-Г» (Россия, Москва)

Збигнев Вашкевич — доктор медицины, профессор каф. физического воспитания Академии физического воспитания им. Ежи Кукучки (Польша, Катовицы)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Бернарди Марко — доктор медицины, профессор каф. физиологии и фармакологии «Витторио Эспамер» Университета Сапиенца (Италия, Рим)

Караулов А.В. — акад. РАН, проф., д.м.н., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Россия, Москва)

Мариани Пьер Паоло — проф., доктор медицины, проректор Римского Университета «Форо Италико», травматолог-ортопед клиники «Вилла Стюарт» (Италия, Рим)

Рахманин Ю.А. — акад. РАН, проф., д.м.н., главный научный консультант Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью (Россия, Москва)

Шкробко А.Н. — проф., д.м.н., проректор по учебной работе, зав. каф. лечебной физкультуры и врачебного контроля с физиотерапией ЯГМА (Россия, Ярославль)

* Член редакционной коллегии, ответственный за данную научную специальность или группу специальностей



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



КЛИНИКА ЛУЖНИКИ
СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Founded by:

Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University)
8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia
Luzhnik Sports Medicine Clinic
24, Luzhnik str., Moscow, 119048, Russia
Evgeny E. Achkasov
15/16, pr-d 1-j Volokolamskij,
Moscow, 121309, Russia

Sports Medicine: Research and Practice

research and practical journal

FOCUS AND SCOPE

“Sports medicine: research and practice” journal provides information for physicians (team physicians, prophylactic centers doctors, pharmacists, cardiologists, traumatologists, psychologists, physiotherapists, functional diagnosticians) based on native and foreign experience and scientific achievements in sports medicine, doping studies and rehabilitation programs for athletes.

EDITOR-IN-CHIEF:

Evgeny Achkasov — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Director of the Clinic of Medical Rehabilitation of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Deputy Chairman of the Medical Committee of the Russian Football Union (Moscow, Russia)

ASSOCIATE EDITORS:

Boris Polyakov — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Department of Exercise Therapy, Sports Medicine and Recreation Therapy of the Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Expert (Sports Medicine) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Igor Medvedev — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Medicine, Anti-Doping and Athletes Classification Commission of the Russian Paralympic Committee (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR:

Roman Khanferyan — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Professor of the Department of Immunology and Allergology of The Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Aly Asanov — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Department of Clinical Genetics of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Member of the European Society of Human Genetics (ESHG) (Moscow, Russia)

Martin Burtscher — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of Sports Medicine Section of the Institute of Sports Science of the University of Innsbruck (Innsbruck, Austria)

Oleg Glazachev — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Professor of the Department of Normal Physiology of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Nikolay Goncharov — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Traumatology and Orthopedics*)*

Konstantin Gurevich — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the UNESCO Department «A healthy lifestyle is a guarantee of progress» of the A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Mikhail Didur — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Director of the Bekhtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint-Petersburg, Russia) (*Clinical Medicine*)*

Aleksandr Epifanov — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of the A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Diseases of Nervous System*)*

Vladislav Karkishchenko — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Director of the Research Centre of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia) (*Pharmacology, Clinical Pharmacology*)*

Pavel Kasradze — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Director of Sports Medicine and Rehabilitation at the Central University Hospital, Head of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation of the Tbilisi State Medical University (Tbilisi, Georgia)

Gulnara Kasymova — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation of the Institute of Postgraduate Education of the Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan)

Anatoliy Landyr — M.D., Ph.D. (Medicine), Assistant Professor of Clinic of Sports Medicine and Rehabilitation, University of Tartu (Estonia, Tartu)

Vladimir Margazin — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Professor of the Department of Medical and Biological Bases of Sport of the Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky (Yaroslavl, Russia) (*Hygiene*)*

Vladimir Nikolenko — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Department of Human Anatomy of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Biomedical Science*)*

Areg Hovhannisyan — Ph.D. (Biology), Prof., Chief of the Anti-Doping Service of Armenia (Yerevan, Armenia)

Mikhail Osadchuk — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Department of Ambulatory Therapy of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Sergey Parastayev — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Professor of the Department of Rehabilitation and Sports Medicine of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Preventive Medicine*)*

Sergey Polyakov — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Chief Researcher of the National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)*

Vladimir Potapov — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Professor of the Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Sergey Puzin — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical and Social Expertise and Geriatrics of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*)*

Andrey Sereda — M.D., D.Sc. (Medicine), Professor of the Department of Restorative Medicine, Physical Therapy and Sports Medicine (Balneology and Physiotherapy) of the Institute of Advanced Training of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia) (*Restorative Medicine, Sports Medicine, Exercise Therapy, Balneology and Physiotherapy*)*

Andrey Smolenskiy — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Director of the Research Institute of Sports Medicine, Head of the Department of Sports Medicine of the Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism (Moscow, Russia) (*Cardiology*)*

Davide Susta — M.D., Doctor of Sports Medicine, Principal Researcher of Center for Preventive Medicine of the Dublin City University (Dublin, Ireland)

Enver Tokaev — D.Sc. (Technics), Prof., CEO of the «ACADEMY-T» CJSC Innovative Company

Zbigniew Waśkiewicz — M.D., Professor of the Faculty of Physical Education of the Jerzy Kukuczka Academy of Physical Education (Poland, Katowice)

EDITORIAL COUNCIL:

Marco Bernardi — M.D., Professor of the Department of Physiology and Pharmacology «Vittorio Ersparmer» of the Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

Aleksandr Karaulov — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Pier Paolo Mariani — M.D., Prof., Vice-President of the «Foro Italico» Rome University, traumatologist-orthopaedist of the «Villa Stuart» Hospital (Rome, Italy)

Yuriy Rakhmanin — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Scientific Expert of the Center of Strategic Planning and Biomedical Health Risk Management (Moscow, Russia)

Aleksandr Shkrebo — M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Vice-rector for Academic Affairs, Head of the Department of Exercise Therapy and Medical Control with the Course of Physical Medicine of the Yaroslavl State Medical Academy (Yaroslavl, Russia)

* Member of the Editorial Board Responsible for Scientific Specialty or Group of Specialties

РУБРИКИ ЖУРНАЛА:

- Антидопинговое обеспечение
- Биомедицинские технологии
- Врачебный контроль
- Детский и юношеский спорт
- Заболевания спортсменов
- Неотложные состояния
- Организация медицины спорта
- Паралимпийский спорт
- Реабилитация
- Социология и педагогика в спорте
- Спортивная генетика
- Спортивная гигиена
- Спортивное питание
- Спортивная психология
- Спортивная травматология
- Фармакологическая поддержка
- Физиология и биохимия спорта
- Функциональная диагностика
- Новости спортивной медицины

ВИДЫ ПУБЛИКУЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ:

- Оригинальные статьи
- Обзоры литературы
- Лекции
- Клинические наблюдения, случаи из практики
- Комментарии специалистов

Издатель:

Некоммерческое партнерство «Национальный электронно-информационный консорциум» (НП «НЭИКОН»)

115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5, офис 2.4

тел./факс: +7 (499) 754-99-94

<https://neicon.ru/>

Заведующая редакцией журнала:

Юрку Ксения Алексеевна

Тел.: +7 (926) 648-78-64

E-mail: info@smjournal.ru

Редакция:

119435, Россия, Москва, Большая Пироговская улица, 2, стр. 9

Типография:

ООО «Издательство "Триада"»

170034, Россия, Тверь, пр-т Чайковского, 9, оф. 514

Сайт:

smjournal.ru

neicon.ru

Подписано в печать 30.12.2021

Формат 60x90/8

Тираж 1000 экз.

Цена договорная

Периодическое печатное издание «Спортивная медицина: наука и практика» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, Выписка из реестра зарегистрированных средств массовой информации по состоянию на 31.05.2019 г. серия ПИИ № ФС77-75872 от «30» мая 2019 г.

Журнал включен ВАК в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Плата за публикацию статей в журнале с аспирантов не взимается.

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License. Присланные материалы не возвращаются. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Журнал издается с 2011 года

Периодичность — 4 выпуска в год

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 90998

© Спортивная медицина: наука и практика, оформление, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Биомедицинские технологии

<i>А.В. Жолинский, А.И. Кадыкова, В.С. Феценко, М.Г. Оганисян, А.В. Зоренко, Р.В. Деев</i> Современные рациональные способы выявления генетических особенностей спортсменов.....	5
---	---

Врачебный контроль

<i>А.С. Юнисова, А.В. Смоленский</i> Приобретенное удлинение интервала QT у спортсменов.....	17
<i>Ж.В. Гришина, Г.А. Макарова, С.М. Чернуха, В.С. Феценко, А.В. Жолинский</i> Особый подход к анализу и оценке состава красной крови у спортсменов (на примере гребли на байдарках и каное).....	26

Спортивное питание

<i>Э.С. Токаев, Т.А. Пушкина, Е.А. Некрасов, И.С. Краснова, А.А. Хасанов</i> Клиническая оценка эффективности нового продукта специализированного спортивного питания для коррекции психофизиологического состояния и нейромышечной передачи у высококвалифицированных спортсменов.....	32
<i>И.В. Кобелькова, М.М. Коростелева, М.С. Кобелькова</i> Специализированные пищевые продукты для питания спортсменов на основе белков молочной сыворотки.....	49
<i>А.В. Сливин, П.В. Ефимов, А.В. Зоренко, М.В. Купеев, Т.А. Яшин, М.Я. Ядгаров, С.А. Базанович, Н.С. Филиппова, С.А. Парастаев</i> О применении глутамин-содержащих продуктов специализированного питания в спорте.....	57

Фармакологическая поддержка

<i>О.А. Яковлев, М.С. Вахвийнен, М.А. Юдин, А.Г. Анохин, А.В. Коновалов</i> Проблема безопасности курсового приема симпатомиметиков из группы алифатических аминов (геранамин, октодрин, АМП цитрат).....	69
--	----

Физиология и биохимия спорта

<i>А.В. Еликов, М.М. Коростелева</i> Роль системы антиоксидантной защиты в развитии детренированности у спортсменов.....	78
<i>Р.В. Тамбовцева, Д.И. Сечин</i> Влияние нормобарической гипоксии на динамику биохимических показателей при выполнении умственной работы.....	84
<i>П.В. Постников, И.В. Пронина</i> Преаналитические особенности определения циркулирующих микроРНК как новых специфических биомаркеров реакции организма на физическую нагрузку.....	90

Журнал включен в российские и международные библиотечные и реферативные базы данных:

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА
eLIBRARY.RU

ULRICHSWEB™
GLOBAL SERIALS DIRECTORY

РУКОИТ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦИФРОВОЙ РЕСУРС

INFOBASE INDEX

Crossref

Scientific Indexing Services

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

FEATURED TOPICS:

- Doping Studies
- Biomedical Technologies
- Medical Control
- Children and Youth Sports
- Sports Diseases
- Prehospital Care and Emergency Medicine
- Sports Medicine Management
- Paralympic Sports
- Rehabilitation
- Sports Sociology and Pedagogics
- Sports Genetics
- Sports Hygiene
- Sports Supplements
- Sports Psychology
- Sports Traumatology
- Sports Pharmacology
- Sports Physiology and Biochemistry
- Functional Testing
- Sports Medicine News

TYPES OF PUBLISHED MATERIALS:

- Original Research
- Articles Review
- Lectures
- Clinical Cases
- Editorials

Publisher:

Nonprofit Partnership "National Electronic Information Consortium" (NEICON)
4, bldng 5, of. 2.4, Letnikovskaya str., Moscow, 115114, Russia
tel./fax: +7 (499) 754-99-94
<https://neicon.ru/>

Managing editor:

Kseniya A. Yurku
Mobile: +7 (926) 648-78-64
E-mail: info@smjournal.ru

Editorial Office:

2-9, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

Printed by

Publishing House Triada, Ltd.
9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russia

Websites:

smjournal.ru
neicon.ru

Published: 30 December 2021
60x90/8 Format
1000 Copies

Media Outlet Registration Certificate PI № FS77-75872, May 30, 2019.

The Journal is included in the list of Russian reviewed scientific journals of the Higher Attestation Commission for publication of main results of Ph.D. and D.Sc. research.

There is no publication fee for postgraduate students.

Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License. Received papers and other materials are not subject to be returned. The authors view point may not coincide with editorial opinion. Editorial office is not responsible for accuracy of advertising information.

Published since 2011
4 issues per year

«Russian Press» catalog index — 90998

© Sports medicine: research and practice, layout, 2021

CONTENTS

Biomedical Technologies

- Andrey V. Zholinsky, Anastasia I. Kadykova, Vladimir S. Feshchenko, Mkrtych G. Hovhannisyan, Anna V. Zorenko, Roman V. Deev*
Modern (rational) methods for detecting genetic features of athletes 5

Medical Control

- Alina S. Yunisova, Andrey V. Smolensky*
Acquired long QT interval in athletes 17
- Zhanna V. Grishina, Galina A. Makarova, Svetlana M. Chernuha, Vladimir S. Feshchenko, Andrey V. Zholinsky*
Special approach to the analysis and evaluation of the composition of red blood in athletes (on the example of rowing and canoeing) 26

Sports Supplements

- Enver S. Tokaev, Tatiana A. Pushkina, Evgeniy A. Nekrasov, Irina S. Krasnova, Adam A. Khasanov*
Clinical evaluation of effectiveness of new product of specialized sports nutrition for correction of psychophysiological state and neuromuscular transmission in highly qualified athletes 32
- Irina V. Kobelkova, Margarita M. Korosteleva, Maria S. Kobelkova*
Specialized food products for the nutrition of athletes based on whey proteins 49
- Anton V. Slivin, Pavel V. Efimov, Alla V. Zorenko, Marat V. Kupee, Timofey A. Yashin, Mikhail Y. Yadgarov, Sergey A. Bazanovich, Natalia S. Philippova, Sergey A. Parastayev*
On the use of glutamine-containing specialty foods in sports 57

Sports Pharmacology

- Oleg A. Yakovlev, Mariya S. Vakhviyaynen, Mihail A. Judin, Aleksandr G. Anokhin, Aleksei V. Konovalov*
The problem of the course reception of sympatomimetics from the group of aliphatic amines safety (geranamine, octodrine, AMP citrate) 69

Sports Physiology and Biochemistry

- Anton V. Elikov, Margarita M. Korosteleva*
Role of antioxidant protection system in development of detachment in athletes 78
- Ritta V. Tambovtseva, Dmitriy I. Sechin*
Influence of normobaric hypoxia on the dynamics of biochemical indicators during the performance of mind work 84
- Pavel V. Postnikov, Irina V. Pronina*
Preanalytical features of the determination of circulating microRNAs as new specific biomarkers of the body's response to physical activity 90

The Journal is included in Russian and International Library and Abstract Databases:



<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.2>

УДК: 571/27

Тип статьи: обзор литературы / Articles review



Современные рациональные способы выявления генетических особенностей спортсменов

А.В. Жолинский¹, А.И. Кадыкова^{1,}, В.С. Фещенко^{1,2}, М.Г. Оганнисян¹,
А.В. Зоренко¹, Р.В. Деев^{1,3}*

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Молекулярно-генетические методы являются неотъемлемой частью современной медицины. Полимеразная цепная реакция, секвенирование по Сэнгеру, секвенирование нового поколения нашли широкое применение во многих направлениях: диагностика инфекционных, наследственных, онкологических заболеваний, пренатальный скрининг, изучение полиморфизмов, повышающих риски развития мультифакториальных заболеваний или способствующих развитию физических качеств, необходимых для достижения успеха в спортивно-соревновательной деятельности. Возрастающий спрос на генотипирование поднимает ряд этического-социальных вопросов, затрагивающих степень полезности генотипирования здорового человека и научной достоверности полученных данных с помощью тестов, доступных напрямую потребителю.

В настоящем обзоре приведены и систематизированы используемые сегодня лабораторно-диагностические методы исследования нуклеиновых кислот, несущих важную информацию о здоровье человека, в том числе в аспекте реализации физических качеств.

Ключевые слова: ПЦР, секвенирование по Сэнгеру, секвенирование следующего поколения, генотипирование здорового человека, этические проблемы генотипирования, спортивная генетика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жолинский А.В., Кадыкова А.И., Фещенко В.С., Оганнисян М.Г., Зоренко А.В., Деев Р.В. Современные рациональные способы выявления генетических особенностей спортсменов. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):5–16. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.2>

Поступила в редакцию: 9.09.2021

Принята к публикации: 10.11.2021

Online first: 25.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

*Автор, ответственный за переписку

Modern (rational) methods for detecting genetic features of athletes

Andrey V. Zholinsky¹, Anastasia I. Kadykova^{1,}, Vladimir S. Feshchenko^{1,2},
Mkrtych G. Hovhannisyanyan¹, Anna V. Zorenko¹, Roman V. Deev^{1,3}*

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Molecular genetic methods are an integral part of recent medicine. Polymerase chain reaction, Sanger sequencing, next-generation sequencing are widely used in many areas: diagnostics of infectious, inherited, oncological diseases, prenatal screening, study of polymorphisms that increase the risk of developing multifactorial diseases or promoting development physical qualities necessary to achieve success in sports and competitive activity. The growing demand for genotyping raises a number of ethical and social issues affecting the degree of usefulness of genotyping a healthy person and the scientific reliability of the data obtained using direct-to-consumer genetic testing.

The review presents and systematizes the laboratory diagnostic methods used today to study nucleic acids that carry important information about human health and physical qualities.

Keywords: PCR, Sanger sequencing, next-generation sequencing, genotyping a healthy person, ethical problems of genotyping, sports genetics

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest

For citation: Zholinsky A.V., Kadykova A.I., Feshchenko V.S., Hovhannisyanyan M.G., Zorenko A.V., Deev R.V. Modern (rational) methods for detecting genetic features of athletes. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):5–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.2>

Received: 9 September 2021

Accepted: 10 November 2021

Online first: 23 December 2021

Published: 30 December 2021

*Corresponding author

Одной из самых динамично и быстро развивающихся отраслей науки является генетика, в частности медицинская генетика. Завершившийся проект «Геном человека» и расширяющийся спектр возможностей молекулярно-генетических методов позволили сформулировать принципы персонализированной и предупреждающей медицины [1]. Сегодня доступно генотипирование здорового человека с целью диагностики наследственного заболевания на доклиническом этапе, расчета риска возникновения мультифакториального заболевания, а также для анализа происхождения или изучения полиморфизмов, способствующих развитию различных спортивных качеств или лимитирующих их. Такое генотипирование осуществляется как по направлению врача, так и по желанию здорового человека — напрямую потребителю. Доступность генетического тестирования стала возможна благодаря развитию таких технологий, как полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование по Сэнгеру и секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing (NGS)). Поскольку генетических знаний становится все больше и они все глубже проникают в практику врачей различных специальностей, а также исследователей многих профилей, в повседневной практике работы специалистов формируется и новый понятийный аппарат, и даже новый профессиональный язык, в то время как возможности обучения этим новым знаниям существенно отстают от скорости развития технологий.

Цель исследования: обобщить имеющиеся на сегодня общие знания о методологии, возможностях и применимости генетических методов обследования здорового человека, в том числе — спортсмена.

1. Методы генотипирования

ПЦР — это один из основных методов молекулярной биологии и медицинской генетики. Внедрение ПЦР в медицинскую практику позволило открыть

новое направление в медицине — ДНК-диагностику. Предпосылками для открытия метода стали несколько событий.

Во-первых, в 1957 году Артур Корнберг выделил из бактерии *E. coli* фермент ДНК-полимеразу I. Уже в 1959 году ученого удостоили Нобелевской премии по физиологии и медицине [2, 3].

Во-вторых, в 1969 году Томас Д. Брок сообщил об обнаружении в горячих источниках Йеллоустонского Национального парка нового вида бактерии *Thermus aquaticus*, которая является экстремально термофильной и температура среды обитания которой составляет свыше 55 °С. *Thermus aquaticus* в дальнейшем станет источником термостабильной ДНК-полимеразы (Taq ДНК-полимераза) [4].

Несколько позднее, в 1971 году, Хьяелль Клеппе в соавторстве с Хар Гобинд Кораной публикует статью в *Journal of Molecular Biology*, в которой они описывают технологический процесс, схожий с ПЦР [5].

В 1976 году группой американских ученых (Эллис Чиев, Дэвид Эдгар и Джон Трела) был выделен термостабильный фермент ДНК-полимераза из бактерии *Thermus aquaticus*, активность которого сохранялась при температуре свыше 75 °С. Фермент получил название Taq-полимераза [6].

В 1984 году Кэри Муллис на ежегодной конференции компании Cetus представил результаты амплификации гена β-глобина. Уже в следующем году он с командой разработчиков метода ПЦР подал заявку на патент, а в декабре в журнале *Science* была опубликована его первая статья о ПЦР. В 1993 году за открытие метода ПЦР Кэри Муллис был награжден Нобелевской премией по химии [7].

Метод ПЦР основан на имитации процесса репликации ДНК — комплементарного достраивания ДНК матрицы, осуществляемого с помощью фермента ДНК-полимеразы. Суть метода заключается в многократном

копировании (амплификации) в пробирке определенных участков ДНК в процессе повторяющихся температурных циклов. На каждом цикле амплификации синтезированные ранее фрагменты вновь копируются ДНК-полимеразой. Благодаря этому происходит многократное увеличение количества специфических фрагментов ДНК, что значительно упрощает дальнейший анализ.

В настоящее время используется множество типов и вариантов проведения реакции: ПЦР с обратной транскрипцией, ПЦР в реальном времени, цифровая ПЦР и т.д. [8]. Общим их принципом является то, что исследователь ищет в биологическом образце, содержащем нуклеиновую кислоту, предполагаемые нуклеотидные последовательности, к которым имеются комплементарные им диагностические параметры. Иными словами, этот метод фактически не позволяет исследовать неизвестные последовательности нуклеиновых кислот большого размера.

В клинической практике ПЦР давно является рутинным методом диагностики бактериальных и вирусных инфекций, методом идентификации личности и установления родства, методом диагностики наследственных болезней с известной мутацией в генах, методом мониторинга лекарственной терапии опухолевых заболеваний и др.

Секвенирование по Сэнгеру

В 1977 Ф. Сэнгером были опубликованы три статьи по быстрому определению первичной последовательности ДНК. Эта технология получила название дидезокси-нуклеотидное секвенирование, или метод обрыва цепи. Образцы ДНК для реакции могут подготавливаться двумя методами. Для целевого секвенирования определенных участков используются праймеры, ограничивающие соответствующие участки генома, которые амплифицируются. Для неприцельного секвенирования ДНК фрагментируется случайным образом и клонируется в плаزمиды, которые используют для трансформации *Esherichia coli*. Второй метод сыграл центральную роль в расшифровке генома человека [9–11].

Оба метода используют многочисленные матрицы, на которых происходит секвенирование. Сам процесс секвенирования состоит из повторных циклов денатурации нити-шаблона, отжига праймеров и их элонгации. В каждом цикле реакция синтеза праймеров прерывается случайным образом при включении меченных флуорохромом дидезоксинуклеотидов (ддНТФ). В отличие от дезоксинуклеозидтрифосфатов (дНТФ) в ддНТФ отсутствует гидроксильная группа в 3'-положении дезоксирибозы, и это приводит к невозможности присоединения следующего нуклеотида и обрыву цепи. В конечной точке реакции образуется смесь из одонитевых фрагментов разной длины с метками соответствующих терминальным ддНТФ. Процесс секвенирования завершается разделением одонитевых фрагментов

при помощи высоко разрешающего капиллярного гелеэлектрофореза. В настоящее время данный процесс автоматизирован [12]. Детектирование фрагментов происходит на дальнем конце капилляра за счет регистрации четырехцветного спектра эмиссии после возбуждения флуоресцентных меток, проходящих через лазер. Полученные данные переводятся в последовательность оснований ДНК с помощью специального программного обеспечения.

При помощи секвенирования по Сэнгеру можно «прочсть» ранее «не прочитанную» последовательность от 700 до 1000 п.н. [13]. Несмотря на невысокую производительность, метод остается актуальным и применяется для нескольких целей: 1) валидация результатов, полученных в ходе секвенирования нового поколения; 2) охват областей генома, которые плохо покрываются другими способами оценки ДНК; 3) секвенирование малых участков генома для идентификации мутаций и полиморфизмов [14].

Секвенирование нового поколения (NGS)

Революция технологии секвенирования началась в 2005 году, когда были опубликованы две статьи с описанием секвенирования путем синтеза и мультиплексный метод секвенирования с использованием полония [15, 16]. Важное отличие секвенирования следующего поколения заключается в том, что технология процесса опирается не на клонирование векторов, а на библиотеку и анализ коротких фрагментов (32–250 п.о. по сравнению с 650–800 п.о. на капиллярных секвенаторах).

Появление технологий NGS позволило значительно снизить стоимость анализа генома. На расшифровку генома в проекте «Геном человека» потребовалось 3 миллиарда долларов, но при использовании технологий NGS аналогичные по объему данные можно получить менее чем за 1% стоимости вышеуказанного проекта. Значительное ускорение процесса, его автоматизация и коммерциализация позволили снизить технологию секвенирования генома за 20 лет со 100 000 до 1000 долларов (рис. 1).

Существует несколько коммерческих систем реализации NGS. Эти секвенаторы также называются секвенаторами второго поколения. К активно используемым на рынке платформам относятся: Illumina, США (MiSeq, HiSeq, NextSeq), ThermoFisher Scientific, США (IonGeneStudio S5 Plus), MGI, Китай (MGISEQ-200, MGISEQ-2000, DNBSEQ-T7). Пока менее востребованы системы пиросеквенирования от Roche, Швейцария (GS FLX, 454) и Applied Biosystems, США (технология Solid, в настоящее время компания принадлежит Thermo Fisher Scientific).

В настоящее время также разрабатываются и внедряются коммерческие секвенаторы третьего поколения — системы одномолекулярного секвенирования в режиме реального времени (Single Molecule Real Time Sequencing

(SMRT-секвенирование)). Его преимуществом является отказ от необходимости проведения ПЦР на этапе пробоподготовки, что устраняет риск ошибок и не требует дорогостоящих реактивов [17].

Предложено несколько подходов к секвенированию третьего поколения: экзонуклеазное секвенирование, секвенирование синтезом, секвенирование с использованием нанопор и трансмиссионная электронная микроскопия [18]. Наиболее коммерчески успешной является компания Oxford Nanopore Technologies, Великобритания (секвенаторы MinION, GridION, PromethION), использующая технологию нанопор. Суть метода заключается в считывании последовательности ДНК по мере ее прохождения через белковые нанопоры, закрепленные на полимерной мембране. Тип азотистого основания, проходящего через нанопору, может быть определен благодаря различающимся изменениям потока ионов, которые регистрируются как электрический сигнал [19].

Технологии NGS позволяют прочесть большинство ранее неизвестных участков ДНК, включающих экзоны, интроны, а также проанализировать их транскриптом (РНК); они нашли широкое применение в научно-исследовательской работе и клинической практике: полногеномное секвенирование (*denovo* и ресеквенирование), метагеномное секвенирование, секвенирование РНК и изучение экспрессии генов, полноэкзомное и таргетное секвенирование для поиска клинически значимых мутаций и полиморфизмов [20].

2. Генотипирование человека

В динамично развивающейся области изучения генома здорового человека и пациента принято выделять несколько направлений экспертно-диагностической работы с применением методов генетического анализа [21].

1. Прогностическое и доклиническое тестирование позволяет оценить риск возникновения тех или иных генетических заболеваний при отягощенном семейном анамнезе, а также предрасположенность к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Особое место занимают диагностические панели (чаще — ПЦР в виде микроматрицы), диагностирующие предрасположенность к наследственным формам онкологических заболеваний. Кроме этого, разработаны мультигенные панели NGS (компания yRisk анализирует мутации в 44 генах) и др. [22].

2. Тест на носительство. Большинство наследственных заболеваний носят аутосомно-рецессивный характер, и их количество превышает 1600 [23]. Носитель рецессивного аллеля, как правило, не испытывает никаких симптомов проявления заболевания, однако, когда оба родителя являются носителем мутантного гена, у них есть 25%-й риск рождения ребенка с генетическим заболеванием. Такое направление тестирования получило название прекоцепционного скрининга. Его рекомендуется проходить парам, планирующим беременность, так как будущих родителей проверяют на носительство наиболее распространенных генетических заболеваний для конкретной популяции. Для жителей России это,

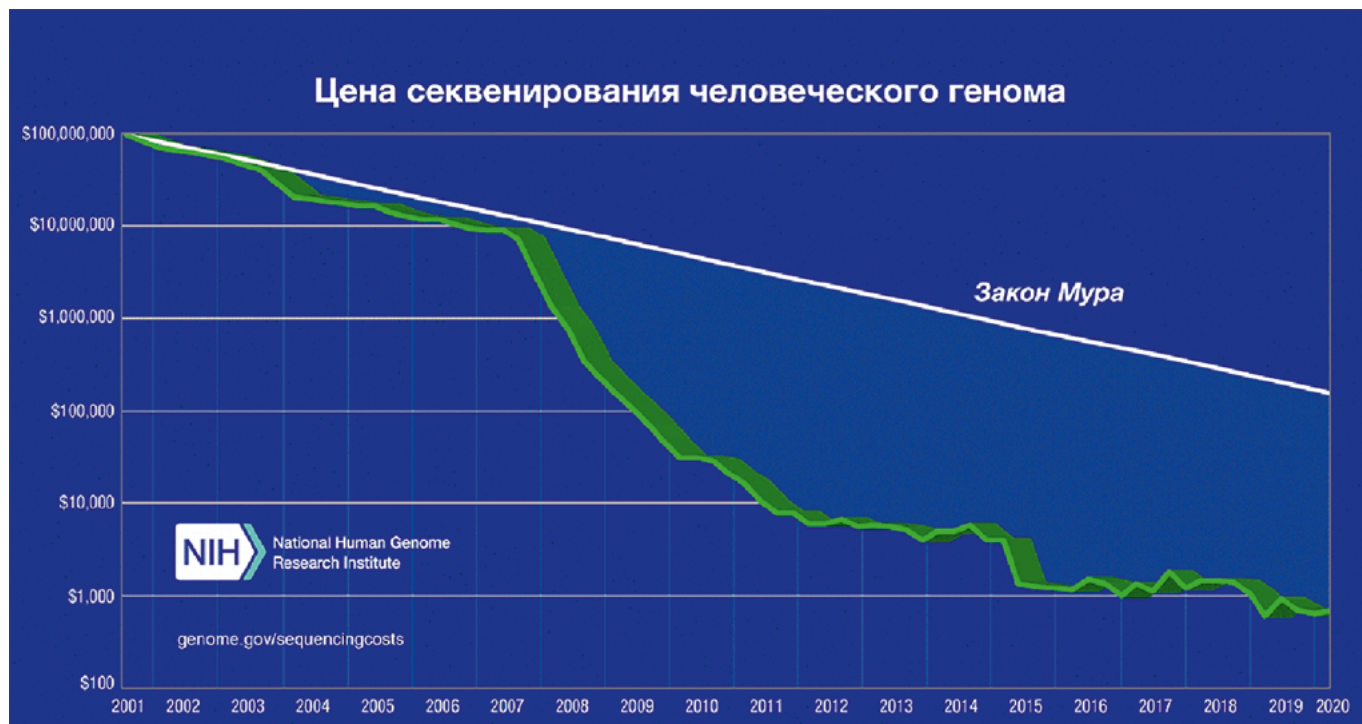


Рис. 1. Динамика изменения цены на исследование генома человека. Из [51] с изменениями
Fig. 1. Dynamics of price changes for the study of the human genome. From [51] with modifications

например, муковисцидоз, спинальная мышечная атрофия, нейросенсорная несиндромальная тугоухость, фенилкетонурия, тирозинемия 1-го типа и др. [24].

3. Диагностическое тестирование позволяет идентифицировать генетическое заболевание у человека и подтвердить предполагаемый диагноз, а также целенаправленно подобрать таргетную терапию в зависимости от типа мутации конкретного пациента.

4. Фармакогенетика позволяет оценить ответ и подобрать наилучшую терапию для каждого конкретного пациента в зависимости от полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков. Например, генетические факторы определяют до 53–54% вариабельности дозы назначаемого варфарина, а клинические факторы определяют вариабельность дозы только на 17–21% [25].

5. Пренатальное тестирование позволяет неинвазивным методом анализа ДНК плода в крови матери или традиционными инвазивными методами с последующим кариотипированием выявить тяжелую хромосомную патологию плода на ранних сроках беременности [26].

6. Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) в ходе проведения экстракорпорального оплодотворения имеет профилактическое значение: в полость матки переносятся только здоровые эмбрионы, не несущие хромосомных аномалий, что уменьшает риск спонтанных аборт и рождения ребенка с генетической патологией [27]. Также такое типирование проводится парам, у которых рожден ребенок с наследственным или онкологическим заболеванием, для которого разработаны экспериментальные подходы к терапии [28, 29].

7. Скрининг новорожденных позволяет на ранних этапах диагностировать генетическое заболевание и вовремя начать его лечение при наличии терапии. В России все новорожденные проходят обязательный неонатальный скрининг на 5 заболеваний: муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз [30]. В Москве с 2017 года список заболеваний для неонатального скрининга расширили до 11 нозологий.

К 2021 году по данным реестра генетического тестирования (Genetic Testing Registry (GTR), США), добровольно собирающего информацию о разработанных диагностических панелях у их производителей, зарегистрировано 77 377 видов тестирования для анализа человеческого генома. По сравнению с 2012 годом количество разработанных и зарегистрированных в данном реестре тестов возросло в 74,5 раза: в 2012 году в реестр входило только 1 038 тестов. Большинство видов тестирования направлено на изучение мутаций в одном гене, на втором месте — панели, диагностирующие изменения в генах, играющих роль патогенезе онкологических заболеваний [31].

Особое место в генетическом тестировании занимают исследования, связанные с выявлением предрасположенностей здорового человека к успешному

осуществлению различной деятельности, например занятию определенным видом спорта. Как правило, такой вид тестирования доступен напрямую потребителю и в настоящий момент не требует посредничества врача-специалиста. Помимо тестов, доступных напрямую потребителю, в профессиональном сообществе предпринимаются попытки оценки генетической вариабельности «спортивных» генов у высококвалифицированных спортсменов, занимающихся различными видами спорта, с целью изучения особенностей метаболизма и предрасположенности к заболеваниям опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы [32].

3. Генотипирование с целью определения потенциала развития физических качеств

Показано, что некоторые люди с рождения обладают определенными физическими качествами, которые, в свою очередь, связаны со спортивными достижениями [33]. Частично изменчивость и наследственность отвечают за физические, физиологические и антропометрические характеристики человека, которые необходимы для достижения спортивного успеха, и они могут наследоваться [34]. На сегодня известно более 155 генетических маркеров, связанных с развитием физических качеств в т.ч. у спортсменов [35]. Предполагается, что однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphism (SNP)) прямо или косвенно могут влиять на спортивный результат. Например, полиморфизм R577X гена альфа-актина-3 *ACTN3* (C > T приводит к тому, что аргинин (R) изменяется на стоп-кодон (X)) ассоциирован с низкой долей содержания быстро сокращающихся мышечных волокон. Содержание быстрых мышечных волокон влияет на скоростно-силовые показатели спортсменов, и чем меньше таких волокон, тем ниже вероятность того, что атлет добьется успеха в скоростно-силовых видах спорта [36]. Однако дальнейшие исследования показали, что нонсенс-вариант R577X не вносит решающий вклад в развитие «быстрых» и «медленных» мышечных волокон. Четкая ассоциация между генотипом *ACTN3* и вариацией фенотипа по критериям «скорость—сила» прослеживается всего только в 1–3% случаев [34, 37, 38].

Помимо гена *ACTN3* у элитных спортсменов наиболее изучены полиморфизмы в генах *ACE*, *ADRB2*, *ADRB1*, *NOS3*, *HIF1a*, *ACTN3*, *ADRA2a*, *ADRB1*, *AGT*, *VDR*, *VEGFA*, *HIF1a*, *BDKRB2*, *LEPR*, *PPARG*, *SOD2*, *APOE*, *AGT*, *TNF*, *CKM*. Краткая характеристика генов представлена в таблице 1.

Значительный интерес представляет анализ генетической информации для выявления начинающих спортсменов, способных к высоким достижениям. На глобальном рынке представлен ряд компаний, предлагающих генетическое тестирование напрямую потребителю с целью выявления спортивных способностей. Количество организаций, предлагающих такую услугу, с каждым годом увеличивается, в том числе и в связи

Таблица 1

**Характеристика генов, изучаемых у элитных спортсменов.
 По материалам [39] с изменениями**

Table 1

**Characterization of genes studied in elite athletes.
 Adapted from [39] with modifications**

№ п/п	Ген	Описание функции гена и белка
1	<i>ACE</i>	Ген ангиотензинпревращающего фермента; катализирует переход ангиотензина-I в ангиотензин-II, регулирующий сосудистый тонус и перфузию тканей
2	<i>ADRA2A</i>	Ген α-адренорецептора, тип 2α. Опосредует действие нейротрансмиттеров в процессах ингибирования аденилатциклазы с участием G-белков
3	<i>ADRB1, ADRB2</i>	Гены β-адренорецепторов, типы 1 и 2. Обеспечивают передачу сигналов эндогенных катехоламинов, регулируют углеводный и жировой обмен путем активации аденилатциклазы с участием G-белков
4	<i>AGT</i>	Ген ангиотензиногена, являющегося предшественником ангиотензина 1 и ангиотензина 2, образующихся из ангиотензиногена при активации ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин 2 принимает участие в регуляции сосудистого тонуса в роли вазоконстриктора, способствует выработке альдостерона
5	<i>APOE</i>	Ген аполиipoproteина E, белка — маркера изменения метаболизма липопротеинов. Исследуется для выявления генетической предрасположенности к атеросклерозу, гиперхолестеринемии, болезни Альцгеймера, гиперлипопротеинемии (ГЛП), тип 3, ишемической болезни сердца, нарушениям памяти у пожилых людей, рассеянному склерозу. Используется для подбора диеты, решения вопроса о целесообразности назначения статинов. Имеет прогностическую значимость при черепно-мозговых травмах
6	<i>BDKRB2</i>	Ген рецептора брадикинина, тип B2. Опосредует действие брадикинина — сосудорасширяющего фактора
7	<i>CKM</i>	Ген, кодирующий субъединицу креатинкиназы M-типа (мышечного). Катализирует обратимый перенос остатка фосфорной кислоты из АТФ на креатин с образованием креатин-фосфата. Уровень белка определяет эффективность субстратного фосфорилирования в скелетной мускулатуре. Белок связан с проявлениями силовых возможностей
8	<i>HIF1α</i>	Ген фактора, индуцируемого гипоксией 1α. Запускает экспрессию генов, обеспечивающих ангиогенез и повышающих адаптацию организма к условиям гипоксии (в т.ч. гликолиз, рост сосудов и др.). Вариант rs11549465 (G) ассоциирован с повышенным содержанием медленных мышечных волокон (необходимы для проявления выносливости, волокна 1-го типа)
9	<i>LEPR</i>	Ген рецептора лептина. При связывании с лептином и другими лигандами опосредует центральные и периферические эффекты за счет активации сигнальных путей JAK2/STAT3 и MAPK/FOS. В гипоталамусе участвует в регуляции аппетита, вызывая снижение потребления пищи. Влияет на процессы, определяющие костную массу и секрецию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых гормонов. На периферии усиливает основной обмен, влияет на репродуктивную функцию и функции β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, способствует секреции инсулина, является проангиогенным и влияет на врожденный и адаптивный иммунитет. Ассоциирован с мышечной массой
10	<i>NOS3</i>	Ген NO-синтазы 3. Участвует в синтезе оксида азота эндотелиальными клетками, вызывая расширение сосудов
11	<i>PPARG</i>	Регулирует активность генов, отвечающих за обмен углеводов и жиров. Установлена ассоциация варианта rs1801282 с эффективностью усвоения углеводов
12	<i>SOD2</i>	Ген супероксиддисмутазы (митохондриальной). Катализирует реакцию дисмутации, превращая супероксид-анион в перекись водорода и кислород. Обеспечивает разрушения активных форм кислорода. Ген ассоциирован с показателями скорости
13	<i>TNF</i>	Ген фактора некроза опухоли. Провоспалительный цитокин, один из цитокиновых регуляторов клеточной гибели и клеточного ответа, в том числе в результате физической нагрузки
14	<i>VEGFA</i>	Ген фактора роста эндотелия сосудов. Увеличивает проницаемость сосудов, количество кровеносных и лимфатических сосудов

с тем, что единый стандарт регулирования такого типа тестирования и интерпретации полученных данных в настоящий момент отсутствует (рис. 2). Следует отметить, что половина компаний, предоставляющих услугу генетического тестирования на предрасположенность к спорту напрямую потребителю, не раскрывают информацию о том, какие полиморфизмы они исследуют, что делает невозможным сопоставление и интерпретацию полученных результатов [40].

Основная проблема проводимых коммерческих тестов, доступных напрямую потребителю, заключается в том, что анализируемые ими корреляции между генетическим полиморфизмом и спортивным успехом имеют недостаточную научную основу. Так, опубликован пул работ, в которых прогностические панели на основе изучения полиморфизмов подвержены критике [41–43]. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования фенотипических проявлений при мутациях в генах, связанных с заболеваниями, проявляющимися в субклинической форме и способными дать потенциальные преимущества спортсмену. Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что нет единого генетического профиля, который бы гарантированно предсказывал спортивный успех. В GTR зарегистрирован только один тест с маркировкой «sport». В этой панели изучается 21 ген методом ПЦР в реальном времени; причем эта панель направлена не на определение спортивных возможностей, детерминированных генетически, а на диагностику заболеваний или вариативных изменений в геноме, которые могут лимитировать занятие спортом или давать преимущество в тренировочно-соревновательной деятельности.

4. Этические и социальные аспекты генотипирования здорового человека

С доступностью технологий возрастает потребность в решении этических, социальных и юридических вопросов генетического тестирования. Согласно определению Независимой экспертной группы Европейского совета (2004) генетическое тестирование — это любой тест, выявляющий генетическую информацию [44].

Следует отметить, что генетическая информация отличается от всех других видов медицинской информации. Это связано с тем, что при генетическом тестировании может раскрыться конфиденциальная информация о родственниках обследуемого, неизлечимости обнаруженного заболевания на его доклиническом этапе и последующие за этим психологические проблемы пациента, евгеническое использование полученных данных [45].

Консенсус специалистов заключается в том, что генетическая информация человека может использоваться и храниться для следующих целей:

1) диагностики и оказания медицинской помощи, включая проведение обследований и прогностическое тестирование;

2) проведения медицинских, эпидемиологических и других научных исследований, генетических исследований популяций, а также антропологических и археологических исследований;

3) судебной медицины и судопроизводства по гражданским, уголовным и иным делам;

4) в любых других целях, не противоречащих Всеобщей декларации о геноме человека и правах человека и Международной декларации о генетических данных человека, принятой в 2003 году [46].

Одним из этических вопросов генетического тестирования является вопрос использования тестов, доступных напрямую потребителям без генетического консультирования. Центральную роль в этом вопросе играет полезность такого вида тестирования для потребителя и возможность самостоятельной, зачастую неверной, интерпретации данных без участия врача-генетика, а в настоящее время и более широкого круга вовлекаемых в эту проблематику специалистов. Например, при тестировании генов *BRCA1* и *BRCA2*, играющих роль в развитии наследственного рака молочной железы (РМЖ), могут быть проанализированы не все варианты мутаций в этих генах (метод ПЦР), и, следовательно, будет выдано заключение о низком риске возникновения опухолевого заболевания. При этом в тестировании не будет учитываться, отягощен ли анамнез у заказчика, принимает ли он какие-либо препараты, увеличивающие или снижающие риск развития опухоли, но при получении результата с низкой вероятностью развития РМЖ пациент может потерять бдительность к своему здоровью в этом аспекте и не знать, что не только вышеуказанные гены играют роль в развитии онкологии молочных желез.

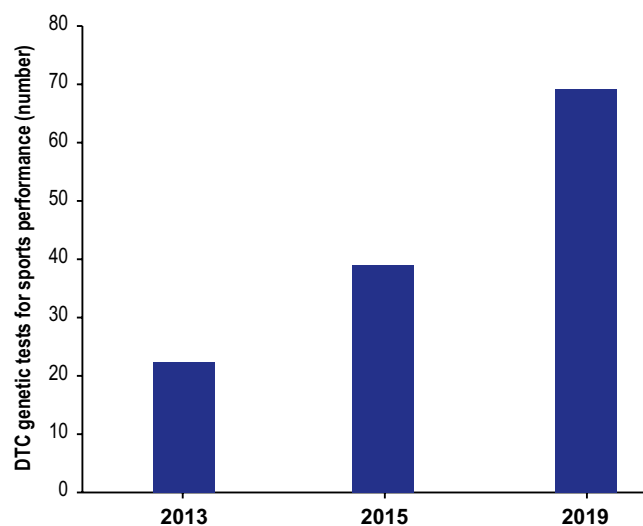


Рис. 2. Число коммерчески доступных тестов для анализа полиморфизмов в генах, играющих роль в реализации спортивных качеств. Из [52] с изменениями

Fig. 2. The number of commercially available tests for the analysis of polymorphisms in genes that play a role in the implementation of athletic performance. From [52] with modifications

Рассматривая эτικο-социальные вопросы генетического тестирования здорового человека, врач сталкивается с двумя фундаментальными правами пациента: правом знать полную медицинскую информацию о себе и правом ее не знать.

В решении подобных вопросов профессиональному сообществу помогает законодательство и ряд международных документов, содержание которых пока далеко от возможности применять их универсально и нередко отстает от реальных потребностей профессионального сообщества и человечества в целом.

К наиболее важным документам относится: 1) «Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека», принятая на Генеральной ассамблее ЮНЕСКО в 1997г. [47]; 2) «Конвенция Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с приложениями биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине» (первая публикация в 1977 году) [48]; 3) Рекомендация № R (92) 3 Комитета Министров Совета Европы по проблемам диагностики и массового генетического обследования населения, проводимого в целях охраны здоровья, принятая в 1992 году [49]; 4) Международная декларация о генетических данных, принятая на Генеральной ассамблее ЮНЕСКО в 2003 году [46].

Основные постулаты, задекларированные в вышеуказанных документах, — это проведение генетического тестирования и получение генетической информации на основе добровольного информированного согласия (ДИС) от пациента, добровольного решения о прохождении тестирования, реализации права быть или не быть проинформированным о результате генетического анализа, конфиденциальности генетической информации о пациенте.

По результатам проведенного генетического исследования не допускается дискриминация пациента, его генетические данные не должны служить лимитирующим фактором при выборе профессии, вида спорта, увлечения и т.д. Вышеуказанные принципы и документы касаются не только клинических генетических тестов, но также тестирования в области судебной медицины и научно-исследовательских работ.

Австралийский институт спорта (Australian Institute of Sport (AIS)) задекларировал свою этическую позицию

Вклад авторов:

Кадыкова Анастасия Игоревна — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала

Жолинский Андрей Владимирович — подготовка текста статьи, редактирование

Фещенко Владимир Сергеевич — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала

Оганнисян Мкртыч Гагикович — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала

Зоренко Алла Владимировна — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала

Деев Роман Вадимович — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала

по генотипированию австралийских спортсменов. Некоторые пункты из нее процитированы ниже [50].

1. Генетическое тестирование применяется только для медицинских целей по направлению практикующего врача и сопровождается обязательным медико-генетическим консультированием.

2. Генетическое тестирование для исследовательских целей проводится только с ДИС спортсмена.

3. Генетическая информация не предоставляется третьим лицам, в том числе тренерам, передача информации возможна, только если это оговорено в ДИС.

4. Генетическое тестирование с целью спортивных исследований не будет проводиться спортсменам в возрасте до 18 лет.

5. Генетическое тестирование не будет использоваться для включения или исключения спортсменов из высшей лиги.

6. Генетическое тестирование не будет использоваться как метод выявления талантов в спорте.

Генетическое тестирование больше не является узкоспециализированной процедурой, которая может проводиться только в крупных научных институтах, теперь оно доступно обычным пациентам и является неотъемлемой частью персонифицированной медицины, принципы которой особенно важны в ходе разработки индивидуальной программы подготовки спортсменов. Такой прогресс стал возможен благодаря стремительному развитию и удешевлению молекулярно-генетических методов исследования. Широкое распространение получило генетическое тестирование, доступное напрямую потребителю: от диагностики высокого риска развития наследованных опухолей до изучения полиморфизмов генов, которые, по мнению исследователей и разработчиков, в некоторых случаях могут быть значимы при выборе вида спорта с учетом генотипа. Вместе с доступностью перед профессиональным сообществом встает множество эτικο-социальных вопросов, одним из которых является вопрос полезности проводимого тестирования без назначения врача-генетика. При генотипировании здорового человека необходимо всесторонне подходить к информированности пациента о проводимой процедуре и ее результатах, о научной достоверности полученных данных и их интерпретации.

Authors' contributions:

Anastasia I. Kadykova — article preparation, collection and processing of material

Andrey V. Zholinsky — article preparation, editing

Vladimir S. Feshchenko — article preparation, collection and processing of material

Mkrtych G. Hovhannisyan — article preparation, collection and processing of material

Anna V. Zorenko — article preparation, collection and processing of material

Roman V. Deev — article preparation, collection and processing of material

Список литературы

1. Carrasco-Ramiro F., Peiro-Pastor R., Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Ther.* 2017;24(9):551–561. <https://doi.org/10.1038/gt.2017.77>
2. Cech P. Arthur Kornberg (1918–2007). *Cas. Lek. Cesk.* 2009;148(9):471–473.
3. Friedberg E.C. The eureka enzyme: the discovery of DNA polymerase. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006;7(2):143–147. <https://doi.org/10.1038/nrm1787>
4. Brock T.D., Freeze H. *Thermus aquaticus*, a Nonsporulating Extreme Thermophile. *J. Bacteriol.* 1969;98(1):289–297. <https://doi.org/10.1128/jb.98.1.289-297.1969>
5. Kleppe K., Ohtsuka E., Kleppe R., Molineux I., Khorana H.G. Studies on polynucleotides. *J. Mol. Biol.* 1971;56(2):341–361. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(71\)90469-4](https://doi.org/10.1016/0022-2836(71)90469-4)
6. Chien A., Edgar D.B., Trela J.M. Deoxyribonucleic acid polymerase from the extreme thermophile *Thermus aquaticus*. *J. Bacteriol.* 1976;127(3):1550–57. <https://doi.org/10.1128/jb.127.3.1550-1557.1976>
7. Fore J.Jr., Wiechers I.R., Cook-Deegan R. The effects of business practices, licensing, and intellectual property on development and dissemination of the polymerase chain reaction: case study. *J. Biomed. Discov. Collab.* 2006;1:7. <https://doi.org/10.1186/1747-5333-1-7>
8. Perkel J. Guiding our PCR experiments. *Biotechniques.* 2015;58(5):217–221. <https://doi.org/10.2144/000114283>
9. Sanger F., Air G.M., Barrell B.G., et al. Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature.* 1977;265(5596):687–695. <https://doi.org/10.1038/265687a0>
10. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1977;74(12):5463–5467. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
11. Smith M., Brown N.L., Air G.M., Barrell B.G., Coulson A.R., Hutchison C.A., Sanger F. DNA sequence at the C termini of the overlapping genes A and B in bacteriophage phi X174. *Nature.* 1977;265(5596):702–705. <https://doi.org/10.1038/265702a0>
12. Slatko B.E., Albright L.M., Tabor S., Ju J. DNA sequencing by the dideoxy method. *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 2001;7:7-4A. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb0704as47>
13. Slatko B.E., Kieleczawa J., Ju J., Gardner A.F., Hendrickson C.L., Ausube F.M. «First generation» automated DNA sequencing technology. *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 2011;7:7.2. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb0702s96>
14. Hagemann I.S. Overview of Technical Aspects and Chemistries of Next-Generation Sequencing. In: *Clinical Genomics.* Academic Press; 2015, p. 3–19. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404748-8.00001-0>
15. Margulies M., Egholm M., Altman W.E., Attiya S., Bader J.S., Bemben L.A., et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature.* 2005;437(7057):376–380. <https://doi.org/10.1038/nature03959>
16. Shendure J., Porreca G.J., Reppas N.B., Lin X., McCutcheon J.P., Rosenbaum A.M., et al. Accurate multiplex polony sequencing of an evolved bacterial genome. *Science.* 2005;309(5741):1728–1732. <https://doi.org/10.1126/science.1117389>
17. PacBio announces termination of agreement with Roche Diagnostics. PacBio [Internet]. 2016. Available from: https://www.pacb.com/press_releases/pacbio-announces-termination-of-agreement-with-roche-diagnostics/.
18. Gupta P.K. Single-molecule DNA sequencing technologies for future genomics research. *Trends Biotechnol.* 2008;26(11):602–611. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.07.003>

References

1. Carrasco-Ramiro F., Peiro-Pastor R., Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Ther.* 2017;24(9):551–561. <https://doi.org/10.1038/gt.2017.77>
2. Cech P. Arthur Kornberg (1918–2007). *Cas. Lek. Cesk.* 2009;148(9):471–473.
3. Friedberg E.C. The eureka enzyme: the discovery of DNA polymerase. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006;7(2):143–147. <https://doi.org/10.1038/nrm1787>
4. Brock T.D., Freeze H. *Thermus aquaticus*, a Nonsporulating Extreme Thermophile. *J. Bacteriol.* 1969;98(1):289–297. <https://doi.org/10.1128/jb.98.1.289-297.1969>
5. Kleppe K., Ohtsuka E., Kleppe R., Molineux I., Khorana H.G. Studies on polynucleotides. *J. Mol. Biol.* 1971;56(2):341–361. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(71\)90469-4](https://doi.org/10.1016/0022-2836(71)90469-4)
6. Chien A., Edgar D.B., Trela J.M. Deoxyribonucleic acid polymerase from the extreme thermophile *Thermus aquaticus*. *J. Bacteriol.* 1976;127(3):1550–57. <https://doi.org/10.1128/jb.127.3.1550-1557.1976>
7. Fore J.Jr., Wiechers I.R., Cook-Deegan R. The effects of business practices, licensing, and intellectual property on development and dissemination of the polymerase chain reaction: case study. *J. Biomed. Discov. Collab.* 2006;1:7. <https://doi.org/10.1186/1747-5333-1-7>
8. Perkel J. Guiding our PCR experiments. *Biotechniques.* 2015;58(5):217–221. <https://doi.org/10.2144/000114283>
9. Sanger F., Air G.M., Barrell B.G., et al. Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature.* 1977;265(5596):687–695. <https://doi.org/10.1038/265687a0>
10. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1977;74(12):5463–5467. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
11. Smith M., Brown N.L., Air G.M., Barrell B.G., Coulson A.R., Hutchison C.A., Sanger F. DNA sequence at the C termini of the overlapping genes A and B in bacteriophage phi X174. *Nature.* 1977;265(5596):702–705. <https://doi.org/10.1038/265702a0>
12. Slatko B.E., Albright L.M., Tabor S., Ju J. DNA sequencing by the dideoxy method. *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 2001;7:7-4A. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb0704as47>
13. Slatko B.E., Kieleczawa J., Ju J., Gardner A.F., Hendrickson C.L., Ausube F.M. «First generation» automated DNA sequencing technology. *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 2011;7:7.2. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb0702s96>
14. Hagemann I.S. Overview of Technical Aspects and Chemistries of Next-Generation Sequencing. In: *Clinical Genomics.* Academic Press; 2015, p. 3–19. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404748-8.00001-0>
15. Margulies M., Egholm M., Altman W.E., Attiya S., Bader J.S., Bemben L.A., et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature.* 2005;437(7057):376–380. <https://doi.org/10.1038/nature03959>
16. Shendure J., Porreca G.J., Reppas N.B., Lin X., McCutcheon J.P., Rosenbaum A.M., et al. Accurate multiplex polony sequencing of an evolved bacterial genome. *Science.* 2005;309(5741):1728–1732. <https://doi.org/10.1126/science.1117389>
17. PacBio announces termination of agreement with Roche Diagnostics. PacBio [Internet]. 2016. Available from: https://www.pacb.com/press_releases/pacbio-announces-termination-of-agreement-with-roche-diagnostics/.
18. Gupta P.K. Single-molecule DNA sequencing technologies for future genomics research. *Trends Biotechnol.* 2008;26(11):602–611. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.07.003>

19. Types of nanopores. Nanopore [Internet] Available from: <https://nanoporetech.com/how-it-works/types-of-nanopores>.
20. **Levy S.E., Boone B.E.** Next-Generation Sequencing Strategies. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2019;9(7):a025791. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025791>
21. Genetic testing. Mayo Clinic [Internet] Available from: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/genetic-testing/about/pac-20384827>.
22. yRisk. Генетика в онкологии [Интернет]. Режим доступа: <https://yrisk.ru/>
23. OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Available from: <https://www.omim.org/about>.
24. Genetico. Future Inside [Интернет]. Режим доступа: <https://genetico.ru/price/genetico-karta-geneticheskikh-riskov>
25. **Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г.** Клиническая фармакогенетика. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
26. **Кузьмина Т.Е., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Лебедев В.А.** Вопросы пренатальной диагностики. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2019;6(4):178–184. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-178-184>
27. **Глинкина Ж.И., Кулакова Е.В., Дмитриева Н.В., Мосесова Ю.Е., Губаева З.М., Гохберг Я.А.** Преимплантационное тестирование эмбрионов методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар с транслокациями в кариотипе. *Доктор.Ру.* 2020;19(1):25–29. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-1-25-29>
28. **Соловьёва Е.В., Назаренко Л.П., Минайчева Л.И., Светлаков А.В.** Преимплантационная генетическая диагностика (тестирование) моногенных болезней: показания и этические вопросы. *Медицинская генетика.* 2019;18(3):13–25. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.03.13-25>
29. **Isaev A.A., Deev R.V., Kuliev A.** First experience of hematopoietic stem cell transplantation treatment of Shwachman–Diamond syndrome using unaffected HLA–matched sibling donor produced through preimplantation HLA typing. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(9):1249–1252. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.46>
30. **Дерябина С.С.** Неонатальный скрининг: этические вопросы расширения спектра скринируемых заболеваний. *Вопросы современной педиатрии.* 2015;14(6):714–723. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1482>
31. National Center for Biotechnology. Genetic Testing Registry [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>.
32. **Уйб В.В., Мирошникова Ю.В., Самойлов А.С., ред.** Медицинское и медико-биологическое обеспечение спорта высших достижений: итоги и перспективы развития Центра лечебной физкультуры и спортивной медицины Федерального медико-биологического агентства. Тула: Аквариус; 2014. с. 506–527.
33. **Williams A.M., Reilly T.** Talent identification and development in soccer. *J. Sports Sci.* 2000;18(9):657–667. <https://doi.org/10.1080/02640410050120041>
34. **Moran C.N., Pitsiladis Y.P.** Tour de France Champions born or made: Where do we take the genetics of performance? *J. Sports Sci.* 2017;35(14):1411–1419. <https://doi.org/10.1080/02640414.2016.1215494>
35. **Ahmetov I.I., Egorova E.S., Gabdrakhmanova L.J., Fedotovskaya O.N.** Genes and athletic performance: An update. *Med. Sports Sci.* 2016;61:41–54. <https://doi.org/10.1159/000445240>
36. **Yang N., MacArthur D.G., Gulbin J.P., Hahn A.G., Beggs A.H., Eastal S., North K.** ACTN3 genotype is

associated with human elite athletic performance. *Am. J. Hum. Genet.* 2003;73(3):627–631. <https://doi.org/10.1086/377590>

37. **Berman Y., North K.N.** A gene for speed: The emerging role of α -actinin-3 in muscle metabolism. *Physiology.* 2010;25(4):250–259. <https://doi.org/10.1152/physiol.00008.2010>

38. **MacArthur D.G., North K.N.** A gene for speed? The evolution and function of α -actinin-3. *Bioessays.* 2004;26(7):786–795. <https://doi.org/10.1002/bies.20061>

39. National Center for Biotechnology. Gene [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

40. **Webborn N., Williams A., McNamee M., et al.** Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. *Br. J. Sports Med.* 2015;49(23):1486–1491. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095343>

41. **Krell J.** Genetic testing can't capture complexity of athletic performance. *Global Sport Matters* [Internet]. 2019. Available from: <https://globalsportmatters.com/science/2019/05/20/genetic-testing-cant-capture-complexity-of-athletic-performance/>

42. **Mattson C.M., Wheeler M.T., Waggot D., et al.** Sports genetics moving forward: lessons learned from medical research. *Physiological Genomics.* 2016;48(3):175–182. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00109.2015>

43. **Collier R.** Genetic tests for athletic ability: Science or snake oil? *CMA J.* 2012;184(1):E43–E44. <https://doi.org/10.1503/cmaj.109-4063>

44. European Commission. The Independent expert group. Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical application. Luxembourg: Office for Official Publications of European Communities; 2004.

45. **Ижевская В.Л.** Этические и правовые аспекты генетического тестирования и скрининга. В: *Биоэтика и гуманитарная экспертиза.* Москва: ИФ-РАН; 2007, с. 78–95.

46. International Bioethics Committee. International Declaration on Human Genetic Data. Paris: UNESCO; 2003.

47. Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. Paris: UNESCO; 1977.

48. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine [Internet]. Oviedo; 1997. Available from: <https://rm.coe.int/168007cf98>

49. Council of Europe on bioethical matters. Strasbourg; 2014.

50. **Vlahovich N., Fricker P.A., Brown M.A., Hughes D.** Ethics of genetic testing and research in sport: a position statement from the Australian Institute of Sport. *Br. J. Sports Med.* 2017;51(1):5–11. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096661>

51. National Human Genome Research Institute Home [Internet]. Available from: <https://www.genome.gov/>.

52. **Pickering C., Kiely J., Grgic J., et al.** Can Genetic Testing Identify Talent for Sport? *Genes.* 2019;10(12):972. <https://doi.org/10.3390/genes10120972>

associated with human elite athletic performance. *Am. J. Hum. Genet.* 2003;73(3):627–631. <https://doi.org/10.1086/377590>

37. **Berman Y., North K.N.** A gene for speed: The emerging role of α -actinin-3 in muscle metabolism. *Physiology.* 2010;25(4):250–259. <https://doi.org/10.1152/physiol.00008.2010>

38. **MacArthur D.G., North K.N.** A gene for speed? The evolution and function of α -actinin-3. *Bioessays.* 2004;26(7):786–795. <https://doi.org/10.1002/bies.20061>

39. National Center for Biotechnology. Gene [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

40. **Webborn N., Williams A., McNamee M., et al.** Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. *Br. J. Sports Med.* 2015;49(23):1486–1491. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095343>

41. **Krell J.** Genetic testing can't capture complexity of athletic performance. *Global Sport Matters* [Internet]. 2019. Available from: <https://globalsportmatters.com/science/2019/05/20/genetic-testing-cant-capture-complexity-of-athletic-performance/>

42. **Mattson C.M., Wheeler M.T., Waggot D., et al.** Sports genetics moving forward: lessons learned from medical research. *Physiological Genomics.* 2016;48(3):175–182. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00109.2015>

43. **Collier R.** Genetic tests for athletic ability: Science or snake oil? *CMA J.* 2012;184(1):E43–E44. <https://doi.org/10.1503/cmaj.109-4063>

44. European Commission. The Independent expert group. Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical application. Luxembourg: Office for Official Publications of European Communities; 2004.

45. **Izhevskaya V.L.** Ethical and legal aspects of genetic testing and screening. In: *Bioethics and Humanitarian Expertise.* Moscow: IF-RAN; 2007, p. 78–95 (In Russ.).

46. International Bioethics Committee. International Declaration on Human Genetic Data. Paris: UNESCO; 2003.

47. Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. Paris: UNESCO; 1977.

48. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine [Internet]. Oviedo; 1997. Available from: <https://rm.coe.int/168007cf98>

49. Council of Europe on bioethical matters. Strasbourg; 2014.

50. **Vlahovich N., Fricker P.A., Brown M.A., Hughes D.** Ethics of genetic testing and research in sport: a position statement from the Australian Institute of Sport. *Br. J. Sports Med.* 2017;51(1):5–11. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096661>

51. National Human Genome Research Institute Home [Internet]. Available from: <https://www.genome.gov/>.

52. **Pickering C., Kiely J., Grgic J., et al.** Can Genetic Testing Identify Talent for Sport? *Genes.* 2019;10(12):972. <https://doi.org/10.3390/genes10120972>

Информация об авторах:

Кадькова Анастасия Игоревна*, врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. (+7 (960) 878-26-17; KadykovaAI@sportfmba.ru)

Жолинский Андрей Владимирович, к.м.н., директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. (+7 (499) 795-68-53; ZholinskiiAV@sportfmba.ru)

Фещенко Владимир Сергеевич, к.м.н., начальник организационно-исследовательского отдела ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. (+7 (499) 795-68-53); ассистент кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 2 Москва, Россия. (vfmed@yandex.ru)

Оганнисян Мкртыч Гагикович, к.б.н., начальник организационно-исследовательского отдела ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. (+7 (499) 795-68-53; OgannisyanMG@sportfmba.ru)

Зоренко Алла Владимировна, врач по спортивной медицине ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. (+7 (499) 795-68-53; e-mail: ZorenkoAV@sportfmba.ru)

Деев Роман Вадимович, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. (+7 (499) 795-68-53); заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. (Roman.Deev@szgmu.ru)

Information about the authors:

Anastasia I. Kadykova*, doctor of clinical laboratory diagnostics of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, Bolshaya Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia. (+7 (960) 878-26-17; KadykovaAI@sportfmba.ru)

Andrey V. Zholinsky, M.D., Ph.D. (Medicine), Director of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, Bolshaya Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia (+7 (499) 795-68-53; ZholinskiiAV@sportfmba.ru)

Vladimir S. Feshchenko, M.D., Ph.D. (Medicine), Head of the Organizational-Research Department of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, Bolshaya Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia (+7 (499) 795-68-53), Assistant Professor of the Department of Rehabilitation, Sports Medicine and Physical Education of Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 5, bld. 2, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia (vfmed@yandex.ru)

Mkrtych G. Hovhannisyan, M.D., Ph.D. (Biology), Head of the Organizational-Research Department of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, Bolshaya Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia (+7 (499) 795-68-53; OgannisyanMG@sportfmba.ru)

Anna V. Zorenko, sports medicine physician of the Federal Research and Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 5, Bolshaya Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059 (+7 (499) 795-68-53; ZorenkoAV@sportfmba.ru)

Roman V. Deev, M.D., Ph.D. (Medicine), lead researcher of Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, Bolshaya Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia. Head of the Department of Pathological Anatomy of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015, Russia (Roman.Deev@szgmu.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.3>

УДК:616.124.7

Тип статьи: Обзор литературы / Review



Приобретенное удлинение интервала QT у спортсменов

А.С. Юнисова*, А.В. Смоленский

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром удлиненного синдрома QT (LQTS) — часто встречаемое нарушение состояния, приводящее к драматичным для пациентов исходам, главным из которых является внезапная сердечная смерть. В данном обзоре представлены подробные данные о диагностике, распространенности, классификации, этиологии. Многообразие причин, приводящих к LQTS, создает сложности в дифференциальной диагностике этого состояния, и в итоге LQTS часто остается за пределами внимания врачей, осуществляющих контроль состояния здоровья спортсменов. Особое внимание уделено приобретенным формам LQTS, в частности лекарственно-индуцированной форме. Изложены результаты исследований, направленных на изучение распространенности LQTS и влияние лекарственных препаратов на интервал QT. Подробно рассмотрено влияние на интервал QT нестероидных противовоспалительных средств, поскольку они часто используются спортсменами. Цель данного обзора — расширить понимание этиологии LQTS и обосновать необходимость тщательного ЭКГ-скрининга и фармакологического контроля у спортсменов.

Ключевые слова: интервал QT, внезапная сердечная смерть, лекарственно-индуцированный LQTS, спортсмены

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Юнисова А.С., Смоленский А.В. Приобретенное удлинение интервала QT у спортсменов. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):17–25. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.3>

Поступила в редакцию: 15.11.2021

Принята к публикации: 15.12.2021

Online first: 27.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

* Автор, ответственный за переписку

Acquired long QT interval in athletes

Alina S. Yunisova*, Andrey V. Smolensky

Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism, Moscow, Russia

ABSTRACT

Long QT syndrome (LQTS) is a common disorder that leads to dramatic patient outcomes, chief among which is sudden cardiac death. This review provides detailed data on the diagnosis, prevalence, classification, etiology. The variety of causes leading to LQTS creates difficulties in the differential diagnosis of this condition and, as a result, LQTS often remains outside the attention of physicians who monitor the health of athletes. Particular attention is paid to the acquired forms of LQTS, particularly, the drug-induced form. The results of studies aimed at studying the prevalence of LQTS and the effect of drugs on the QT interval are presented. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the QT interval is discussed in detail because they are often used by athletes. The purpose of this review is to expand understanding of the etiology of LQTS and justify the need for careful ECG screening and pharmacological monitoring in athletes.

Keywords: QT interval, sudden cardiac death, drug-induced LQTS, athletes.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Yunisova A.S., Smolensky A.V. Acquired long QT interval in athletes. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):17–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.3>

Received: 15 November 2021

Accepted: 15 December 2021

Online first: 27 December 2021

Published: 30 December 2021

*Corresponding author

Интервал QT — отрезок электрокардиограммы (ЭКГ) от начала зубца Q до нисходящего колена зубца T к изолинии, он отражает процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков. Существует ряд причин, приводящим к удлинению интервала QT. К ним относятся наследственные факторы, ятрогенные причины (прием лекарственных препаратов), нарушения водно-электролитного баланса. Множество факторов, влияющие на продолжительность интервала QT, определяет значительные трудности в диагностике и профилактике этого состояния. Особо драматическим является вероятность возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС) у спортсменов с удлинением QT. В данном обзоре мы попытались обосновать важность проведения скрининговой электрокардиографии у профессиональных спортсменов для ранней диагностики и профилактики удлинения QT.

Синдром удлиненного QT интервала является группой состояний, схожих по клинической картине, патогенезу, течению и прогнозу, электрокардиографическим проявлениям в виде различной степени удлинения интервала QT, приводящих к фатальным нарушениям сердечного ритма [3, 5, 40]. Основой удлинения интервала QT является асинхронность реполяризации участков миокарда желудочков и, как следствие, увеличение ее общей продолжительности [18, 39]. Подозрение на диагноз удлинения интервала QT основывается на данных ЭКГ: удлинение интервала QT, наличие эпизодов желудочковой тахикардии, альтернатия T-волн и изменения морфологии T-волн (T-волна с широким основанием, зубчатые зубцы T в 3-х отведениях) и семейном анамнезе. Поскольку QT изменяется в зависимости от частоты сердечных сокращений, существует несколько формул для корректировки интервала QT с помощью частоты сердечных сокращений, наиболее часто в исследованиях, оценивающих синдром удлинения QT, применяется формула Базетта: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ с использованием интервала RR, предшествующего измеренному интервалу QT [4].

Формула Базетта не вполне корректна. Отмечена тенденция к излишней корректировке при высокой частоте сердечных сокращений (при тахикардии) и недостаточная корректировка при низкой (при брадикардии).

Согласно международно признанным рекомендациям, мужчины со значением $QT_c > 440$ мс и женщины со значением $QT_c > 460$ мс считаются имеющими аномально удлиненный интервал QT_c [8].

В качестве одного из надежных предикторов ВСС может выступать также увеличение дисперсии интервала QT (ΔQT), которое представляет собой разницу между максимальным и минимальным значениями длительности интервала QT в 12 стандартных отведениях ЭКГ: $\Delta QT = QT_{max} - QT_{min}$.

Диагноз как первичного (генетически детерминированного), так и вторичного LQTS устанавливают при бессимптомном удлинении QT_c свыше 480 мс

или при удлинении свыше 460 мс у пациентов с необъяснимыми обмороками, а также при оценке риска по критериям Шварца более 3 баллов [23, 24, 32].

Диагностические критерии LQTS или критерии Шварца предоставляют инструмент для стратификации риска пациентов по категориям с низким (≤ 1 балла), промежуточным (1–3 балла) или с высокой вероятностью (≥ 3 баллов) [33].

При синдроме удлиненного QT удлинение QT-интервала может стать причиной возникновения torsade de pointes — полиморфной пируэтной желудочковой тахикардии, которая может перейти в фибрилляцию желудочков и привести к внезапной сердечной смерти.

Эпизоды желудочковой тахикардии могут иметь кратковременный характер, клинически проявляясь слабостью, головокружением и заканчиваться самостоятельно, но могут рецидивировать и переходить в фибрилляцию желудочков и заканчиваться внезапной сердечной смертью [1, 17, 14].

По клиническим проявлениям синдром удлинения интервала QT делится на:

1. С приступами потери сознания (головокружения и т.п.).

2. Бессимптомный.

По происхождению:

I. Врожденный:

1. Синдром Джервелла — Ланге-Нильсена.

2. Синдром Романо-Уорда.

3. Спорадичный.

II. Приобретенный: вызванный лекарственными препаратами.

Причиной развития синдрома удлинения интервала QT является нарушение функционирования ионных каналов, при этом причины нарушения могут быть как врожденными, так и приобретенными. На врожденный характер развития синдрома указывает наличие симптомов в семейном анамнезе. Некоторые мутации вызывают более тяжелые, другие — менее тяжелые формы заболевания [30].

Общество сердечного ритма, Европейская ассоциация сердечного ритма и Азиатско-Тихоокеанское общество сердечного ритма (HRS/EHRA/APHR) указывают, что диагноз LQTS может быть поставлен, если у пациента имеется одно из следующих значений: балл по критериям Шварца $\geq 3,5$, однозначная патогенная мутация, $QT_c \geq 500$ или QT_c между 480 и 499 мс с симптомами (необъяснимые обмороки при отсутствии вторичных причин и патогенной мутации) [25].

ЭКГ необходимо выполнять при отсутствии препаратов, удлиняющих интервал QT, добавок или других приобретенных причин, таких как гипокальциемия, гипокалиемия или гипотиреоз [25]. Кроме того, наличие блокады ножки пучка Гиса или гипертрофии левого желудочка может увеличить продолжительность QRS, что также приведет к увеличению интервала QT.

В исследовании Sandeep Basavarajiahetal(2007) [30] средний интервал QT_c у 2000 спортсменов составил

397±28 мс и находился в диапазоне от 346 до 570 мс. Из 2000 спортсменов семь (шесть мужчин и одна женщина) имели удлиненный интервал QTc, составляющий 0,4%. Средняя частота сердечных сокращений у этих семи спортсменов составляла 58 ударов в минуту (диапазон 47–68 ударов в минуту), а QTc составлял от 460 до 570 мс. Из семи спортсменов у троих исходное значение QTc составляло 0,500 мс. Все семь спортсменов были бессимптомными; никто из них не принимал регулярно лекарства, которые могли быть связаны с удлинением интервала QTc, и не имел семейного анамнеза врожденного LQTS, преждевременной внезапной сердечной смерти, необъявленных обмороков или эпилепсии. Ни у одного из спортсменов не было нейросенсорной глухоты.

В этом же исследовании во время теста с физической нагрузкой все спортсмены достигли не менее 90 % от прогнозируемой для их возраста частоты сердечных сокращений. Ни у одного из спортсменов не было эпизодов полиморфной ЖТ; однако у двух спортсменов наблюдалось удлинение интервала QTc на начальных этапах тренировки и сразу после нее. У обоих спортсменов исходное значение QTc составляло 0,500 мс.

Только один из пяти (20 %) спортсменов, прошедших генетическое тестирование, имел положительный генетический диагноз. У остальных четырех спортсменов генетический диагноз не подтвердился после скрининга на все известные мутации, способные вызывать LQT1-3.

Исследование SharmaSetal показывает, что распространенность удлиненного интервала QTc у профессиональных спортсменов составляет 0,4%. Эта цифра не отличается от АВ-блокады первой степени типа Мобитц I, блуждающего кардиостимулятора предсердий и блокады правой ножки пучка Гиса, которые считаются нормальным вариантом у спортсменов [34].

Врожденная форма удлинения интервала QT сочетается с такими симптомами как нейросенсорная тугоухость, глухонмота, пролапс митрального клапана, миопатия, воронкообразное искривление грудной клетки, грыжи, сколиоз.

Диагноз врожденного синдрома удлиненного QT ставится на основании трех симптомов:

- 1) удлиненный интервал QTc;
- 2) внезапный обморок или полиморфная желудочковая тахикардия;
- 3) случаи внезапной сердечной смерти или синдрома удлиненного QT в семье.

С учетом этих симптомов распространенность синдрома составляет 1:2500 — 1:10 000, тогда как диагностически значимое замедление интервала QTc встречается значительно чаще 1:200 — 1:400 [31].

Учитывая это, при обследовании спортсменов стоит рассматривать приобретенное удлинение интервала QT. Вместе с этим целесообразно проведение всестороннего клинического обследования спортсменов для выявления состояний, ассоциированных с синдромом врожденного интервала QT. Распространенность удлиненного

интервала QT у профессиональных спортсменов составляет 1: 250 или 0,4 %, хотя это не обязательно означает, что у этих спортсменов есть LQTS [30].

Как было показано, многие причины внезапной сердечной смерти являются известными, но редко бывает достаточно одной причины, чтобы спровоцировать опасную для жизни аритмию. Внезапная сердечная смерть — это многофакторный процесс, и мы, скорее всего, имеем дело с вероятностным событием, при котором каждый из факторов риска определяет только небольшую часть многофакторного процесса.

Учитывая связь сердечных событий с нагрузкой или другими триггерами, предыдущие рекомендации для спортсменов с LQTS были консервативными и ограничительными. По рекомендациям конференции Bethesda 2005 г. все пациенты с ранее имеющимися симптомами LQTS или пациенты с ЭКГ должны быть ограничены видами спорта класса IA, такими как бильярд, боулинг, крикет, керлинг, гольф или винтовка [43]. Класс IA — виды спорта с низкими статическими (I) и низкими динамическими (A) нагрузками в соответствии с системой классификации, изложенной Mitchell et al. Статические упражнения включают в себя большую внутримышечную силу с минимальным изменением длины мышц или движения суставов, а динамические — значительное изменение длины мышц и движения суставов с относительно небольшой внутримышечной силой [15]. Согласно еще более строгим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), выпущенным в 2005 году, всем пациентам с LQTS не следует заниматься каким-либо видом спорта, даже тем, у кого нет документально подтвержденных серьезных аритмических событий [22].

Предыдущие жесткие рекомендации эволюционировали с ростом совместного принятия решений и убедительных подтверждающих данных в поддержку либерализации прежних руководящих принципов [2]. Рекомендации HRS, EHRA и AHA/ACC от 2013 года способствовали этому изменению, оговорив, что спортсмен с LQTS, который желает продолжать участвовать в своем виде спорта, должен быть оценен экспертом LQTS, чтобы определить, может ли он участвовать [27].

Основываясь на силе этих исследований и растущем желании разрешить спортивную деятельность лицам с данной патологией, в Научном заявлении Американской кардиологической ассоциации и Американского колледжа кардиологии (AHA/ACC) в 2015 году изложены следующие руководящие принципы участия, относящиеся к LQTS:

1. Спортсменам с подозрением / диагностированной сердечной каннелопатией рекомендуется комплексное обследование у специалиста по сердечному ритму или генетического кардиолога с достаточным опытом и знаниями в области лечения этих нарушений (класс I).

2. Рекомендуется ограничить спортсменов с симптомами сердечной каннелопатии, подозреваемых

или диагностированных, во всех соревновательных видах спорта до тех пор, пока не будет проведена всесторонняя оценка состояния здоровья, спортсмен и его семья не будут хорошо проинформированы, программа лечения не будет реализована, а спортсмен не будет допущен к занятиям при условии отсутствия симптоматики в течение 3 месяцев (класс I).

3. Для бессимптомного спортсмена с генотип-положительным / фенотип-отрицательным (скрытая каналопатия) LQTS целесообразно участвовать во всех соревновательных видах спорта с соответствующими мерами предосторожности, включая: отказ от препаратов, удлиняющих интервал QT; восполнение электролитов / гидратации и предотвращение обезвоживания; предотвращение или лечение гипертермии из-за лихорадочных заболеваний, теплового истощения, связанного с тренировкой, или теплового удара; приобретение личного АВД как части спортивного защитного снаряжения спортсмена; разработка плана действий в чрезвычайных ситуациях с соответствующими должностными лицами школы или команды (класс II a).

4. Для спортсмена с симптомами LQTS или LQTS на ЭКГ ($QTc > 470$ мс у мужчин и > 480 мс у женщин) участие в соревнованиях (за исключением соревнований по плаванию у хозяина LQT1, ранее имевшего симптомы) может быть рассмотрено после начала лечения и принятия соответствующих мер предосторожности при условии, что у спортсмена не было что у спортсмена не было симптоматики во время лечения как минимум в течение 3 месяцев (класс II b).

Согласно рекомендациям АНА/ACC от 2015 года, спортсмену с ИКД (имплантируемый кардиовектор-дефибриллятор) может быть разрешено заниматься спортом, если в течение 3 месяцев не было электрошока.

По рекомендациям Европейского общества кардиологов, выжившие после внезапной остановки сердца (конечно, принимающие терапию β -блокаторами) должны быть направлены на ИКД. Так же при продолжающихся, несмотря на прием β -блокаторов, обмороках, спортсмены должны быть направлены на ИКД или симпатическую денервацию сердца. Имплантация ИКД не означает освобождение от занятий интенсивными или соревновательными видами спорта. Американские рекомендации в большей мере позволяют участие спортсменов в соревновательных видах спорта (за исключением LQT1) при наличии автоматического внешнего дефибриллятора «как части личного спортивного защитного снаряжения спортсмена». Более того, хотя остановка сердца, связанная с LQTS, встречается нечасто даже во время соревнований, эффективность автоматического наружного дефибриллятора в таких случаях не является 100 %.

Рекомендации по упражнениям при синдроме удлиненного интервала QT.

Всем тренирующимся людям с синдромом удлинения QT интервала с предшествующими симптомами

или удлиненным QTc рекомендуется проходить терапию β -блокаторами в целевой дозе. Спортсменам с синдромом удлинения QT интервала рекомендуется избегать лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, а также гипокалиемии и гипомagneмии. Следует рассмотреть возможность участия в спортивной деятельности атлетов с генотип-положительным / фенотип-отрицательным LQTS. Участие в спортивных состязаниях (с или без ИКД) не рекомендуется лицам с LQTS и предшествующей остановкой сердца или аритмическим обмороком [10].

Самыми частыми причинами возникновения приобретенного удлинения интервала QT являются прием лекарственных препаратов, электролитные нарушения, в том числе вызванные приемом лекарственных средств, алиментарные нарушения, интоксикации [13].

Прием препаратов, а также различные состояния могут становиться триггерами для приобретенного удлинения интервала QT в связи с наличием «мягких» мутаций генов, связанных с белками ионных каналов и генов, влияющих на метаболизм лекарственных средств [29, 20, 18, 37, 12].

Трудно оценить общую частоту LQTS, вызванную приемом лекарств. Исследование, проведенное Molokhia M. et al. (2008), основанное на ретроспективном анализе 861 случая, связанного с внезапной сердечной смертью или аритмией, продемонстрировало, что 40 случаев (4,6 %) нелетального удлинения интервала QT было связано с лекарственными причинами [16]. Аналогичные данные были получены в исследовании S.M. Straus et al. (2005), включающем более 500 000 человек за 8-летний период наблюдений, было выявлено 775 случаев внезапной смерти, и в 320 случаях внезапная смерть ассоциировалась с приемом лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT [35]. Таким образом, демонстрируется значительное влияние лекарственных препаратов на длину интервала QT. Это формирует необходимость тщательного мониторинга перечня принимаемых атлетами лекарственных средств.

Исходно удлиненный интервал QT, брадикардия, нарушение проводимости, увеличение биодоступности препаратов, полипрагмазия, электролитные нарушения, такие как гипокалиемия, гипомagneмия, гипокальциемия, являются факторами риска удлинения интервала QT и развития полиморфной желудочковой тахикардии при приеме лекарственных препаратов. При выявлении вышеперечисленных факторов риска удлинения QT по отдельности или в сочетании следует рассмотреть альтернативные схемы лечения. Когда возможные преимущества терапии перевешивают связанные с ней риски, рекомендуется медленное титрование дозы лекарственных препаратов и мониторинг ЭКГ в динамике.

В исследовании S.M. Straus et al. (2005) было обследовано 14 013 пациентов, из них — 5768 мужчин и 8245 женщин. Всем пациентам было проведено электрокардиографическое исследование. 615 человек употребляли препараты, удлиняющие интервал QT.

Средний интервал QTc был значительно длиннее у женщин, чем у мужчин, в связи с тем, что женщины чаще использовали препараты, пролонгирующие QTc, основным это были антидепрессанты и домперидон [36].

Широко используемые атлетами нестероидные противовоспалительные препараты увеличивают продолжительность интервала QT, например однократный прием такого препарата, как кеторолак, увеличивает интервал QT более чем на 30 мс.

При приеме диклофенака в терапевтической дозировке не выявлено увеличения реполяризации, но высокие дозы препарата могут вызывать увеличение реполяризации и тем самым повышать риск развития аритмий [6]. Также в работе Pathak et al. (2002) у троих пациентов при лечении цеlexоксидом развилась полиморфная желудочковая тахикардия, при этом у двоих из них в анамнезе был удлиненный интервал QT [21].

При лечении НПВС назначают ингибиторы протонной помпы, которые могут вызвать гипомagneмию из-за потери магния как через почки, так и через желудочно-кишечный тракт. Вместе с тем при хронических болевых синдромах атлетам могут назначаться антидепрессанты. Наибольшее увеличение интервала QT вызывают трициклические антидепрессанты в сравнении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, из которых наибольшее удлинение QT вызывает препарат циталопрам.

Еще одной группой препаратов, вызывающих нарушение электролитного баланса являются диуретики. Такие побочные эффекты, как удлинение интервала QT, зависят от дозы. Электролитные нарушения могут косвенно увеличивать риск желудочковой тахикардии [6].

Антибиотики тоже являются группой препаратов, которые вызывают удлинение QT. Такой препарат, как ципрофлоксацин (представитель группы антибиотиков фторхинолонового ряда), при сочетании нескольких факторов риска вызывает удлинение QT интервала и развитие желудочковой аритмии. Метронидазол тоже может вызывать аритмию torsadepointes. Азитромицин, представитель класса макролидов, удлиняет интервал QT за счет увеличения реполяризации.

Следует обратить внимание на то, что полипрагматизация увеличивает риск лекарственного взаимодействия, что, в свою очередь, может увеличить интервал QT и повысить риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Взаимодействие препаратов может быть фармакодинамическим, при котором препараты блокируют калиевые каналы или фармакокинетическим, когда один препарат влияет на выведение другого, или смешанным фармакодинамическим — фармакокинетическим [11].

Таким образом, информация о приеме лекарственных препаратов имеет важное значение для дифференциальной диагностики врожденных и приобретенных форм удлинения интервала QT.

Диагностика синдрома удлинения QT интервала, как правило, носит ретроспективный характер после

эпизодов синкопе, остановки сердца или даже внезапной сердечной смерти. Такие сердечные события могут провоцироваться физическими упражнениями, эмоциональным состоянием или возникать во время сна.

Итальянская программа предварительного отбора, куда вошли более 34 000 спортсменов, заявила о дисквалификации 235 человек (0,69 %) на основании выявления у них удлиненного интервала QTc (0,440 мс у мужчин и 460 мс у женщин) [7].

Результаты обоих исследований могут быть интерпретированы как указывающие на более высокую распространенность LQTS у спортсменов, чем других расстройств, таких как гипертрофической кардиомиопатии, обычно участвующей в ВСС, связанной с физическими упражнениями у спортсменов [9]. Если учесть тот факт, что у 40 % людей LQTS не может быть идентифицирован на ЭКГ, распространенность LQTS может быть даже выше [19].

В исследовании не было возможности прокомментировать полезность генетического тестирования при оценке спортсменов с длинным интервалом QT, а также нельзя было использовать генотипирование для целей стратификации риска, поскольку двое из семи спортсменов отказались от теста, а у оставшихся только один тест дал положительный результат. Тем не менее результаты этого исследования убедительно доказывают, что значение QTc в 500 мс является диагностическим признаком LQTS у элитных спортсменов; последующее генотипирование может повлиять на принятие решения о продолжении занятий спортом [30].

До настоящего времени не существует способа лечения, который исключил бы риск неблагоприятного исхода у больных с LQTS. Вместе с тем существующие подходы к ведению больных позволяют устранить или значительно уменьшить частоту пароксизмов тахикардии и синкопальных приступов, снизить летальность более чем в 10 раз. Медикаментозные методы лечения можно разделить на экстренную и длительную терапию. Последняя базируется преимущественно на применении β -блокаторов. Профилактический эффект при их использовании достигает 80 %. Прежде всего следует устранить этиологические факторы, которые привели к удлинению интервала QT в тех случаях, где это возможно.

Должны быть отменены все препараты, способные удлинить QT-интервал. Необходима коррекция электролитов сыворотки крови, особенно калия, кальция, магния. В ряде случаев этого бывает достаточно для нормализации величины и дисперсии интервала QT и профилактики желудочковых нарушений ритма.

При назначении препарата, который может увеличивать длительность интервала QT, пациенты должны быть предупреждены о необходимости оперативно сообщать лечащему врачу о любых симптомах, могущих быть проявлениями TdP: обмороках, приступообразном, особенно вновь развившемся, сердцебиении

и предобморочном состоянии, предобморочном состоянии без сердцебиения, а также методах лечения, которые могут привести к гипокалиемии (например, гастроэнтерите или добавлении мочегонных средств). Необходимо регулярное электрокардиографическое обследование для выявления бессимптомного удлинения интервала QT > 500 мс.

β -адреноблокаторы рекомендуются пациентам с диагнозом LQTS, без симптомов с QTc \geq 470 мс и/или имеющим симптомы обморока или документально подтвержденной желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (класс I). Пациенты с LQTS без симптомов с QTc \leq 470 мс также могут извлечь выгоду из β -блокаторов терапии (класс IIa). Таким образом, β -блокаторы следует использовать у большинства пациентов. Следует избегать резкого прекращения приема β -адреноблокаторов, поскольку это может увеличить риск обострения [26].

β -блокаторы запрещены в некоторых видах спорта, так как они могут дать конкурентное преимущество. Согласно Всемирному антидопинговому агентству (WADA), β -блокаторы запрещены во время соревнований по стрельбе из лука, автомобильному спорту, бильярду, дартсу, гольфу, стрельбе, некоторым лыжным/сноубордическим соревнованиям и некоторым подводным видам спорта [41].

Синдром удлиненного интервала QT — заболевание, сопряженное с высоким риском возникновения

Вклад авторов:

Юнисова Алина Саидовна — сбор и обработка материала, написание текста статьи

Смоленский Андрей Вадимович — написание текста статьи, редактирование

Список литературы

1. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H., et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077–1109. <https://doi.org/10.1093/europace/eur245>
2. Ackerman M.J. Long QT syndrome and sports participation: oil and water or an acceptable and manageable combination? *JACC Clin. Electrophysiol.* 2015;1(1–2):71–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.03.009>
3. Adler A., vander Werf C., Postema P.G., Rosso R., Bhuiyan Z.A., Kalman J.M., et al. The phenomenon of ‘QT stunning’: The abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2012;9(6):901–908. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.026>
4. Bazett H.C. An analysis of time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353–370.

опасных жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. До 33 % детей в дебюте заболевания имеют остановку сердца, а 18 % — внезапную сердечную смерть [37], поэтому ранее выявление этого заболевания крайне актуально. Ежегодная частота ВСС при синдроме удлиненного интервала QT составляет от 0,9 % (в отсутствие синкопе) до 5 % (при наличии приступов потери сознания в анамнезе), причем более чем в половине случаев смерть наступает в возрасте до 20 лет [18].

1. Выводы

Актуальность изучения синдрома удлиненного интервала QT определяется, прежде всего, доказанной связью с синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью, на что указывают результаты многочисленных исследований, в том числе рекомендации Европейской ассоциации кардиологов. Относительно высокая частота встречаемости лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT и значительные трудности дифференциальной диагностики выявления этиологии LQTS увеличивают риск фатальных событий для спортсмена. Суммируя вышесказанное, профилактика LQTS должна быть направлена на устранение модифицируемых факторов риска (прием определенных ЛС, полипрагазия), коррекцию тренировочного процесса. Также немаловажно проведение ЭКГ-скрининга у спортсменов, в том числе в динамике, с целью выявления изменений интервала QT.

Authors' contributions:

Alina S. Yunisova — collection and processing of material, article text writing

Andrey V. Smolensky — article text writing, editing

References

1. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H., et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077–1109. <https://doi.org/10.1093/europace/eur245>
2. Ackerman M.J. Long QT syndrome and sports participation: oil and water or an acceptable and manageable combination? *JACC Clin. Electrophysiol.* 2015;1(1–2):71–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.03.009>
3. Adler A., vander Werf C., Postema P.G., Rosso R., Bhuiyan Z.A., Kalman J.M., et al. The phenomenon of ‘QT stunning’: The abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2012;9(6):901–908. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.026>
4. Bazett H.C. An analysis of time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353–370.

5. **Border W.L., Benson D.W.** Sudden infant death syndrome and long QT syndrome: the zealots versus the naysayers. *Heart Rhythm*. 2007;4(2):167–169. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.12.019>
6. **Klivinyi C., Bornemann-Cimenti H.** Pain medication and long QT syndrome. *Korean J. Pain*. 2018;31(1):3–9. <https://doi.org/10.3344/kjp.2018.31.1.3>
7. **Corrado D., Basso C., Pavei A., Michieli P., Schiavon M., Thiene G.** Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006; 296(13):1593–1601. <https://doi.org/10.1001/jama.296.13.1593>
8. **Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H.H., Vanhees L., Biffi A., Borjesson M., et al.** Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. *Eur. Heart J*. 2005;26(5): 516–524. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi108>
9. **Corrado D., Basso C., Schiavon M., Thiene G.** Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N. Eng. J. Med.* 1998;339(6):364–369. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390602>
10. **Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Börjesson M., Caselli S., et al.** 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur. Heart J*. 2021;42(1):17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
11. **Digby G.C., Perez Riera A.R., Barbosa Barros R., Simpson C.S., Redfearn D.P., Methot M., et al.** Acquired Long QT Interval: A Case Series of Multifactorial QT Prolongation. *Clin. Cardiol.* 2011;34(9):577–582. <https://doi.org/10.1002/clc.20945>
12. **Mantovani G.** Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(10):3020–3030. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1048>
13. **Meyer T., Ruppert V., Karatolios K., Maisch B.** Hereditary long QT syndrome due to autoimmune hypoparathyroidism in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *J. Electrocardiol.* 2007;40(6):504–509. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2006.12.013>
14. **Michels G., Kochanek M., Pfister R.** Life-threatening cardiac arrhythmias due to drug-induced QT prolongation. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2016;111(4):302–309. <https://doi.org/10.1007/s00063-015-0071-6>
15. **Mitchell J.H., Haskell W.L., Raven P.B.** Classification of sports. *J. Am. Coll Cardiol.* 1994; 24(4):864–866. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90841-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90841-9)
16. **Molokhia M., Pathak A., Lapeyre-Mestre M., Caturla L., Montastruc J L.** L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), ase ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: Study in Southwest France. *Br. J. Clin Pharmacol.* 2008;66(3):386–395. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x>
17. **Moss A.J.** Long QT syndrome. *JAMA*. 2003;289(16):2041–2044. <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2041>
18. **Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., Tzivoni D., Locati E.H., MacCluer J., et al.** The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84(3):1136–1144. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.3.1136>
19. **Napolitano C., Priori S.G., Schwartz P.J., Bloise R., Ronchetti E., Nastoli J., et al.** Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA*. 2005;294(23):2975–2980. <https://doi.org/10.1001/jama.294.23.2975>
5. **Border W.L., Benson D.W.** Sudden infant death syndrome and long QT syndrome: the zealots versus the naysayers. *Heart Rhythm*. 2007;4(2):167–169. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.12.019>
6. **Klivinyi C., Bornemann-Cimenti H.** Pain medication and long QT syndrome. *Korean J. Pain*. 2018;31(1):3–9. <https://doi.org/10.3344/kjp.2018.31.1.3>
7. **Corrado D., Basso C., Pavei A., Michieli P., Schiavon M., Thiene G.** Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006; 296(13):1593–1601. <https://doi.org/10.1001/jama.296.13.1593>
8. **Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H.H., Vanhees L., Biffi A., Borjesson M., et al.** Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. *Eur. Heart J*. 2005;26(5): 516–524. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi108>
9. **Corrado D., Basso C., Schiavon M., Thiene G.** Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N. Eng. J. Med.* 1998;339(6):364–369. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390602>
10. **Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Börjesson M., Caselli S., et al.** 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur. Heart J*. 2021;42(1):17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
11. **Digby G.C., Perez Riera A.R., Barbosa Barros R., Simpson C.S., Redfearn D.P., Methot M., et al.** Acquired Long QT Interval: A Case Series of Multifactorial QT Prolongation. *Clin. Cardiol.* 2011;34(9):577–582. <https://doi.org/10.1002/clc.20945>
12. **Mantovani G.** Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(10):3020–3030. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1048>
13. **Meyer T., Ruppert V., Karatolios K., Maisch B.** Hereditary long QT syndrome due to autoimmune hypoparathyroidism in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *J. Electrocardiol.* 2007;40(6):504–509. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2006.12.013>
14. **Michels G., Kochanek M., Pfister R.** Life-threatening cardiac arrhythmias due to drug-induced QT prolongation. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2016;111(4):302–309. <https://doi.org/10.1007/s00063-015-0071-6>
15. **Mitchell J.H., Haskell W.L., Raven P.B.** Classification of sports. *J. Am. Coll Cardiol.* 1994;24(4):864–866. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90841-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90841-9)
16. **Molokhia M., Pathak A., Lapeyre-Mestre M., Caturla L., Montastruc J. L.** L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), McKeigue P. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: Study in Southwest France. *Br. J. Clin Pharmacol.* 2008;66(3):386–395. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x>
17. **Moss A.J.** Long QT syndrome. *JAMA*. 2003;289(16):2041–2044. <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2041>
18. **Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., Tzivoni D., Locati E.H., MacCluer J., et al.** The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84(3):1136–1144. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.3.1136>
19. **Napolitano C., Priori S.G., Schwartz P.J., Bloise R., Ronchetti E., Nastoli J., et al.** Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA*. 2005;294(23):2975–2980. <https://doi.org/10.1001/jama.294.23.2975>

20. Newman D.B., Fidahussein S.S., Kashiwagi D.T., Kennel K.A., Kashani K.B., Zhen Wang, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail. Rev.* 2014;19(2):199–205. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9371-1>
21. Pathak A., Boveda S., Defaye P., Mansourati J., Mallaret M., Thebault L., et al. Celecoxib-associated torsade de pointes. *Ann Pharmacother.* 2002;36(7–8):1290–1291. <https://doi.org/10.1345/aph.1A429>
22. Pelliccia A., Fagard R., Bjørnstad H.H., Anastassakis A., Arbustini E., Assanelli D., et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005;26(14):1422–1445. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi325>
23. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2015;36(41):2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
24. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C., Bloise R., Ronchetti E., Grillo M., et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(19):1866–1874. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022147>
25. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):e85–e108. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.021>
26. Kim J.A., Chelu M.G. Inherited Arrhythmia Syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2021 Sep 1;48(4):e207482. <https://doi.org/10.14503/THIJ-20-7482>
27. Nakano Y., Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J. Hum. Genet.* 2016;61(1):51–55. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.74>
28. Rajab A., Straub V., McCann L.J., Seelow D., Varon R., Barresi R., et al. Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations. *PLoS Genet.* 2010;6(3):e1000874. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000874>
29. Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J. Physiol.* 2016;594(9):2459–68. <https://doi.org/10.1113/JP270526>
30. Basavarajaiah S., Wilson M., Whyte G., Shah A., Behr E., Sharma S. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur. Heart J.* 2007;28(23):2944–2949. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm404>
31. Schwartz P.J., Woosley R.L. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(13):1639–1650. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.063>
32. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993;88(2):782–784. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.2.782>
33. Schwartz P.J., Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation.* 2011;124(20):2181–2184. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182>
34. Sharma S., Whyte G., Elliott P., Padula M., Kaushal R., Mahon N., McKenna W.J. Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes. *Br. J. Sports Med.* 1999;33(5):319–324. <https://doi.org/10.1136/bjism.33.5.319>
20. Newman D.B., Fidahussein S.S., Kashiwagi D.T., Kennel K.A., Kashani K.B., Zhen Wang, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail. Rev.* 2014;19(2):199–205. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9371-1>
21. Pathak A., Boveda S., Defaye P., Mansourati J., Mallaret M., Thebault L., et al. Celecoxib-associated torsade de pointes. *Ann Pharmacother.* 2002;36(7–8):1290–1291. <https://doi.org/10.1345/aph.1A429>
22. Pelliccia A., Fagard R., Bjørnstad H.H., Anastassakis A., Arbustini E., Assanelli D., et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005;26(14):1422–1445. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi325>
23. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2015;36(41):2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
24. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C., Bloise R., Ronchetti E., Grillo M., et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(19):1866–1874. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022147>
25. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):e85–e108. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.021>
26. Kim J.A., Chelu M.G. Inherited Arrhythmia Syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2021 Sep 1;48(4):e207482. <https://doi.org/10.14503/THIJ-20-7482>
27. Nakano Y., Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J. Hum. Genet.* 2016;61(1):51–55. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.74>
28. Rajab A., Straub V., McCann L.J., Seelow D., Varon R., Barresi R., et al. Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations. *PLoS Genet.* 2010;6(3):e1000874. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000874>
29. Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J. Physiol.* 2016;594(9):2459–68. <https://doi.org/10.1113/JP270526>
30. Basavarajaiah S., Wilson M., Whyte G., Shah A., Behr E., Sharma S. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur. Heart J.* 2007;28(23):2944–2949. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm404>
31. Schwartz P.J., Woosley R.L. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(13):1639–1650. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.063>
32. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993;88(2):782–784. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.2.782>
33. Schwartz P.J., Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation.* 2011;124(20):2181–2184. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182>
34. Sharma S., Whyte G., Elliott P., Padula M., Kaushal R., Mahon N., McKenna W.J. Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes. *Br. J. Sports Med.* 1999;33(5):319–324. <https://doi.org/10.1136/bjism.33.5.319>

35. Straus M., Sturkenboom M.C., Bleumink G.S., Dieleman J.P., van der Lei J., de Graeff P.A., et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2005;26(19):2007–2012. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi312>
36. Maury P., Delasnerie H., Beneyto M., Rollin A. Autonomic cardiac innervation: impact on the evolution of arrhythmias in inherited cardiac arrhythmia syndromes. *Herzschrittmacher Elektrophysiol.* 2021 Sep;32(3):308–314. English. <https://doi.org/10.1007/s00399-021-00774-3> Epub 2021 Jun 29.
37. Turan S. Current nomenclature of pseudohypoparathyroidism: inactivating parathyroid hormone / parathyroid hormone-related protein signaling disorder. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017;9(2):58–68. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2017.s006>
38. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism — epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin. Endocrinol (Oxf.)*. 2016;84(6):904–911. <https://doi.org/10.1111/cen.12948>
39. Vatta M., Ackerman M.J., Ye B., Makielski J.C., Ughanze E.E., Taylor E.W., et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation.* 2006;114(20):2104–2112. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635268>
40. Viskin S., Postema P.G., Bhuiyan Z.A., Rosso R., Kalman J.M., Vohra J.K., et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: A bedside test for diagnosing long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(18):1955–1961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.015>
41. World Anti-Doping Agency. Prohibited List, January 2016 [Internet]. Available at: https://www.fia.com/sites/default/files/wada-2016-prohibited-list-en_0.pdf (accessed April 24, 2016).
42. Wedekind H., Burde D., Zumhagen S., Debus V., Burkhardtmaier G., Mönnig G., Breithardt G., Schulze-Bahr E. QT interval prolongation and risk for cardiac events in genotyped LQTS-index children. *Eur. J. Pediatr.* 2009;168(9):1107–1115. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0896-6>
43. Zipes D.P., Ackerman M.J., Estes N.A. 3rd, Grant A.O., Myerburg R.J., Van Hare G. Task Force 7: arrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45(8):1354–1363. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.014>
35. Straus M., Sturkenboom M.C., Bleumink G.S., Dieleman J.P., van der Lei J., de Graeff P.A., et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2005;26(19):2007–2012. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi312>
36. Maury P., Delasnerie H., Beneyto M., Rollin A. Autonomic cardiac innervation: impact on the evolution of arrhythmias in inherited cardiac arrhythmia syndromes. *Herzschrittmacher Elektrophysiol.* 2021 Sep;32(3):308–314. English. <https://doi.org/10.1007/s00399-021-00774-3> Epub 2021 Jun 29.
37. Turan S. Current nomenclature of pseudohypoparathyroidism: inactivating parathyroid hormone / parathyroid hormone-related protein signaling disorder. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017;9(2):58–68. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2017.s006>
38. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism — epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin. Endocrinol (Oxf.)*. 2016;84(6):904–911. <https://doi.org/10.1111/cen.12948>
39. Vatta M., Ackerman M.J., Ye B., Makielski J.C., Ughanze E.E., Taylor E.W., et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation.* 2006;114(20):2104–2112. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635268>
40. Viskin S., Postema P.G., Bhuiyan Z.A., Rosso R., Kalman J.M., Vohra J.K., et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: A bedside test for diagnosing long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(18):1955–1961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.015>
41. World Anti-Doping Agency. Prohibited List, January 2016 [Internet]. Available at: https://www.fia.com/sites/default/files/wada-2016-prohibited-list-en_0.pdf (accessed April 24, 2016).
42. Wedekind H., Burde D., Zumhagen S., Debus V., Burkhardtmaier G., Mönnig G., Breithardt G., Schulze-Bahr E. QT interval prolongation and risk for cardiac events in genotyped LQTS-index children. *Eur. J. Pediatr.* 2009;168(9):1107–1115. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0896-6>
43. Zipes D.P., Ackerman M.J., Estes N.A. 3rd, Grant A.O., Myerburg R.J., Van Hare G. Task Force 7: arrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45(8):1354–1363. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.014>

Информация об авторах:

Юнисова Алина Саидовна*, аспирант кафедры спортивной медицины ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма», 105122, Россия, Москва, Сиреневый бульвар, 4 (yunisova.alina@yandex.ru)

Смоленский Андрей Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма», 105122, Россия, Москва, Сиреневый бульвар, 4 (smolensky52@mail.ru)

Information about the authors:

Alina S. Yunisova* — M.D., Graduate student of the Department of Sports Medicine, Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism, 4, Sirenevyi blvd., Moscow, 105122, Russia; (yunisova.alina@yandex.ru)

Andrey V. Smolensky — M.D., D.Sc. (Medicine), Head of the Department of Sports Medicine, Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism, 4, Sirenevyi blvd., Moscow, 105122 Russia; (smolensky52@mail.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.10>

УДК 796.01

Тип статьи: Оригинальная статья /Original Article



Особый подход к анализу и оценке состава красной крови у спортсменов (на примере гребли на байдарках и каноэ)

Ж.В. Гришина^{1}, Г.А. Макарова², С.М. Чернуха², В.С. Фещенко¹, А.В. Жолинский¹*

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Результаты анализа показателей красной крови у высококвалифицированных гребцов на байдарках и каноэ показали возможность разных механизмов развития пред- и анемических состояний. Это обуславливает необходимость в каждом конкретном случае определять преобладающий из них, для чего требуется расширение комплекса регистрируемых параметров.

Ключевые слова: высококвалифицированные спортсмены, гребля на байдарках и каноэ, показатели красной крови, преданемические и анемические состояния

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гришина Ж.В., Макарова Г.А., Чернуха С.М., Фещенко В.С., Жолинский А.В. Особый подход к анализу и оценке состава красной крови у спортсменов (на примере гребли на байдарках и каноэ). *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):26–31. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.10>

Поступила в редакцию: 15.10.2021

Принята к публикации: 20.11.2021

Online first: 15.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

* Автор, ответственный за переписку

Special approach to the analysis and evaluation of the composition of red blood in athletes (on the example of rowing and canoeing)

Zhanna V. Grishina,^{1} Galina A. Makarova,² Svetlana M. Chernuha,² Vladimir S. Feshchenko,¹ Andrey V. Zholinsky¹*

¹ Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Kuban State University of Physical Culture, Sports and Tourism, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

The results of the analysis of red blood parameters in professional rowers showed that they have different mechanisms for the development of pre- and anemic conditions. This makes it necessary in each specific case to determine the prevailing of them, which requires an expansion of the set of recorded parameters.

Keywords: athletes of high and highest qualifications; rowing and canoeing; composition of red blood; pre- and anemic conditions

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Grishina Zh.V., Makarova G.A., Chernuha S.M., Feshchenko V.S., Zholinsky A.V. Special approach to the analysis and evaluation of the composition of red blood in athletes (on the example of rowing and canoeing). *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):26–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.10>

Received: 15 October 2021
Accepted: 20 November 2021
Online first: 15 December 2021
Published: 30 December 2021

* Corresponding author

1. Введение

Проблема упреждающей диагностики скрытого дефицита железа как важнейшего этиологического фактора развития преданемических и анемических состояний у спортсменов на сегодня не может считаться окончательно решенной [1]. При этом в ряде работ 70–80-х годов прошлого столетия [2–4] отмечалось непосредственное влияние дефицита железа на эргометрические показатели, газометрические критерии и уровень накопления лактата в крови при выполнении нагрузочного тестирования.

Clement и Asmundson [2] провели исследование 52 спортсменов и установили, что у 10 % мужчин была клиническая анемия (концентрация гемоглобина <140 г/л) и в среднем у 25,7 % регистрировалось наличие скрытого или реального дефицита железа. Авторами отмечено, что даже на фоне нормального уровня гемоглобина концентрация сывороточного ферритина может отражать дефицит железа, который сказывается на уровне физической работоспособности.

По данным Frederickson et al. [3], уровень сывороточного железа и процент насыщения трансферрина у лыжниц в процессе всего периода тренировок снижаются, а общая железосвязывающая способность крови увеличивается.

На разных этапах изучения данного вопроса мнения специалистов менялись по поводу как диагностики анемических состояний у спортсменов, так и механизмов их развития в целом в условиях напряженной мышечной деятельности (проявление функциональной гиперплазии, гемолиз эритроцитов в сосудах нижних конечностей за счет выделения селезенкой гемолизующего фактора, отражение системного изменения обмена белка в ответ на повышенные нагрузки, дефицит железа за счет его недостаточного поступления с пищей или уменьшенного поглощения, усиленной потери в составе пота, а также через систему мочевыделения — гемоглобинурия и пищеварительный тракт — микропотери в виде фекального гемоглобина) [4, 5]. По мнению Г.А. Макаровой [4, 5], объединение всех случаев анемических состояний у спортсменов в группу спортивных анемий не обосновано. В первую очередь должны быть исключены «традиционная» хроническая железodefицитная анемия и анемия, связанная с наличием в организме хронических очагов инфекции.

Относительно клинико-лабораторных параметров диагностики дефицита железа в организме, который в подавляющем большинстве видов спорта был признан главным этиологическим фактором анемических состояний у атлетов, подходы со временем также менялись.

В 70–80-е годы прошлого века у спортсменов определялись концентрация гемоглобина, уровень сывороточного железа, процент насыщения трансферрина, железосвязывающая способность крови [2–4]. Впоследствии для диагностики анемий вместо показателей содержания железа и железосвязывающей способности сыворотки крови использовалось определение содержания ферритина в крови как более информативного в этом плане диагностического параметра. Сегодня комплекс лабораторных показателей, дополнительно рекомендуемых для оценки обмена железа, включает в себя насыщение трансферрина, растворимый рецептор трансферрина (sTfR), отношение sTfR/log ferritin, содержание гемоглобина в ретикулоците [6].

Что же касается ферритина, то он стал регистрироваться реже, вероятно, в связи с тем, что является белком острой фазы и должен оцениваться параллельно с уровнем С-реактивного белка [5].

Определенную роль сыграла, скорее всего, и работа Hawley J.A. [7], в которой было установлено, что бегуны с низким уровнем ферритина в сыворотке крови и низким содержанием железа в костном мозге, тем не менее отличаются нормальными содержанием гемоглобина в крови и скоростью производства эритроцитов, качество которых также соответствует норме. Этот факт авторы объясняют тем, что при разрушении эритроцитов в стопах во время бега запасы железа у спортсменов накапливаются больше в печени, чем в костном мозге, в отличие от людей, ведущих сидячий образ жизни.

В итоге сейчас почти повсеместно в качестве критериев пред- и анемических состояний у спортсменов анализируются концентрация гемоглобина и эритроцитов в крови, среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, содержание ретикулоцитов и железа в крови, причем уровень ретикулоцитов стал оцениваться у спортсменов совсем недавно, вероятно, в связи с необходимостью исключать возможность использования запрещенных методов стимуляции кроветворения на фоне высоких значений концентрации гемоглобина и показателя гематокрита [8–10].

Учитывая отсутствие единой точки зрения на комплекс клинико-лабораторных параметров, регистрация которых необходима для достаточно надежного определения пред- и анемических состояний у спортсменов с позиции наиболее вероятных причин их возникновения, нами и были проведены настоящие исследования.

Цель работы: обоснование комплекса клинико-лабораторных маркеров при анализе и оценке картины красной крови у спортсменов на основании данных углубленного медицинского обследования (УМО).

2. Методы и организация исследований

Были проанализированы результаты УМО (2015–2019 гг.) 90 гребцов на байдарках и каноэ мужского пола высокой и высшей квалификации в возрасте от 16 до 36 лет, из них 9 ЗМС, 17 МСМК, 33 МС, 31 КМС.

Исследования проводились на базе ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» и ФГБУ «ФНКЦСМ ФМБА России». Биохимические параметры измерялись в крови с помощью полуавтоматического биохимического анализатора BioSystems BTS-350. Взятие венозной крови проводилось утром натощак.

Анализируются следующие показатели красной крови: общее количество эритроцитов (RBC), концентрация гемоглобина в крови (HGB), гематокрит (HCT), содержание ретикулоцитов (RTC) — по 155 измерений, содержание железа, общего белка и альбумина — по 157 измерений. Определялась достоверность различий по *U*-критерию Манна — Уитни (*p*). При значениях $p < 0,001$, $\leq 0,01$ и $\leq 0,05$ различия считаются достоверными.

3. Результаты и обсуждение

Первый этап работы был посвящен анализу различий регистрируемых параметров на подготовительном и соревновательном этапах годового тренировочного цикла (табл. 1).

Согласно полученным данным (табл. 1), на соревновательном этапе годового тренировочного цикла у гребцов на байдарках и каноэ регистрируется статистически значимое, но не столь актуальное снижение концентрации гемоглобина, эритроцитов и показателя гематокрита на фоне существенного увеличения уровня ретикулоцитов.

Чтобы установить, не связано ли повышение содержания ретикулоцитов на соревновательном этапе подготовки с сугубо нагрузочной активацией кроветворения, из соответствующей выборки были исключены значения показателей красной крови в диапазонах концентрации гемоглобина 131–139 г/л, а также 130 г/л и ниже.

Как показали полученные данные, увеличение удельного веса нагрузок анаэробной гликолитической направленности на соревновательном этапе подготовки действительно способно несколько активизировать кроветворение, о чем свидетельствует повышение уровня ретикулоцитов до 4,34–5,56 %, хотя определенную роль в этом случае, естественно, могли сыграть и другие факторы (возвращение с учебно-тренировочных сборов, проводимых в условиях среднегорья, использование искусственных среднегорных условий — гипоксические туннели, гипоксические климатические камеры, климатическая палатка для сна и др.).

Что же касается результатов сравнительного анализа показателей красной крови в разных диапазонах концентрации гемоглобина на подготовительном и соревновательном этапах подготовки, то здесь нами были получены следующие данные. На подготовительном этапе годового тренировочного цикла (табл. 2) концентрация гемоглобина в крови у высококвалифицированных гребцов на байдарках и каноэ не опускается ниже 131 г/л; в диапазоне же 131–139 г/л регистрируется достоверное снижение показателя гематокрита, уровня железа и содержания альбуминов в крови. Скорее всего, здесь речь идет либо о дефиците железа в рационе, либо о снижении его усвоения за счет разных факторов и, самое главное, ингибиции кроветворения [10], при больших

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа показателей красной крови у гребцов на байдарках и каноэ на подготовительном и соревновательном этапах годового тренировочного цикла

Table 1

The results of a comparative analysis of red blood indicators in rowers at the preparatory and competitive stages of the training cycle

Показатели крови	Средние значения показателей на подготовительном этапе ($n = 75$) ($M \pm m$)	Средние значения показателей на соревновательном этапе ($n = 96$) ($M \pm m$)	<i>p</i>
Концентрация гемоглобина в крови (HGB), г/л	152,05 ± 0,90	146,32 ± 1,27	0,003
Общее количество эритроцитов (RBC), $10^{12}/л$	5,20 ± 0,03	4,94 ± 0,05	0,000
Гематокрит (HCT), %	44,33 ± 0,21	43,11 ± 0,36	0,021
Содержание ретикулоцитов, %	1,17 ± 0,04	5,74 ± 0,55	0,000
Содержание железа, мкмоль/л	18,52 ± 0,83	19,91 ± 0,85	0,275
Содержание общего белка, г/л	72,43 ± 0,50	72,04 ± 0,53	0,711
Содержание альбумина, г/л	46,94 ± 0,49	46,69 ± 0,41	0,780

Примечание: *M* — среднее значение показателя; *m* — ошибка среднего значения; выделены достоверные различия.
Note: *M* — the average value of the indicator; *m* — the error of the mean value; significant differences were identified.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа показателей красной крови в разных диапазонах концентрации гемоглобина у гребцов на байдарках и каноэ на подготовительном этапе годичного тренировочного цикла

Table 2

The results of a comparative analysis of red blood parameters in different ranges of hemoglobin concentration in rowers at the preparatory stage of the training cycle

Показатели крови	Средние значения показателей при HGB = 140 г/л и выше (n = 69) (M ± m)	Средние значения показателей при HGB = 131–139 г/л (n = 6) (M ± m)	p
Концентрация гемоглобина в крови (HGB), г/л	153,38 ± 0,80	136,83 ± 0,65	0,000
Общее количество эритроцитов (RBC), 10 ¹² /л	5,22 ± 0,03	4,91 ± 0,19	0,093
Гематокрит (HCT), %	44,62 ± 0,19	41,00 ± 0,64	0,000
Содержание ретикулоцитов (RTC), %	1,17 ± 0,04	1,18 ± 0,18	0,938
Содержание железа, мкмоль/л	18,92 ± 0,87	13,92 ± 1,81	0,034
Содержание общего белка, г/л	72,59 ± 0,50	70,50 ± 2,45	0,469
Содержание альбумина, г/л	47,30 ± 0,51	42,87 ± 0,86	0,016

Примечание: M — среднее значение показателя; m — ошибка среднего значения; выделены достоверные различия.
Note: M — the average value of the indicator; m — the error of the mean value; significant differences were identified.

объемах аэробных нагрузок дополнительно имеет место также системное изменение обмена белка [5].

Что касается результатов сравнительного анализа показателей красной крови в разных диапазонах концентрации гемоглобина на соревновательном этапе годичного тренировочного цикла (табл. 3), то здесь было установлено следующее. Снижение концентрации гемоглобина в крови до уровня 131–139 г/л сопровождается у спортсменов достоверным снижением концентрации эритроцитов, показателя гематокрита и статистически значимым ростом уровня ретикулоцитов до 7,53–9,77%.

При дальнейшем падении концентрации гемоглобина до уровня 130 г/л и ниже регистрируется еще большее снижение содержания эритроцитов и показателя гематокрита на фоне статистически значимого уменьшения концентрации железа и роста ретикулоцитов. Подобные изменения могут быть объяснены либо микрокровопотерями через систему мочевого выделения — гемоглобинурия и пищеварительный тракт — фекальный гемоглобин (что требует соответствующих анализов состава мочи и кала), либо гемолизом эритроцитов. Традиционно принято считать, что при гемолизе эритроцитов развитие анемического состояния сопровождается повышением содержания ретикулоцитов и уровня железа в крови. Однако последнее происходит не во всех случаях. При уменьшении эффективности механизма кооперативной резистентности эритроцитов создаются дополнительные условия для повышения гемолиза, при которых гемсвязывающие белки — гаптоглобин, соединяющийся с гемоглобином (его анализ необходим для диагностики гемолиза эритроцитов, при котором содержание гаптоглобина снижается), а также альбумин и гемопексин, взаимодействующие

с гемом [11], — не могут предупредить потери железа. Вот почему для купирования анемии у спортсменов, отмечала Г.А. Макарова еще в 1988 году [4], необходимо увеличение белка в рационе, что подтверждено и в работе [12].

4. Заключение

Таким образом, исходя из полученных данных, на подготовительном этапе годичного тренировочного цикла развитие преданемических состояний у высококвалифицированных гребцов на байдарках и каноэ связано преимущественно с дефицитом железа и системным изменением обмена белка. При этом одним из механизмов возникновения дефицита железа может быть ингибция кроветворения, препятствующая его всасыванию, на фоне больших объемов нагрузок аэробной направленности. На соревновательном же этапе подготовки речь идет, скорее всего, о других механизмах возникновения дефицита железа: за счет его потерь через систему мочевого выделения и желудочно-кишечный тракт, а также за счет гемолиза эритроцитов на фоне дефицита белковых резервов, что препятствует задержке железа в организме.

Учитывая вышесказанное, к набору параметров, которые традиционно регистрируются сегодня в подавляющем большинстве врачебно-физкультурных диспансеров в целях диагностики у спортсменов пред- и анемических состояний, а также определения механизмов развития последних, должны как минимум быть добавлены содержание ретикулоцитов и гаптоглобина крови, показатели ее белкового состава, а также соответствующие показатели состава мочи и кала для исключения микрокровопотерь.

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа показателей красной крови в разных диапазонах концентрации гемоглобина у гребцов на байдарках и каноэ на соревновательном этапе годичного тренировочного цикла

Table 3

The results of a comparative analysis of red blood parameters in different ranges of hemoglobin concentration in rowers at the competitive stage of the training cycle

Показатели крови	Средние значения показателей при HGB = 140 г/л и выше (n = 72) (M ± m)	Средние значения показателей при HGB = 131–139 г/л (n = 14) (M ± m)	Средние значения показателей при HGB = 130 г/л и ниже (n = 10) (M ± m)	p ¹	p ²	p ³
Концентрация гемоглобина в крови (HGB), г/л	152,03 ± 0,77	135,71 ± 0,75	120,10 ± 3,09	0,000	0,000	0,000
Общее количество эритроцитов (RBC), 10 ¹² /л	5,11 ± 0,04	4,58 ± 0,07	4,20 ± 0,16	0,000	0,000	0,000
Гематокрит (HCT), %	44,60 ± 0,26	40,46 ± 0,42	36,09 ± 1,02	0,000	0,000	0,000
Содержание ретикулоцитов (RTC), %	4,95 ± 0,61	8,64 ± 1,11	9,54 ± 1,61	0,050	0,050	0,610
Содержание железа, мкмоль/л	20,55 ± 1,03	19,80 ± 1,79	15,25 ± 1,82	0,994	0,050	0,096
Содержание общего белка, г/л	71,87 ± 0,58	71,80 ± 1,17	73,74 ± 2,53	0,898	0,394	0,612
Содержание альбумина, г/л	46,45 ± 0,50	46,78 ± 0,54	48,35 ± 1,43	0,334	0,290	0,247

Примечание: M — среднее значение показателя; m — ошибка среднего значения; выделены достоверные различия; p¹ — значения показателей при сравнении диапазонов с HGB 140 г/л и выше и HGB 131–139 г/л; p² — значения показателей при сравнении диапазонов с HGB 140 г/л и выше и HGB 130 г/л и ниже; p³ — значения показателей при сравнении диапазонов с HGB 131–139 г/л и HGB 130 г/л и ниже.

Note: M — the average value of the indicator; m — the error of the mean value; significant differences were identified; p¹ — values of indicators when comparing ranges with HGB 140 g/l and higher and HGB 131–139 g/l; p² — values of indicators when comparing ranges with HGB 140 g/l and above and HGB 130 g/l and below; p³ — values of indicators when comparing ranges with HGB 131–139 g/l and HGB 130 g/l and below.

Вклад авторов:

Гришина Жанна Валерьевна — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Макарова Галина Александровна — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Чернуха Светлана Михайловна — редактирование, статистическая обработка данных.

Фещенко Владимир Сергеевич — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Жолинский Андрей Владимирович — утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions:

Zhanna V. Grishina — manuscript preparation, editing.

Galina A. Makarova — manuscript preparation, editing.

Svetlana M. Chernuha — collection and processing of the material.

Vladimir S. Feshchenko — editing.

Andrey V. Zholinsky — editing.

Список литературы

1. Malczewska J., Raczyński G., Stupnicki R. Iron status in female endurance athletes and in non-athletes. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2020;10(3):260–276. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.10.3.260>
2. Clement D.B., Asmundson R.C. Nutritional intake and hematological parameters in endurance runners. Phys. Sportsmed. 1982;10(3):37–43. <https://doi.org/10.1080/00913847.1982.11947181>
3. Frederickson L.A., Puhl I.L., Runyan W.S. Effect of training on indices of iron status of young female cross-country runners. Med. Sci. Sport. Exerc. 1983;15(4):271–276. <https://doi.org/10.1249/00005768-198315040-00003>

References

1. Malczewska J., Raczyński G., Stupnicki R. Iron status in female endurance athletes and in non-athletes. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2020;10(3):260–276. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.10.3.260>
2. Clement D.B., Asmundson R.C. Nutritional intake and hematological parameters in endurance runners. Phys. Sportsmed. 1982;10(3):37–43. <https://doi.org/10.1080/00913847.1982.11947181>
3. Frederickson L.A., Puhl I.L., Runyan W.S. Effect of training on indices of iron status of young female cross-country runners. Med. Sci. Sport. Exerc. 1983;15(4):271–276. <https://doi.org/10.1249/00005768-198315040-00003>

4. Макарова Г.А. Гематологические показатели в системе оценки функционального состояния организма спортсменов: дисс. д-ра мед. наук. Краснодар; 1988.
5. Макарова Г.А. Диагностический потенциал картины крови у спортсменов. Москва: Спорт; 2020.
6. Гунина Л., Рыбина И. Сывороточное железо: особенности метаболизма и роль в обеспечении физической работоспособности спортсменов. Наука в олимпийском спорте. 2020;(4):52–62. https://doi.org/10.32652/olympic2020.4_6
7. Hawley J.A., Ed. Handbook of sports medicine and science: Running. Chapter 6. Medical considerations for runners. Blackwell Science Ltd; 2000.
8. Sim M., Garvican-Lewis L.A., Cox G.R., Govus A., McKay A.K.A., Stellingwerff T., Peeling P. Iron considerations for the athlete: a narrative review. Eur. J. Appl. Physiol. 2019;119(7):1463–1478. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04157-y>
9. Gammella E., Buratti P., Cairo G., Recalcati S. The transferrin receptor: the cellular iron gate. Metallomics. 2017;9(10):1367–1375. <https://doi.org/10.1039/c7mt00143f>
10. Houston B.L., Hurrie D., Graham J., Perija B., Rimmer E., et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. BMJ Open. 2018;8(4):e019240. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019240>
11. Saneela S., Iqbal R., Raza A., Qamar M.F. Hcpcidin: A key regulator of iron. J. Pak. Med. Assoc. 2019;69(8):1170–1175.
12. Pedlar C.R., Bruignara C., Bruinvels G., Burden R. Iron balance and iron supplementation for the female athlete: A practical approach. Eur. J. Sport Sci. 2018;18(2):295–305. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1416178>
4. Makarova G.A. Hematological indicators in the system for assessing the functional state of the body of athletes: Diss. Doctor of Medicine. Krasnodar; 1988 (In Russ.).
5. Makarova G.A. Diagnostic potential of blood picture in athletes. Moscow: Sport Publ.; 2020 (In Russ.).
6. Gunina L. Rybina I. Serum iron: features of metabolism and role in ensuring the physical performance of athletes. Nauka v olimpiiskom sporte = Science in Olympic sports. 2020;(4):52–62 (In Russ.). https://doi.org/10.32652/olympic2020.4_6
7. Hawley J.A., Ed. Handbook of sports medicine and science: Running. Chapter 6. Medical considerations for runners. Blackwell Science Ltd; 2000.
8. Sim M., Garvican-Lewis L.A., Cox G.R., Govus A., McKay A.K.A., Stellingwerff T., Peeling P. Iron considerations for the athlete: a narrative review. Eur. J. Appl. Physiol. 2019;119(7):1463–1478. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04157-y>
9. Gammella E., Buratti P., Cairo G., Recalcati S. The transferrin receptor: the cellular iron gate. Metallomics. 2017;9(10):1367–1375. <https://doi.org/10.1039/c7mt00143f>
10. Houston B.L., Hurrie D., Graham J., Perija B., Rimmer E., et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. BMJ Open. 2018;8(4):e019240. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019240>
11. Saneela S., Iqbal R., Raza A., Qamar M.F. Hcpcidin: A key regulator of iron. J. Pak. Med. Assoc. 2019;69(8):1170–1175.
12. Pedlar C.R., Bruignara C., Bruinvels G., Burden R. Iron balance and iron supplementation for the female athlete: A practical approach. Eur. J. Sport Sci. 2018;18(2):295–305. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1416178>

Информация об авторах:

Гришина Жанна Валерьевна*, к.б.н., биохимик Кабинета коррекции функционального состояния ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Россия, Москва, Большая Дорогомиловская ул., 5 (grinzanetk@gmail.com)

Макарова Галина Александровна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ проблем физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», 350015, Россия, Краснодар, ул. Буденного, 161

Чернуха Светлана Михайловна, старший научный сотрудник НИИ проблем физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», 350015, Россия, Краснодар, ул. Буденного, 161

Фещенко Владимир Сергеевич, к.м.н., начальник организационно-исследовательского отдела ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Россия, Москва, Большая Дорогомиловская ул., 5

Жолинский Андрей Владимирович, к.м.н., директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Россия, Москва, Большая Дорогомиловская ул., 5

Information about the authors:

Zhanna V. Grishina*, M.D., Ph.D. (Biology), biochemist of the Cabinet of functional state correction, Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency, 5, Bolshaya Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia (grinzanetk@gmail.com)

Galina A. Makarova, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Research Institute of Problems of Physical Culture and Sports, Kuban State University of Physical Culture, Sports and Tourism, 161, Budyonnogo str., Krasnodar, 350015, Russia

Svetlana M. Chernukha, Senior Researcher, Research Institute of Physical Culture and Sports, Kuban State University of Physical Culture, Sports and Tourism, 161, Budyonnogo str., Krasnodar, 350015, Russia

Vladimir S. Feshchenko, M.D., Ph.D. (Medicine), Head of the Organizational-Research Department of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, Bolshaya Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia

Andrey V. Zholinsky, M.D., Ph.D. (Medicine), Director of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, Bolshaya Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.4>

УДК: 615.216.5

Тип статьи: Оригинальное исследование / Original article



Клиническая оценка эффективности нового продукта специализированного спортивного питания для коррекции психофизиологического состояния и нейромышечной передачи у высококвалифицированных спортсменов

Э.С. Токаев¹, Т.А. Пушкина², Е.А. Некрасов¹, И.С. Краснова³, А.А. Хасанов^{1,*}

¹ООО «АКАДЕМИЯ-Т», Москва, Россия

² Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение эффективности специализированного продукта «Фит Тонус» для коррекции психофизиологического состояния и нейромышечной передачи у высококвалифицированных спортсменов.

Материалы и методы: объектами исследования являлись: специализированный продукт спортивного питания для коррекции психофизиологического состояния и нейромышечной передачи «Фит Тонус»; 21 спортсмен-единоборец мужского пола в возрасте от 14 до 25 лет. Исследования проводили в соответствии с официальными и общепринятыми методиками. Определяли температуру тела, частоту дыхания, уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений, ЭКГ, оценивали функцию внешнего дыхания, потребление O₂, общий анализ мочи, клинический анализ крови, биохимические показатели крови, а также водные сектора организма, величину тощей массы тела, жировой массы тела. Полнофункциональный сердечно-легочный анализ осуществляли, используя систему стационарной кардиореспираторной нагрузочной диагностики Meta Lyzer 3B (Cortex Medical, Германия). Максимальное потребление кислорода определяли метабографом Cosomed (Италия). Биохимические показатели (билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, мочевая кислота, глюкоза, холестерин, ГГТ, амилаза, щелочная фосфатаза, креатинин) исследовали на биохимическом анализаторе Humalyzer. Водные сектора организма, величину тощей массы тела и жировой массы тела определяли на анализаторе оценки баланса водных секторов организма («Медасс», Россия).

Результаты: при анализе биохимических показателей крови отмечена нормализация в короткие сроки в крови уровня индикаторных ферментов и их изоформ, несмотря на высокие тренировочные нагрузки. Данный факт отражает адаптацию организма спортсмена к физической нагрузке высокой интенсивности при приеме продукта «Фит Тонус». Полученные результаты увеличения ЖЕЛ, ОФВ и теста Тиффно свидетельствуют о повышении как функциональных возможностей, так и функциональных способностей системы внешнего дыхания, а также повышения работоспособности дыхательного центра у спортсменов, получавших испытуемый продукт. Эффективность исследуемого продукта подтверждают результаты динамической и стресс проб при стабилметрическом исследовании. Результаты обследования психофизического статуса единоборцев показали, что при употреблении разработанного продукта существенно повышаются такие показатели, как работоспособность, вегетативный коэффициент, динамичность, скорость движения, точность действий, стабильность действий. При этом достоверно снижается уровень усталости и тревожности.

Выводы: результаты выполненных исследований показали, что разработанный продукт продемонстрировал эффективность по большинству исследуемых параметров в основной группе по сравнению с контрольной (плацебо).

Ключевые слова: клинические исследования, стресс, антистресс, адаптогенные свойства, нейромышечная передача, спортивное питание

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Токаев Э.С., Пушкина Т.А., Некрасов Е.А., Краснова И.С., Хасанов А.А. Клиническая оценка эффективности нового продукта специализированного спортивного питания для коррекции психофизиологического состояния и нейромышечной передачи у высококвалифицированных спортсменов. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):32–48. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.4>

Поступила в редакцию: 18.11.2021

Принята к публикации: 18.12.2021

Online first: 23.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

* Автор, ответственный за переписку

Clinical evaluation of effectiveness of new product of specialized sports nutrition for correction of psychophysiological state and neuromuscular transmission in highly qualified athletes

Enver S. Tokaev¹, Tatiana A. Pushkina², Evgeniy A. Nekrasov¹, Irina S. Krasnova³, Adam A. Khasanov^{1,*}

¹ACADEMY-T, Moscow, Russia

²The Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

ABSTRACT

The purpose of the study is to determine the effectiveness of the specialized product Fit Tonus for correcting the psychophysiological state and neuromuscular transmission in highly qualified athletes.

Materials and methods: the objects of research were: specialized product of sports nutrition for correcting the psychophysiological state and neuromuscular transmission Fit Tonus; 21 male martial arts athletes aged 14 to 25 years. The researches were carried out in accordance with official and conventional techniques. Body temperature, breathing rate, blood pressure level, heart rate was determined, heart rate variability, ECG, external breathing, O₂ intake, total urine test, clinical blood test, biochemical blood indices were evaluated, water sectors of the body, body skinny weight, body fat weight were determined. Full-function cardiopulmonary analysis was performed using the Meta Lyzer 3B inpatient cardio-respiratory loading diagnostic system (Cortex Medical, Germany). Maximum oxygen consumption was determined by a Cosomed metabograph (Italy). Biochemical parameters (bilirubin, ACT, ALT, urea, uric acid, glucose, cholesterol, HGT, amylase, alkaline phosphatase, creatinine) were examined on a Humalyzer biochemical analyzer. Water sectors of the body, the value of skinny body weight and fat body weight were determined on an analyzer for assessing the balance of water sectors of the body (Medass, Russia).

Results: in the analysis of biochemical blood values, the blood levels of indicator enzymes and their isoforms were normalized in a short time, despite high training loads. This fact reflects the adaptation of the athlete's body to high-intensity physical activity when taking the Fit Tone product. The obtained results of the increase in GUS, FFV and Tiffno test indicate an increase in both functional capabilities and functional abilities of the external breathing system, as well as an increase in the efficiency of the respiratory center in athletes who received the tested product. The effectiveness of the test product is confirmed by the results of dynamic and stress samples in a stabilometric study. Results of examination of psychophysical status of single wrestlers showed that during usage of developed product such indicators as performance, vegetative coefficient, dynamism, speed of movement, accuracy of actions, stability of actions are significantly increased. At the same time, the level of fatigue and anxiety is reliably reduced.

Conclusions: the results of the researches performed showed that the product developed demonstrated efficacy for most of the parameters under research in the main group compared to the control (placebo).

Keywords: clinical research, stress, antistress, adaptogenic properties, neuromuscular transmission, sports nutrition

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tokaev E.S., Pushkina T.A., Nekrasov E.A., Krasnova I.S., Khasanov A.A. Clinical evaluation of effectiveness of new product of specialized sports nutrition for correction of psychophysiological state and neuromuscular transmission in highly qualified athletes. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):32–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.4>

Received: 18 November 2021

Accepted: 18 December 2021

Online first: 23 December 2021

Published: 30 December 2021

*Corresponding author

1. Введение

Известно, что на результаты спортсмена оказывают влияние его техническая подготовленность, физическое и психоэмоциональное состояние. В ходе соревнований происходит постепенное увеличение величины стрессов, особенно при достижении спортсменом достаточно высоких результатов. Данная ситуация негативно сказывается как на конкретных людях — их соматическом и психическом состоянии, так и на внутренней среде команды в целом [1, 2, 3]. Кроме того, эмоциональная составляющая оказывает влияние на нейромускульную активность и физическую работоспособность спортсмена и может в равной степени как позволить достигнуть

спортивного результата, так и препятствовать его достижению. В связи с чем идет активный поиск нутритивной поддержки спортсмена для нормализации психоэмоционального состояния, а также улучшение нейромускульной передачи, которые могут являться достойной альтернативой допинговым средствам [4, 5, 6, 7]. Поэтому разработка специализированных продуктов для коррекции психофизиологического состояния и нейромускульной передачи у высококвалифицированных спортсменов становится актуальной и остро востребованной. Важным моментом при разработке таких продуктов становится их клинические исследования для адекватной оценки их влияния на состояние здоровья спортсмена.

Таблица 1

Рецептура исследуемого продукта

Table 1

Formulation of the researched product

Наименование ингредиента	Рецептура (%)
Экстракт красного апельсина «Серенцо»	6,08
Экстракт пихты «Пренолит»	60,79
Экстракт сока дыни	1,22
Экстракт виноградных выжимок и кожуры яблоч «Винитрокс»	1,51
Холин битартрат	30,4

В связи с чем целью исследований являлась клинико-экспериментальная оценка эффективности специализированного продукта спортивного питания «Фит Тонус» для коррекции психофизиологического состояния и нейромышечной передачи у высококвалифицированных спортсменов при интенсивных нагрузках.

2. Материалы и методы

В рамках действующего учебно-тренировочного сбора на тренировочной базе по подготовке спортсменов единоборцев обследован 21 спортсмен мужского пола в возрасте от 14 до 25 лет (средний возраст $18,3 \pm 3,9$ года). Специализация обследованных спортсменов — борьба. Спортивная квалификация испытуемых давала возможность распределить их методом открытых конвертов на 2 рандомизированные группы, одна из которых (1-я группа, основная) получала стандартный рацион с добавлением исследуемого продукта «Фит Тонус» по 1645 мг 1 раз в сутки. Рецептuru продукта представлена в таблице 1. Спортсмены контрольной группы (2-я группа) в течение 21 дня получали стандартный рацион без добавления тестируемого продукта.

Все спортсмены находились на учебно-тренировочном сборе, что обеспечивало практически одинаковые условия режима нагрузок и восстановления, стандартный рацион питания и постоянный медицинский контроль.

Участвовавшие в исследование спортсмены продолжали обычный режим деятельности. Питание обследуемых в течение всего 21-дневного срока не менялось по сравнению с исходным периодом. В момент обследования все спортсмены не имели существенных отклонений в состоянии здоровья.

В соответствии с условиями проведения исследования все испытуемые за сутки до начала, на 10-е сутки и в конце (21-е сутки) проходили комплексное тестирование, где определяли следующие показатели функционального состояния: температуру тела, частоту дыхания, уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений, ЭКГ, оценивали функцию внешнего дыхания, потребление O_2 , общий анализ мочи, клинический

анализ крови, биохимические показатели крови, определяли водные сектора организма, величину тощей массы тела, жировой массы тела. Полнофункциональный сердечно-легочный анализ осуществляли, используя систему стационарной кардиореспираторной нагрузочной диагностики Meta Lyzer 3B (Cortex Medical, Германия). Максимальное потребление кислорода определяли метабографом Cosomed (Италия). Биохимические показатели (билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, мочевины, глюкоза, холестерин, ГГТ, амилаза, щелочная фосфатаза, креатинин) исследовали на биохимическом анализаторе Humalyzer. Водные сектора организма, величину тощей массы тела и жировой массы тела определяли на анализаторе оценки баланса водных секторов организма («Медасс», Россия).

После снятия исходных тестируемых показателей оценивали:

— физическую выносливость и работоспособность нагрузочным тестом на велоэргометре — ступенчато возрастающей нагрузкой до отказа, период восстановления 5 минут. Определяли порог аэробного и анаэробного обмена, МПК (с помощью непрямой калориметрии и определение лактата крови). Использовали беговую дорожку Woodway, модель Sky Mill («Woodway», Германия) или велоэргометр 828E.

Через 40 минут оценивали анаэробную работоспособность нагрузочным тестом на велоэргометре Monark 894 E (Швеция) (30 секундный тест Вингейта). Основными показателями являлись: время выполнения нагрузки (Тм) как наиболее информативный, прогностически значимый показатель выносливости спортсмена; время наступления ПАНО (порога анаэробного обмена) как интегральный показатель физической выносливости спортсмена, характеризующий его аэробную производительность; максимальное потребление кислорода (МПК) как интегральный показатель максимальной аэробной мощности;

— электрофизиологические показатели — состояние двигательного-координационных параметров оценивали с помощью стабиланализатора компьютерного с биологической обратной связью ST-150;

— психофизиологический статус спортсменов (оценка эмоционального состояния, основных процессов ВВД, выносливости нервной системы) с помощью комплекса «Мультитпсихометр» (тест цветовых выборов, координация, баланс нервных процессов, теплинг-тест, динамичность).

Статистическую значимость различий между группами определяли по критериям Фридмана и Вилкоксона (для двух зависимых выборок). Статистическая значимость различий между группами оценена с помощью критерия Манна — Уитни (для двух независимых выборок). Применялась описательная статистика (абсолютные и относительные показатели), средние выборочные значения представлены в виде «среднее \pm отклонение среднего» ($M \pm SD$). Во всех процедурах

Таблица 2

Динамика клинических показателей

Table 2

Dynamics of clinical indicators

Показатель	Группа 1, N = 11. M ± Sd			p**	Группа 2, N = 10. M ± Sd			p**
	До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата		До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата	
Температура тела	36,45 ± 0,23	36,37 ± 0,22	36,38 ± 0,25	0,735	36,44 ± 0,27	36,39 ± 0,34	36,31 ± 0,39	0,666
ЧДД	11,73 ± 4,10	11,18 ± 2,93	14,40 ± 2,99*	0,038 [§]	11,90 ± 3,51	14,70 ± 3,56	13,50 ± 1,65	0,497
САД	119,64 ± 12,09	123,18 ± 11,79	120,64 ± 11,25	0,636	122,60 ± 11,01	122,30 ± 13,84	124,60 ± 13,24	0,975
ДАД	69,55 ± 10,35	67,36 ± 6,85	64,45 ± 9,85	0,210	70,50 ± 10,06	73,00 ± 8,04	71,60 ± 9,66	0,266
ЧСС	59,18 ± 8,69	60,45 ± 10,98	53,64 ± 6,04	0,105	68,50 ± 8,17	62,70 ± 5,08*	59,90 ± 6,52*	0,026
Вес	67,61 ± 17,77	68,69 ± 17,37*	67,98 ± 18,15	0,021	77,77 ± 25,24	78,34 ± 25,13	78,47 ± 25,14	0,164
ИМТ	23,53 ± 3,63	23,94 ± 3,43*	23,65 ± 3,76	0,020	24,82 ± 6,30	25,01 ± 6,26	25,03 ± 6,29	0,093

Примечание: **Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

У одного пациента в группе препарата нет данных об измерениях ЧДД на 21-е сутки приема препарата. Соответственно показатели рассчитаны для выборки, $N = 10$.

§ Различия статистически значимы между измерениями, проводившимися на 10-е и 21-е сутки приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

статистического анализа критический уровень значимости (p) равен 0,05.

3. Результаты и их обсуждение

Исследование основных функциональных показателей единоборцев

Основные клинические показатели функционального состояния спортсменов до приема продукта, на 10-е и 21-е сутки представлены в таблице 2.

По всем показателям, кроме ЧСС, статистически значимых различий между группами на этапе до приема препарата нет, следовательно, группы сопоставимы.

Анализ результатов показал, что до начала исследования и приема продукта температура тела, частота дыхания, уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, ЭКГ, функция внешнего дыхания, потребление O_2 , общий анализ мочи, клинический анализ крови, биохимические показатели крови, величина тощей и жировой массы тела, у спортсменов обеих групп соответствовали норме. В последующем на этапах исследования динамика клинических показателей существенных изменений не претерпевала и достоверной разницы между группами не выявлено. Стабильными оставались параметры периферической гемодинамики.

Как видно, в общеклиническом анализе крови (табл. 3) статистически значимых различий между группами на этапе до приема препарата нет, следовательно, группы сопоставимы. Анализ данных показывает, что на фоне приема продукта отмечено увеличение в 1-й группе, по сравнению со 2-й таких показателей, как количество эритроцитов и гемоглобина, а также содержание лимфоцитов. По этим показателям можно судить о повышении

аэробных возможностей организма, эффективности аэробных тренировочных занятий, улучшение состояния здоровья спортсмена. Поэтому увеличение содержания гемоглобина в крови свидетельствует о повышении адаптационных возможностей организма к физическим нагрузкам в гипоксических условиях.

Более выраженная нормализация печеночных ферментов и билирубина на фоне приема продукта, содержащего антиоксиданты свидетельствует о скорости восстановления организма, повышении возможностей спортсмена переносить интенсивные физические нагрузки и отсутствия признаков утомляемости.

Анализ результатов исследования функции внешнего дыхания (табл. 5) показал, что на этапе до приема препарата отсутствовали статистически значимые различия между группами, следовательно, группы сопоставимы. У спортсменов 1-й группы на фоне приема продукта с 10-х суток отмечается существенное увеличение ЖЕЛ с 3,43 до 4,59 л, ОФВ с 2,90 до 3,69 л/сек, при этом сохраняется достаточно высокий тест Тиффно (80,55%) с тенденцией к росту до 85,91% к 21-м суткам.

Увеличение ЖЕЛ, ОФВ и теста Тиффно свидетельствуют о повышении как функциональных возможностей, так и функциональных способностей системы внешнего дыхания, а также — повышения работоспособности дыхательного центра у спортсменов, получавших испытуемый продукт. Функциональная активность внешнего дыхания является одним из важнейших показателей состояния спортивной работоспособности. Влияние физических нагрузок разной интенсивности на организм человека отражается в первую очередь на кардиореспираторной системе, поскольку данная

Таблица 3

Общий анализ крови

Table 3

Total blood analysis

Показатель	Группа 1, N = 11. M ± Sd			p**	Группа 2, N = 10. M ± Sd			p**
	До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата		До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата	
Эритроциты	4,94 ± 0,32	5,07 ± 0,33	5,16 ± 0,33	0,529	4,97 ± 0,31	5,00 ± 0,22	5,00 ± 0,30	0,614
Гемоглобин	139,91 ± 10,01	146,45 ± 9,48*	147,27 ± 9,38*	0,039	141,20 ± 15,26	142,40 ± 14,06	144,20 ± 17,49	0,247
Гематокрит	42,84 ± 2,86	43,88 ± 2,96	44,35 ± 2,85	0,534	42,81 ± 3,47	42,47 ± 3,15	42,44 ± 3,82	0,926
Ширина распределения эритроцитов	13,26 ± 0,81	13,40 ± 0,85	14,53 ± 1,13*	0,029§	13,67 ± 1,01	13,67 ± 1,06	13,93 ± 1,09	0,301
Средний объем эритроцитов	87,27 ± 3,10	86,64 ± 3,32	86,45 ± 3,21	0,121	86,20 ± 5,31	86,10 ± 4,86	86,50 ± 5,32	0,697
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах	28,35 ± 1,68	28,91 ± 1,22	28,70 ± 2,16	0,099	28,37 ± 2,49	28,74 ± 2,46	29,07 ± 2,55	0,082
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах	326,45 ± 9,68	333,91 ± 4,30	332,73 ± 18,29	0,091	328,80 ± 13,33	334,20 ± 11,13	340,00 ± 12,27*	0,000§
Тромбоциты	228,73 ± 64,96	226,64 ± 72,40	221,91 ± 63,41	0,739	236,30 ± 52,04	233,70 ± 43,61	228,50 ± 44,23	0,614
Лейкоциты	5,82 ± 1,12	5,95 ± 1,29	5,55 ± 1,15	0,423	6,40 ± 1,39	6,16 ± 0,83	6,56 ± 1,44	0,918
Лимфоциты	33,02 ± 5,77	33,85 ± 6,65	32,79 ± 7,22	0,307	34,56 ± 4,79	36,05 ± 4,80	35,60 ± 6,57	0,285
Моноциты	8,27 ± 2,49	8,73 ± 1,68	7,91 ± 1,92	0,368	8,50 ± 0,97	8,60 ± 1,17	8,20 ± 1,40	0,542
СОЭ	2,09 ± 0,30	2,18 ± 0,60	2,00 ± 0,00	0,607	2,30 ± 0,48	2,30 ± 0,48	2,20 ± 0,42	0,819

Примечание: *Различия статистически значимы по сравнению с измерениями, проводившимися до начала приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

**Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

§ Различия статистически значимы между измерениями, проводившимися на 10-е и 21-е сутки.

При анализе биохимических показателей крови (табл. 4) по всем показателям кроме трансферрина статистически значимые различия между группами на этапе до приема препарата отсутствовали, следовательно, группы сопоставимы.

система обеспечивает адаптацию организма к различным воздействиям и отражает динамику восстановительных процессов.

Исследование физической выносливости и работоспособности единоборцев

При оценке физической выносливости и работоспособности (табл. 6) по всем показателям, кроме МПК, статистически значимых различий между группами на этапе до приема препарата не выявлено, следовательно, группы сопоставимы.

Как следует из полученных данных, проба Physical Working Capacity (PWC) — величина, характеризующая физическую работоспособность у спортсменов 1-й группы на фоне приема разработанного продукта «Фит Тонус» на всех этапах была выше, чем у спортсменов 2-й группы.

Повышение уровня физической работоспособности отражает и величина T_m — время выполнения нагрузки,

более длительное в 1-й группе (9,73–11,98) по сравнению со 2-й (9,33–9,08).

ПАНО и ПАО в 1-й группе на всех этапах превышали таковые во 2-й группе.

Результаты оценки анаэробной работоспособности нагрузочным тестом (30-секундный тест Вингейта) и концентрация лактата после теста представлены в таблицах 7 и 8. Статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

Полученные данные свидетельствуют, что в группе, принимающей исследуемый препарат, максимальная анаэробная мощность, средняя анаэробная мощность и относительная анаэробная мощность были выше по сравнению с группой, принимавшей плацебо.

Индекс усталости в 1-й группе не превышал 53,45%, тогда как во 2-й группе достигал 59,8%, что может быть связано со снижением усталости нейромускулярного аппарата спортсменов.

Концентрация лактата — важный показатель кислотно-основного состояния организма,

Таблица 4

Биохимические показатели крови

Table 4

Blood biochemical parameters

Показатель	Группа 1, N = 11. M ± Sd			p**	Группа 2 (плацебо), N = 10. M ± Sd			p**
	До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата		До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата	
Общий белок	75,48 ± 3,20	76,09 ± 4,14	74,85 ± 4,44	0,307	76,02 ± 3,84	74,88 ± 2,75	74,03 ± 3,34	0,741
Альбумины	46,75 ± 2,38	46,95 ± 1,81	46,56 ± 2,07	0,307	47,08 ± 1,87	46,33 ± 1,52	46,28 ± 1,85	0,407
Трансферрин	2,64 ± 0,35	2,72 ± 0,42	2,67 ± 0,44	0,695	3,03 ± 0,49	2,97 ± 0,43	3,03 ± 0,39	0,598
Глюкоза	4,99 ± 0,47	5,01 ± 0,46	4,98 ± 0,26	0,307	4,98 ± 0,41	4,54 ± 0,45	4,89 ± 0,39	0,301
Билирубин общий	11,23 ± 4,85	12,63 ± 4,94	10,89 ± 7,58	0,441	14,09 ± 7,83	14,83 ± 9,85	12,20 ± 7,74	0,285
Холестерин общий	4,30 ± 0,52	4,24 ± 0,67	4,33 ± 0,63	0,529	4,10 ± 0,55	3,82 ± 0,53	3,89 ± 0,33	0,273
Триглицериды	0,62 ± 0,25	0,91 ± 0,46*	0,72 ± 0,12	0,035	0,99 ± 0,58	1,11 ± 0,60	1,16 ± 0,72	0,670
Мочевая кислота	316,2 ± 63,3	295,8 ± 85,7	298,1 ± 68,8	0,178	341,9 ± 81,4	315,1 ± 79,6*	310,3 ± 77,7*	0,007
Мочевина	4,84 ± 1,01	4,77 ± 0,66	4,36 ± 0,93	0,234	4,78 ± 1,55	4,32 ± 0,88	4,09 ± 1,02	0,082
Креатинин	88,77 ± 16,67	91,76 ± 19,23	93,60 ± 17,13	0,529	93,95 ± 12,60	91,28 ± 10,08	91,81 ± 11,76	0,407
АСТ	30,16 ± 6,36	28,15 ± 5,34	23,17 ± 3,33*	0,000 [§]	27,72 ± 8,69	26,68 ± 7,34	23,35 ± 5,66	0,122
АЛТ	19,45 ± 3,48	19,41 ± 6,25	17,45 ± 3,07	0,086	24,26 ± 11,81	20,71 ± 9,38	18,79 ± 7,28	0,150
ГГТП	16,91 ± 3,18	16,00 ± 2,90	15,82 ± 2,75	0,247	19,10 ± 5,04	17,70 ± 4,74	17,20 ± 3,33	0,313
Калий	4,66 ± 0,47	4,98 ± 0,51	4,74 ± 0,60	0,148	4,64 ± 0,41	4,47 ± 0,44	4,51 ± 0,44	0,794
Кальций	2,42 ± 0,10	2,52 ± 0,09*	2,40 ± 0,09	0,006	2,46 ± 0,05	2,49 ± 0,10	2,38 ± 0,16	0,014 [§]
Натрий	138,6 ± 1,6	138,8 ± 1,8	138,4 ± 1,3	0,092	138,9 ± 1,7	139,3 ± 1,3	138,8 ± 1,6	0,273
Хлор	102,9 ± 1,0	102,4 ± 2,5	102,4 ± 1,3	0,695	102,8 ± 1,6	102,6 ± 1,5	102,4 ± 1,8	0,975
Железо	17,40 ± 4,44	20,18 ± 9,41	15,84 ± 6,93	0,234	17,86 ± 8,09	16,69 ± 7,79	14,15 ± 5,92	0,202
Кортизол	280,9 ± 101,9	300,1 ± 101,7	320,5 ± 61,5	0,178	286,7 ± 80,3	283,8 ± 57,9	300,0 ± 75,7	1,000
АКТГ	25,32 ± 8,27	23,85 ± 10,65	24,70 ± 5,95	0,850	35,35 ± 18,51	30,48 ± 13,43	32,93 ± 12,81	0,905
Соматотропный гормон	0,73 ± 1,76	0,69 ± 1,02	1,11 ± 1,88	0,407	0,22 ± 0,28	0,31 ± 0,30	0,37 ± 0,45	0,388
Т3 свобод	5,48 ± 0,69	5,58 ± 0,51	5,33 ± 0,64	0,441	5,90 ± 0,56	5,90 ± 0,46	5,96 ± 0,44	0,614
Тестостерон	4,66 ± 2,47	4,36 ± 2,72	4,44 ± 2,89	0,761	4,48 ± 1,22	4,55 ± 1,26	4,42 ± 1,34	0,322
ЛДГ	417,3 ± 76,1	390,2 ± 66,2	356,1 ± 59,2*	0,012 [§]	433,7 ± 68,9	434,5 ± 105,8	425,9 ± 86,1	0,741
Магний	0,88 ± 0,05	0,85 ± 0,07	0,85 ± 0,08	0,087	0,86 ± 0,03	0,85 ± 0,07	0,83 ± 0,05	0,097

Примечание: **Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

*Различия статистически значимы по сравнению с измерениями, проводившимися до начала приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

§ Различия статистически значимы между измерениями, проводившимися на 10-е и 21-е сутки приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

маркер гипоперфузии тканей. Анализ полученных данных показал, что данный показатель в 5 пробах после теста Вингейта на этапах исследования у спортсменов 1-й группы был ниже, чем у спортсменов 2-й группы (табл. 8), что свидетельствует о повышении метаболической емкости гликолиза при приеме исследуемого продукта.

Исследование электрофизиологических показателей единоборцев

Известно, что стабилография — это метод исследования, который сводится к оценке биомеханических показателей человека в процессе поддержания им вертикальной позы и позволяет установить качественную и количественную связи между координирующими

свойствами человека и нарушениями в работе его нервной системы, а также ведущих сенсорных систем. Исследование включало пробу Ромберга («Опорная симметрия», «Балансировочные параметры»), пробу Ромберга с нагрузкой (5 кувырков вперед/назад), динамическую пробу (двигательно-когнитивный тест) и стресс пробу (когнитивный контроль).

Результаты стабилографии «проба Ромберга / проба Ромберга с нагрузкой – опорная симметрия» представлены в таблицах 9, 10, 11, 12. Статистически значимых различий между группами до начала приема препарата нет.

Результаты исследования опорной симметрии до начала приема разработанного продукта «Фит Тонус» показали, что в обеих группах сагиттальные и фронтальные колебания характерны для нормального

Таблица 5

Функция внешнего дыхания

Table 5

External respiration function

Показатель	Препарат, $N = 11. M \pm Sd$			p^{**}	Плацебо, $N = 10. M \pm Sd$			p^{**}
	До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата		До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата	
ЖЕЛ	3,43 ± 1,25	4,59 ± 0,86*	4,27 ± 0,96*	0,003 [§]	3,31 ± 1,19	3,98 ± 1,09	3,78 ± 1,08	0,146
ОФВ	2,90 ± 1,09	3,78 ± 0,88*	3,69 ± 0,88*	0,003	3,11 ± 0,83	3,82 ± 0,74	3,80 ± 0,78	0,052
ТТ	85,36 ± 10,68	80,55 ± 8,32	85,91 ± 7,11	0,076	80,20 ± 7,13	81,00 ± 7,13	80,10 ± 8,23	0,499

Примечание: **Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

*Различия статистически значимы по сравнению с измерениями, проводившимися до начала приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

§ Различия статистически значимы между измерениями, проводившимися на 10-е и 21-е сутки приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

Таблица 6

Нагрузочный тест на велоэргометре

Table 6

Stress test on a bicycle ergometer

Показатель	Препарат, $N = 11. M \pm Sd$			p^{**}	Плацебо, $N = 10. M \pm Sd$			p^{**}
	До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата		До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата	
PWC150, Вт	170,0 ± 46,6	168,3 ± 49,3	187,3 ± 55,0	0,050	163,5 ± 41,6	164,0 ± 27,5	169,0 ± 34,0	0,504
Тм	9,73 ± 2,90	10,92 ± 2,61	11,98 ± 2,47	0,529	9,33 ± 2,11	9,36 ± 1,79*	9,08 ± 2,18	0,045
ПАНО	146,4 ± 11,8	148,0 ± 11,5	142,4 ± 8,5	0,103	141,6 ± 11,5	136,1 ± 10,3*	132,1 ± 13,8*	0,002
ПАО	114,2 ± 13,3	105,5 ± 10,3*	106,8 ± 10,8*	0,008	112,9 ± 7,1	102,3 ± 9,7*	101,4 ± 10,7*	0,002
МПК	32,44 ± 3,99	30,49 ± 4,47	32,43 ± 3,10	0,086	27,64 ± 4,21	27,87 ± 4,88	27,79 ± 5,13	0,905

Примечание: **Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

*Различия статистически значимы по сравнению с измерениями, проводившимися до начала приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

Таблица 7

30-секундный тест Вингейта

Table 7

Wingate's 30 second test

Показатель	Препарат, $N = 11. M \pm Sd$			p^{**}	Плацебо, $N = 10. M \pm Sd$			p^{**}
	До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата		До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата	
Максимальная анаэробная мощность	761,0 ± 242,3	893,8 ± 253,7*	974,5 ± 278,8*	0,000	750,1 ± 256,7	840,5 ± 247,5*	879,5 ± 277,8*	0,001 [§]
Средняя анаэробная мощность	521,5 ± 140,2	570,1 ± 143,8*	623,5 ± 172,6*	0,003	511,3 ± 145,2	520,3 ± 148,3*	542,9 ± 214,7*	0,007 [§]
Относительная анаэробная мощность	7,36 ± 0,76	7,51 ± 0,86	7,96 ± 0,62*	0,029	6,81 ± 1,07	6,93 ± 0,99	7,01 ± 1,12	0,067
Индекс усталости, %	50,09 ± 9,86	51,91 ± 8,95	53,45 ± 7,05*	0,035	52,10 ± 12,44	57,20 ± 8,84	59,80 ± 10,03	0,273

Примечание: **Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

*Различия статистически значимы по сравнению с измерениями, проводившимися до начала приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

§ Различия статистически значимы между измерениями, проводившимися на 10-е и 21-е сутки приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

Таблица 8

Концентрация лактата после теста Вингейта

Table 8

Lactate concentration after Wingate test

Показатель	Препарат, N = 11. M ± Sd			p**	Плацебо, N = 10. M ± Sd			p**
	До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата		До начала приема препарата	10-е сутки приема препарата	21-е сутки приема препарата	
1-я проба, 3 мин	11,30 ± 2,86	11,81 ± 2,61	11,47 ± 1,13	0,913	10,69 ± 2,63	10,95 ± 1,80	11,10 ± 1,24	0,905
2-я проба, 6 мин	12,10 ± 2,98 ^ε	11,48 ± 2,28	10,91 ± 1,09 ^ε	0,368	11,78 ± 2,75	12,48 ± 1,93 ^ε	11,32 ± 2,78	0,452
3-я проба, 9 мин	11,83 ± 3,58	11,95 ± 3,15	10,34 ± 1,57	0,695	11,52 ± 2,64	12,06 ± 2,29 ^ε	11,30 ± 2,35	0,209
4-я проба, 12 мин	10,96 ± 3,50	10,21 ± 2,92	9,68 ± 2,52	0,695	10,59 ± 2,67	10,55 ± 1,93	10,62 ± 1,85	0,926
5-я проба, 15 мин	9,77 ± 3,34	9,10 ± 2,97	9,43 ± 1,98	0,614	9,69 ± 2,72	10,14 ± 1,74	9,37 ± 2,31 ^ε	0,301
p**	0,000	0,002	0,000	-	0,000	0,000	0,001	-

Примечание: **Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

^ε Различия статистически значимы относительно 1-й пробы. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

Таблица 9

Проба Ромберга, X (0), мм

Table 9

Romberg test. X (0), mm

Период	Нагрузка	Группа 1, N = 11. M ± SD (Med/IQR)	p##	Группа 2, N = 10. M ± SD (Med/IQR)	p**
До начала приема препарата	До нагрузки	-8,95 ± 5,43 -7/8,40	0,532	-15,83 ± 7,51 -15,15/11,63	0,737
	После нагрузки	-7,70 ± 7,77 -7,3/10,70		-15,13 ± 7,41 -13,35/9,60	
10-е сутки приема препарата	До нагрузки	-13,97 ± 7,25 -14,2/16,80	0,162	-11,11 ± 9,20 -9,05/15,58	0,698
	После нагрузки	-10,82 ± 9,55 -6,1/14,40		-10,71 ± 8,39 -10,6/14,45	
21-е сутки приема препарата	До нагрузки	-11,69 ± 9,17 -10,2/16,70	0,168	-10,89 ± 8,70 -8,35/15,05	0,168
	После нагрузки	-8,68 ± 9,18 -5,1/17,30		-7,85 ± 5,56 -7,05/6,75	
p** до нагрузки		0,307	-	0,497	-
p** после нагрузки		0,336	-	0,407	-

Примечание: ## Статистическая значимость различий до и после нагрузки оценена с помощью t-критерия для парных выборок, т.к. распределение является нормальным. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

**Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

баланса и не превышают величину 10–15 и 27–32 мм соответственно. В последующем на этапах наблюдения сагиттальные колебания существенно не изменялись. Что касается фронтальных колебаний, то в первой группе они достоверно уменьшились на 12–14 мм к 10-м суткам и на 15–20 мм к 21-м суткам. Во 2-й группе эти показатели на всех этапах исследования оставались на уровне 27–28 мм. Следует отметить, что после нагрузки как сагиттальные, так и фронтальные отклонения

значимо ($p < 0,05$) уменьшались в обеих группах, но более выражено это было в 1-й группе (5–8 мм), во 2-й группе — 2–3 мм.

Таким образом, при приеме в течение тренировочного процесса исследуемого продукта оценка функции равновесия между борцами основной (1-я группа) и контрольной (2-я группа) группы показала улучшение функции регуляции вертикальной позы в обычных условиях и после нагрузки.

Таблица 10

Проба Ромберга. X (3), мм

Table 10

Romberg test. X (3), mm

Период	Нагрузка	Группа 1, N = 11. M ± SD (Med/IQR)	p ^{**}	Группа 2, N = 10. M ± SD (Med/IQR)	p ^{**}
До начала приема препарата	До нагрузки	-6,73 ± 10,51 -6,3/10,70	0,196	-13,28 ± 11,12 -15,05/8,95	0,440
	После нагрузки	-10,88 ± 8,08 -10,1/10,70		-15,48 ± 6,58 -14,75/11,95	
10-е сутки приема препарата	До нагрузки	-10,38 ± 12,46 -7,8/15,90	0,656	-14,76 ± 6,70 -13,8/12,50	0,041
	После нагрузки	-12,71 ± 10,38 -12,7/19,10		-11,85 ± 6,82 -13,15/10,05	
21-е сутки приема препарата	До нагрузки	-9,16 ± 15,80 -4,9/19,30	0,993	-12,95 ± 6,44 -12,6/10,98	0,038
	После нагрузки	-9,12 ± 7,71 -6,8/7,50		-9,28 ± 4,50 -9,6/7,93*	
p ^{**} до нагрузки		0,336	-	0,836	-
p ^{**} после нагрузки		0,148	-	0,014	-

Примечание: ^{##} Статистическая значимость различий до и после нагрузки оценена с помощью t-критерия для парных выборок, тк распределение является нормальным. Различия статистически значимы при p < 0,05.

^{**}Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при p < 0,05.

*Различия статистически значимы по сравнению с измерениями, проводившимися до начала приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

Таблица 11

Проба Ромберга. Y-Ур (0), мм

Table 11

Romberg test. Y-Ур (0), mm

Период	Нагрузка	Группа 1, N = 11. M ± SD (Med/IQR)	p ^{**}	Группа 2, N = 10. M ± SD (Med/IQR)	p ^{**}
До начала приема препарата	До нагрузки	-32,75 ± 19,53 -37,2/36,70	0,011	-27,02 ± 22,50 -23,45/36,48	0,897
	После нагрузки	-21,46 ± 20,92 -18,7/35,30		-28,03 ± 23,75 -24,8/16,28	
10-е сутки приема препарата	До нагрузки	-18,45 ± 25,60 -8,4/33,30	0,027	-23,95 ± 25,20 -26,9/41,95	0,130
	После нагрузки	-10,36 ± 24,66 -0,9/31,20		-14,55 ± 15,24 -9,3/20,03	
21-е сутки приема препарата	До нагрузки	-11,19 ± 20,54 -5,1/20,40	0,917	-23,85 ± 21,11 -21,2/34,45	0,362
	После нагрузки	-10,69 ± 23,33 -3,9/34,90		-18,73 ± 21,81 -13,4/31,90	
p ^{**} до нагрузки		0,103	-	0,905	-
p ^{**} после нагрузки		0,060	-	0,202	-

Примечание: ^{##} Статистическая значимость различий до и после нагрузки оценена с помощью t-критерия для парных выборок, т.к. распределение является нормальным. Различия статистически значимы при p < 0,05.

^{**}Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при p < 0,05.

Таблица 12

Проба Ромберга. Y-Yp (3), мм

Table 12

Romberg test. Y-Yp (3), mm

Период	Нагрузка	Группа 1, N = 11. M ± SD (Med/IQR)	p [#]	Группа 2, N = 10. M ± SD (Med/IQR)	p [#]
До начала приема препарата	До нагрузки	-27,76 ± 21,74 -31,3/29,30	0,122	-16,55 ± 26,80 -10,95/42,88	0,204
	После нагрузки	-17,67 ± 23,36 -8,3/38,60		-27,17 ± 26,82 -28,35/29,68	
10-е сутки приема препарата	До нагрузки	-15,97 ± 27,15 -6,8/48,30	0,130	-25,91 ± 26,17 -33,2/48,73	0,143
	После нагрузки	-2,29 ± 24,79 1,2/17,60		-6,95 ± 23,23 -7,2/28,10	
21-е сутки приема препарата	До нагрузки	-9,31 ± 24,98 -11,1/32,50	0,979	-17,75 ± 26,09 -15,7/47,60	0,747
	После нагрузки	-9,44 ± 23,87 -9,5/38,80		-16,71 ± 25,05 -13,25/35,35	
p ^{**} до нагрузки		0,320	-	0,670	-
p ^{**} после нагрузки		0,178	-	0,670	-

Примечание: [#] Статистическая значимость различий до и после нагрузки оценена с помощью t-критерия для парных выборок, т.к. распределение является нормальным. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

^{**}Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты стабиллографии — проба Ромберга / проба Ромберга с нагрузкой, балансировочные параметры, а также Коэффициент Ромберга представлены в таблицах 13, 14, 15, 16. Статистически значимых различий между группами в начале исследования нет.

Одними из главных параметров устойчивости ортостатической позы, позволяющими объективизировать отклонения функции равновесия от нормы, являются площадь статокинезиограммы, а также скорость общего центра давления в различных плоскостях. Они демонстрируют сознательный контроль ортостатической позы, среднее положение гравитационной вертикали, дисперсию положения гравитационной вертикали, фактическую мышечную активность, активность мышечного тонуса, отсутствие синдрома постурального дефицита при применении исследуемого продукта.

Скорость перемещения ЦД (V мм/с) — величина, определяющаяся отношением длины пути ЦД за время исследования ко времени исследования. Этот параметр является комплексным. На него оказывают влияние два основных фактора: величина девиаций ЦД и частота, с которыми они происходят. Скорость перемещения ЦД является сборным, зависимым параметром. При увеличении амплитуды колебаний и их частоты скорость движения ЦД возрастает (табл. 14).

На всех этапах исследования общая площадь статокинезиограммы существенных изменений не претерпевала. Характерным для обеих групп было достоверное

снижение площади после нагрузочной пробы. В полной мере, это касается и скорости движения проекции ОЦД [V (0), мм/с.].

Проба Ромберга «AV (0), мДж/с» — энергия, затраченная на поддержание позы с открытыми глазами. Показатели данной энергии рассчитываются за счет напряжения мышц и перемещения давления с одной точки опоры на другую (с одной ноги на другую). Уменьшение расхода энергии на удержание позы свидетельствует о том, что организм дольше пребывает в статическом положении, меньше корректируя позу, из-за чего и происходит меньший расход энергии у спортсменов 1-й группы, употреблявших исследуемый продукт (табл. 16).

Различия между группами в период от начала приема препарата до нагрузки статистически значимы, $p < 0,05$. В остальные периоды статистически значимых различий между группами нет.

KP — коэффициент Ромберга — применяется для количественного определения соотношения между зрительной и проприоцептивной системами для контроля баланса в основной стойке и определяется отношением площади статокинезиограммы в фазе закрытых глаз к ее площади в фазе открытых глаз. Уменьшение значения коэффициента Ромберга говорит о том, что пациент стал лучше удерживать стабильность позы с закрытыми глазами, т.е. поддержание равновесия менее зависит от зрительного анализатора (табл. 17).

Проба Ромберга. S (0), мм²

Table 13

Romberg test. S (0), mm²

Период	Нагрузка	Препарат, N = 11. M ± SD (Med/IQR)	p ^{**}	Плацебо, N = 10. M ± SD (Med/IQR)	p ^{**}
До начала приема препарата	До нагрузки	462,93 ± 563,03 196,8/544,60	0,328	482,25 ± 681,04 284,85/343,45	0,241
	После нагрузки	362,47 ± 533,81 167,4/307,80		229,85 ± 218,32 156,25/231,08	
10-е сутки приема препарата	До нагрузки	354,74 ± 308,72 257/391,20	0,594	286,76 ± 225,03 214,9/271,05	0,959
	После нагрузки	376,38 ± 633,40 198,3/151,50		398,28 ± 590,30 198,7/222,45	
21-е сутки приема препарата	До нагрузки	382,55 ± 393,59 273,8/103,70	0,790	284,64 ± 233,86 193,05/332,08	0,139
	После нагрузки	370,85 ± 502,33 152,3/284,30		356,63 ± 387,78 206,45/273,75	
p ^{**} до нагрузки		0,913	-	0,905	-
p ^{**} после нагрузки		0,336	-	0,670	-

Примечание: ^{##} Статистическая значимость различий до и после нагрузки оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок, т.к. распределение отличается от нормального. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

^{**}Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 14

Проба Ромберга, V (0), мм/с

Table 14

Romberg test, V (0), mm / s

Период	Нагрузка	Группа 1, N = 11. M ± SD (Med/IQR)	p ^{**}	Группа 2, N = 10. M ± SD (Med/IQR)	p ^{**}
До начала приема препарата	До нагрузки	10,52 ± 4,11 9,6/8,60	0,094	14,32 ± 7,41 11,8/4,13	0,587
	После нагрузки	13,05 ± 7,00 11,7/5,40		13,24 ± 3,10 14,2/5,43	
10-е сутки приема препарата	До нагрузки	12,44 ± 3,98 12/4,10*	0,472	12,46 ± 3,39 12,05/2,85	0,029
	После нагрузки	12,95 ± 3,69 12,7/5,20		15,29 ± 3,88 14,15/4,95	
21-е сутки приема препарата	До нагрузки	11,86 ± 4,01 10,5/5,60*	0,027	12,60 ± 2,79 11,75/4,05	0,221
	После нагрузки	14,45 ± 6,24 13,6/7,80		13,82 ± 3,71 13,6/5,50	
p ^{**} до нагрузки		0,029	-	0,975	-
p ^{**} после нагрузки		0,404	-	0,061	-

Примечание: ^{##} Статистическая значимость различий до и после нагрузки оценена с помощью t-критерия для парных выборок, т.к. распределение является нормальным. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

^{**}Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

*Различия статистически значимы по сравнению с измерениями, проводившимися до начала приема препарата. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

Таблица 15

Проба Ромберга. AV (0), мДж/с

Table 15

Romberg test. AV (0), mJ / s

Период	Нагрузка	Препарат, N = 11. M ± SD (Med/IQR)	p**	Плацебо, N = 10. M ± SD (Med/IQR)	p**
До начала приема препарата	До нагрузки	97,05 ± 69,95 81,55/115,77	0,040	145,60 ± 97,89 125,41/60,50	0,073
	После нагрузки	144,18 ± 111,70 126,75/52,11		175,30 ± 113,50 171,145/125,56	
10-е сутки приема препарата	До нагрузки	135,13 ± 74,98 113,3/99,81	0,250	131,66 ± 55,40 118,88/79,46	0,035
	После нагрузки	147,68 ± 65,08 144,79/115,53		190,81 ± 82,72 171,205/130,80	
21-е сутки приема препарата	До нагрузки	115,25 ± 70,19 99,01/85,49	0,600	131,74 ± 64,46 107,825/108,85	0,046
	После нагрузки	132,32 ± 66,83 156,94/94,53		168,54 ± 67,62 190,95/130,21	
p** до нагрузки		0,078	-	0,905	-
p** после нагрузки		0,441	-	0,741	-

Примечание: # Статистическая значимость различий до и после нагрузки оценена с помощью t-критерия для парных выборок, т.к. распределение является нормальным. Различия статистически значимы при p < 0,05.

**Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при p < 0,05.

Таблица 16

Проба Ромберга. Коэффициент Ромберга (КР)

Table 16

Romberg test. Romberg coefficient (KR)

Период	Нагрузка	Препарат, N = 11. M ± SD (Med/IQR)	p**	Плацебо, N = 10. M ± SD (Med/IQR)	p**
До начала приема препарата	До нагрузки	166,55 ± 99,16 148/135	0,798	255,40 ± 70,24 261,5/81	0,090
	После нагрузки	159,91 ± 76,50 133/80		185,10 ± 72,84 164/71,75	
10-е сутки приема препарата	До нагрузки	222 ± 114,38 178/103	0,241	221,10 ± 45,24 229/62,50	0,006
	После нагрузки	179,91 ± 55,83 184/97		165,9 ± 51,17 150,5/62,5	
21-е сутки приема препарата	До нагрузки	220 ± 92,9 246/136	0,090	134,3 ± 43,51 219,5/81,75	0,025
	После нагрузки	174 ± 59,70 149/47		176,20 ± 52,49 173,5/81,75	
p** до нагрузки		0,060	-	0,273	-
p** после нагрузки		0,761	-	0,670	-

Примечание: # Статистическая значимость различий до и после нагрузки оценена с помощью t-критерия для парных выборок, т.к. распределение является нормальным. Различия статистически значимы при p < 0,05.

**Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при p < 0,05.

Под влиянием физической нагрузки (кувырки) произошло увеличение коэффициента Ромберга на 21-е сутки наблюдения у спортсменов 2-й группы (с $134,3 \pm 43,51$ до $176,20 \pm 52,49$). В то же время у спортсменов 1-й группы отмечено достоверное снижение коэффициента Ромберга. Это позволяет предполагать, что в период срочного восстановления после физической нагрузки происходит снижение способности поддерживать равновесие у спортсменов 2-й группы, что обусловлено развитием острого физического утомления.

Оценка коэффициента Ромберга до и после физической нагрузки в отдельных группах показала (табл. 16), что коэффициент Ромберга не отличался между группами перед началом исследования. Следовательно, в нормальных условиях до нагрузки существенных различий в способности поддерживать равновесие между группами не наблюдается.

Напротив, после физической нагрузки во 2-й группе произошло достоверное увеличение коэффициента Ромберга ($p = 0,042$) в сравнении с тестом до нагрузки. Это позволяет сказать, что у испытуемых, не принимавших дополнительно исследуемый продукт, функция поддержания равновесия менее устойчива к эффектам физического утомления. В 1-й группе получавших разработанный продукт «Фит Тонус» коэффициент Ромберга стал достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,05$).

При анализе показаний стабилметрического тестирования на фоне приема продукта можно сделать вывод

о том, что его применение позволяет повысить координационные способности, улучшить основные процессы нейромышечной передачи и проявления психофизиологических качеств при интенсивных нагрузках.

Эффективность разработанного продукта спортивного питания в коррекции психофизиологического состояния и нейромышечной передачи подтверждают результаты динамической и стресс проб при стабилметрическом исследовании (табл. 17). На фоне приема разработанного продукта отмечено достоверное увеличение баллов при проведении динамической и стресс пробы, что свидетельствует о повышении эффективности контроля когнитивной сферы над двигательной функцией тела спортсмена и улучшения координаторной функции.

Различия между группами на 21-е сутки приема препарата после стресс пробы статистически значимы, $p < 0,05$.

Исследования психофизиологического статуса спортсменов

По результатам обследования определены такие показатели как: работоспособность, усталость, тревожность, вегетативный коэффициент, динамичность, скорость движения, точность действий, стабильность действий (табл. 18).

Судя по результатам обследования на фоне приема продукта, к 10-м суткам уменьшилось количество

Таблица 17

Динамическая и стресс проба. N, баллы

Table 17

Dynamic and stress test. N, points

Период	Нагрузка	Препарат, N = 11. M ± SD (Med/IQR)	p**	Плацебо, N = 10. M ± SD (Med/IQR)	p**
До начала приема препарата	динамическая проба	4,64 ± 2,34 5/4	0,013	5,10 ± 1,29 5,00/2,25	0,004
	стресс-проба	20,09 ± 17,35 8/35		10,90 ± 5,26 9,5/7,5	
10-е сутки приема препарата	динамическая проба	5,55 ± 1,69 5/3	0,021	6,20 ± 1,87 6,0/2,5	0,069
	стресс-проба	17,45 ± 15,15 8/21		17,20 ± 18,20 8/16	
21-е сутки приема препарата	динамическая проба	6,09 ± 1,38 6/2	0,002	6,2 ± 1,87 6,0/3,25	0,080
	стресс-проба	28,82 ± 18,49 22/29		16,80 ± 18,27 8,5/15	
p** динамическая проба		0,264	-	0,098	-
p** стресс проба		0,012	-	0,918	-

Примечание: ** Статистическая значимость различий до и после стресс пробы оценена с помощью t-критерия для парных выборок, т.к. распределение является нормальным. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

**Статистическая значимость различий оценена с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 18

Психофизический статус комплекс «Мультипсихометр»

Table 18

Psychophysical status complex "Multipsychometer"

Показатель	Уровень	Препарат, N = 11. N (%)	Плацебо, N = 10. N (%)	Препарат, N = 11. N (%)	Плацебо, N = 10. N (%)	Препарат, N = 11. N (%)	Плацебо, N = 10. N (%)
		До приема препарата		10-е сутки приема препарата		21-е сутки приема препарата	
Работоспособность	Низкий	4 (36,4)	4 (40,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
	Средний	6 (54,5)	6 (60,0)	4 (36,4)	8 (80,0)	2 (18,2)	5 (50,0)
	Высокий	1 (9,1)	0 (0,0)	5 (45,5)	2 (20,0)	8 (72,7)	5 (50,0)
p^{***}		0,620		0,101		0,230	
Усталость	Низкий	0 (0,0)	2 (20,0)	4 (36,4)	7 (70,0)	5 (45,5)	9 (90,0)
	Средний	7 (63,6)	7 (70,0)	6 (54,5)	2 (20,0)	6 (54,5)	1 (10,0)
	Высокий	4 (36,4)	1 (10,0)	1 (9,1)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
p^{***}		0,153		0,249		0,063 [#]	
Тревожность	Низкий	3 (27,3)	4 (40,0)	10 (90,9)	4 (40,0)	10 (90,9)	7 (70,0)
	Средний	5 (45,5)	3 (30,0)	1 (9,1)	6 (60,0)	1 (9,1)	3 (30,0)
	Высокий	3 (27,3)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
p^{***}		0,742		0,024 [#]		0,311 [#]	
Вегетативный коэффициент	Низкий	5 (45,5)	3 (30,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	4 (36,4)	1 (10,0)
	Средний	3 (27,3)	4 (40,0)	7 (63,6)	9 (90,0)	7 (63,6)	5 (50,0)
	Высокий	3 (27,3)	3 (30,0)	2 (18,2)	1 (10,0)	0 (0,0)	4 (40,0)
p^{***}		0,742		0,281		0,047	
Динамичность	Низкий	2 (18,2)	1 (10,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Средний	4 (36,4)	8 (80,0)	1 (9,1)	5 (50,0)	4 (36,4)	3 (30,0)
	Высокий	5 (45,5)	1 (10,0)	9 (81,8)	5 (50,0)	7 (63,6)	7 (70,0)
p^{***}		0,117		0,092		1,000 [#]	
Скорость движения	Низкий	1 (9,1)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Средний	4 (36,4)	5 (50,0)	2 (18,2)	6 (60,0)	2 (18,2)	5 (50,0)
	Высокий	6 (54,5)	4 (40,0)	9 (81,8)	4 (40,0)	9 (81,8)	5 (50,0)
p^{***}		0,793		0,080 [#]		0,183 [#]	
Точность действий	Низкий	3 (27,3)	3 (30,0)	1 (9,1)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Средний	7 (63,6)	5 (50,0)	4 (36,4)	3 (30,0)	1 (9,1)	2 (20,0)
	Высокий	1 (9,1)	2 (20,0)	6 (54,5)	6 (60,0)	10 (90,9)	8 (80,0)
p^{***}		0,733		0,953		0,586 [#]	
Стабильность действий	Низкий	5 (45,5)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Средний	3 (27,3)	4 (40,0)	6 (54,5)	2 (20,0)	4 (36,4)	2 (20,0)
	Высокий	3 (27,3)	5 (50,0)	5 (45,5)	8 (80,0)	7 (63,6)	8 (80,0)
p^{***}		0,195		0,183 [#]		0,635 [#]	

Примечание:*** Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия хи-квадрат. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Статистическая значимость различий оценена с помощью точного критерия Фишера. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

спортсменов с низкой и средней работоспособностью. При этом пропорционально увеличилось количество спортсменов с высоким уровнем работоспособности. На 21-е сутки приема продукта количество спортсменов с высоким уровнем работоспособности достоверно возросло до 72,7 % ($p < 0,05$). Во 2-й группе (плацебо) — средний и высокий уровень работоспособности составили соответственно 50 % / 50 %.

Оценка психофизического статуса показала, что до приема продукта количество спортсменов со средним и высоким уровнями усталости составляло 63,6 % и 36,4 % соответственно, тогда как на 21-е сутки

приема низкий и средний уровни усталости составили 45,5 % и 54,5 %, а высокий уровень усталости отсутствовал вовсе. Оценка усталости показала, что количество спортсменов со средним (63,6 %) и высоким (36,4 %) уровнями усталости до приема продукта на 21-е сутки приема продукта составило — низкий (45,5 %), средний (54,5 %) и полное отсутствие с высоким уровнем.

Аналогичная картина отмечена и при изучении тревожности. В течение 21 дня приема продукта структура в обследуемой группе (1-я группа) существенно изменилась. Так, уже на 10-е сутки полностью отсутствовали спортсмены с высоким уровнем тревожности. Из общего

число (11) спортсменов этой группы у 10 (90,9 %) — низкая тревожность и у 1-го — средняя.

«Вегетативный коэффициент», учитывающий баланс цветов теплой и холодной частей спектра, в ряду предпочтения. Авторы (К. Шипош, 1980 и др.) предполагают связь предпочтения названных цветов с балансом активности симпатической и парасимпатической ветвей автономной нервной системы. Согласно этой гипотезе, предпочтение холодных цветов связано с «трофотропной» тенденцией, потребностью к отдыху и накоплению энергии, что, в свою очередь,

является следствием активизации парасимпатической системы. Вегетативный коэффициент в 1-й группе был выше (низкий — 36,4 % и средний уровень — 63,7 %), чем во 2-й (соответственно 10 и 50 %) и отсутствовал высокий уровень. Во 2-й группе — 40 %. Таким образом, «вегетативный коэффициент» показал, что его величина закономерно изменяется, и он уменьшается при возрастании парасимпатического тонуса (рис. 1 и 2).

В 1-й группе к 21-м суткам достоверно увеличивалась скорость движения (высокий уровень с 54,5 до 81,8 %)

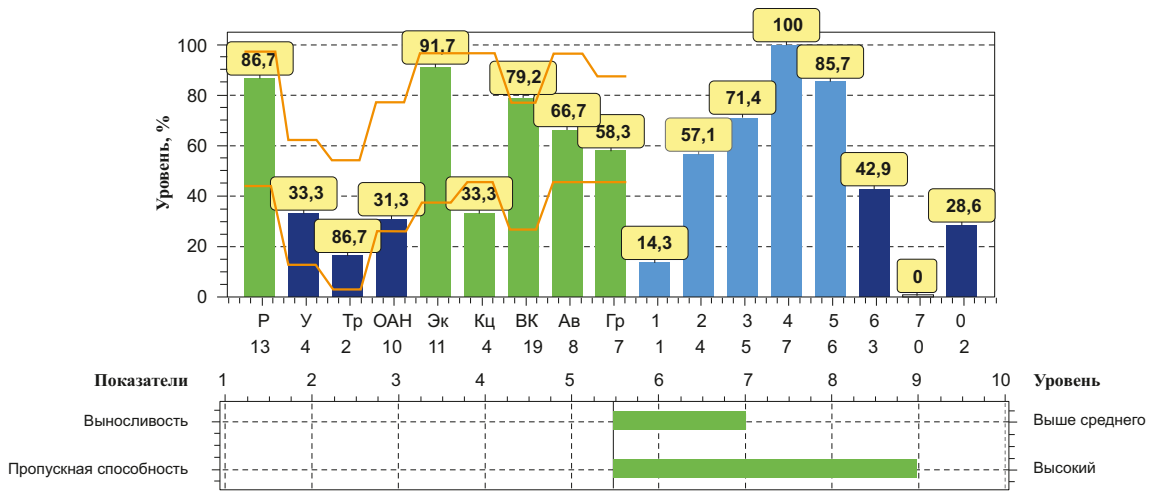


Рис. 1. Тест цветовых выборов (1-я группа)
Fig. 1. Test of color choices (1-st group)

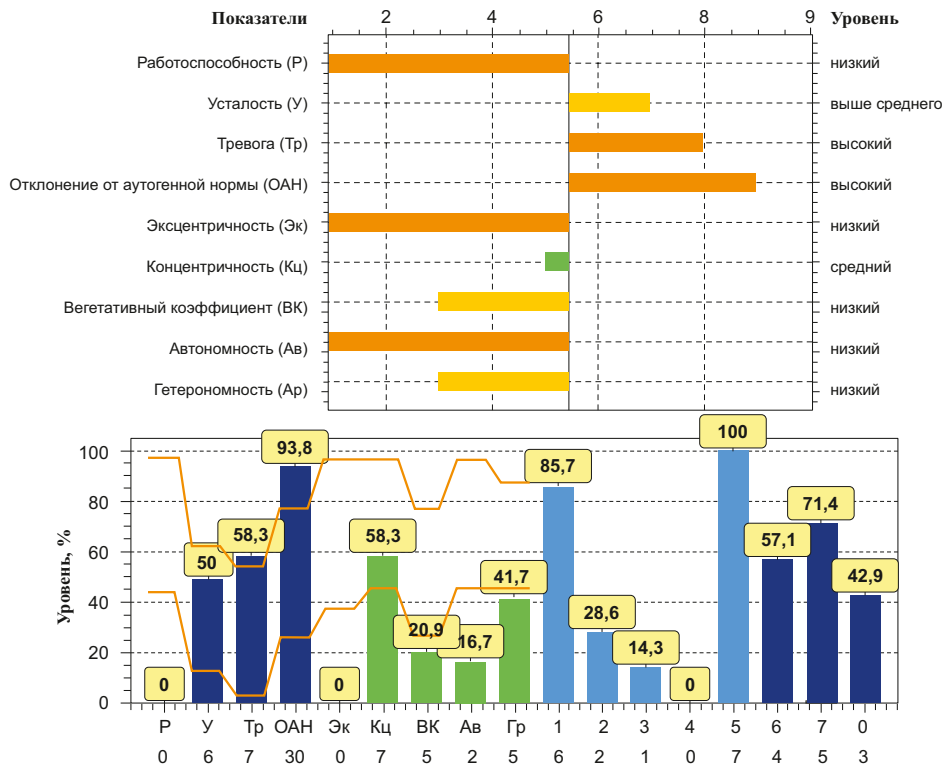


Рис. 2. Тест цветовых выборов (2-я группа)
Fig. 2. Test of color choices (2-st group)

и точность действия — до 90,9 %. При этом стабильность действий составляла 63,6 %.

4. Выводы

Результаты выполненных исследований показали, что разработанный продукт более эффективен по большинству исследуемых параметров в основной группе по сравнению с контрольной (плацебо). На фоне приема продукта в общеклиническом анализе крови обращает внимание увеличение таких показателей, как количество эритроцитов и гемоглобина, а также содержание лимфоцитов, что отражает повышение адаптационных возможностей организма к физическим нагрузкам в гипоксических условиях, повышению аэробных возможностей организма, эффективности аэробных тренировочных занятий, улучшение состояния здоровья спортсмена.

При анализе биохимических показателей крови отмечена нормализация в короткие сроки в крови уровня индикаторных ферментов и их изоформ, несмотря на высокие тренировочные нагрузки. Данный факт отражает адаптацию организма спортсмена к физической нагрузке высокой интенсивности при приеме продукта «Фит Тонус».

Полученные результаты увеличения ЖЕЛ, ОФВ и теста Тиффно свидетельствуют о повышении как функциональных возможностей, так и функциональных способностей системы внешнего дыхания, а также повышения работоспособности дыхательного центра у спортсменов, получавших испытуемый продукт.

Оценка физической выносливости и работоспособности, выполненная с помощью нагрузочного теста на велоэргометре, показала повышение физической работоспособности, удлинение времени выполнения нагрузки на фоне применения разработанного продукта «Фит Тонус».

Вклад авторов:

Токаев Энвер Саидович — редактирование, утверждение финальной версии статьи

Пушкина Татьяна Анатольевна — сбор и обработка материала, написание текста статьи

Некрасов Евгений Александрович — сбор и обработка материала, написание текста статьи

Краснова Ирина Станиславовна — сбор и обработка материала, написание текста статьи

Хасанов Адам Алиевич — сбор и обработка материала, написание текста статьи

Список литературы

1. Кукес В.Г., Городецкий В.В. Спортивная фармакология: достижения, проблемы, перспективы. Спортивная медицина: наука и практика. 2010;(1):12–15.
2. van Hilvoorde I. Biotechnology. In: Levinson D., Pfister G., Eds., Berkshire Encyclopedia of World Sport. Great Barrington, MA: Berkshire Publishing Group; 2013, p. 135–140.

При анализе показаний стабилметрического тестирования на фоне приема продукта можно сделать вывод о том, что его применение позволяет повысить координационные способности, улучшить основные процессы нейромышечной передачи и проявления психофизиологических качеств при интенсивных нагрузках.

Эффективность исследуемого продукта подтверждают результаты динамической и стресс проб при стабилметрическом исследовании. На фоне приема разработанного продукта отметили достоверное увеличение баллов при проведении динамической и стресс проб, что свидетельствует о повышении эффективности контроля когнитивной сферы над двигательной функцией тела спортсмена и улучшения координаторной функции.

Психофизический статус исследован на аппаратно-программном психодиагностическом комплексе «Мультипсихометр». Результаты обследования психофизического статуса едиборцев показали, что при употреблении разработанного продукта существенно повышаются такие показатели, как работоспособность, вегетативный коэффициент, динамичность, скорость движения, точность действий, стабильность действий. При этом достоверно снижается уровень усталости и тревожности.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности разработанного продукта в отношении коррекции психофизиологического состояния и нейромышечной передачи при интенсивных физических нагрузках. Включение в рацион питания спортсменов данного продукта значительно расширяет возможности нефармакологической медицинской поддержки спортсмена, поскольку позволяет повысить эффективность его тренировок и повлиять на достижение высоких результатов на соревнованиях. Кроме того, применение подобных продуктов может стать достойной альтернативой допинговым средствам.

Authors' contributions:

Enver S. Tokaev — editing, approval of the final version of the article

Tatiana A. Pushkina — collection and processing of material, article preparation

Evgeniy A. Nekrasov — collection and processing of material, article preparation

Irina S. Krasnova — collection and processing of material, article preparation

Adam A. Khasanov — collection and processing of material, article preparation

References

1. Kukes V.G., Gorodetsky V.V. Sports pharmacology: achievements, problems, prospects. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika = Sports medicine: science and practice. 2010;(1):12–15 (In Russ.).
2. van Hilvoorde I. Biotechnology. In: Levinson D., Pfister G., Eds., Berkshire Encyclopedia of World Sport. Great Barrington, MA: Berkshire Publishing Group; 2013, p. 135–140.

3. Токаев Э.С., Пушкина Т.А., Некрасов Е.А., Хасанов А.А., Коромыслов А.В. Разработка и доклинические исследования продукта «Фит Тонус» для коррекции психофизиологического состояния и нейромусcularной передачи у высококвалифицированных спортсменов. Спортивная медицина: наука и практика. 2019;9(1):5–13. <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2019.1.55>

4. Токаев Э.С., Кинзирский А.С., Некрасов Е.А., Хасанов А.А., Краснова И.С. Доклинические исследования препарата «Антистресс» для повышения противотревожного действия. Спортивная медицина: наука и практика. 2014;(2):56–62.

5. Thierry B., Steru L., Chermat R., Simon P. Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression. *Behav. Neural. Biol.* 1984;41(2):180–189. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(84\)90555-7](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(84)90555-7)

6. Lalle's J.-P., Lacan D., David J.-C. A melon pulp concentrate rich in superoxide dismutase reduces stress proteins along the gastrointestinal tract of pigs. *Nutrition.* 2011;27(3):358–363. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.02.005>

7. Tan A., Rajadas J., Seifalian A.M. Biochemical engineering nerve conduits using peptide amphiphiles. *J. Control. Release.* 2012;163(3):342–352. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.08.009>

8. Belluco S., Losasso C., Maggioletti M., Alonzi C.C., Paoletti M.G., Ricci A. Edible Insects in a Food Safety and Nutritional Perspective: A Critical Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2013;12(3):296–313. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12014>

3. Tokaev E.S., Pushkina T.A., Nekrasov E.A., Khasanov A.A., Koromyslov A.V. Development and preclinical research of a product «Fit Tonus» for correction of a psychophysiological state and neuromuscular transfer at highly skilled athletes / *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika = Sports medicine: science and practice.* 2019;9(1):5–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2019.1.55>

4. Tokaev E.S., Kinzirsky A. S., Nekrasov E.A., Khasanov A.A., Krasnova I.S. Preclinical researches of the medicine “Antistress” for increase in antidisturbing action. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika = Sports medicine: science and practice.* 2014;(2):56–62 (In Russ.).

5. Thierry B., Steru L., Chermat R., Simon P. Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression. *Behav. Neural. Biol.* 1984;41(2):180–189. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(84\)90555-7](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(84)90555-7)

6. Lalle's J.-P., Lacan D., David J.-C. A melon pulp concentrate rich in superoxide dismutase reduces stress proteins along the gastrointestinal tract of pigs. *Nutrition.* 2011;27(3):358–363. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.02.005>

7. Tan A., Rajadas J., Seifalian A.M. Biochemical engineering nerve conduits using peptide amphiphiles. *J. Control. Release.* 2012;163(3):342–352. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.08.009>

8. Belluco S., Losasso C., Maggioletti M., Alonzi C.C., Paoletti M.G., Ricci A. Edible Insects in a Food Safety and Nutritional Perspective: A Critical Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2013;12(3):296–313. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12014>

Информация об авторах:

Токаев Энвер Саидович, д.т.н., профессор, генеральный директор ООО «АКАДЕМИЯ-Т», 109316, Россия, Москва, Волгоградский проспект, 42, к. 13, офис 111. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-5621>

Пушкина Татьяна Анатольевна, к.б.н., начальник управления спортивной медицины и цифровизации ФМБА России, 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2910-3137>

Некрасов Евгений Александрович, к.т.н., заместитель генерального директора ООО «АКАДЕМИЯ-Т», 109316, Россия, Москва, Волгоградский проспект, 42, к. 13, офис 111. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4071-5089>

Краснова Ирина Станиславовна, к.т.н., старший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6658-0373>

Хасанов Адам Алиевич*, к.т.н., научный сотрудник ООО «АКАДЕМИЯ-Т», 109316, Россия, Москва, Волгоградский проспект, 42, к. 13, офис 111. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0953-0334> (+7 (926) 2644825; hasanov@ac-t.ru)

Information about the authors:

Enver S. Tokaev, D.Sc. (Technics), Prof., CEO of the «ACADEMY-T» L.L.C, 111 office, 42 building, Volgogradskiy avenue, Moscow, 109316, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-5621>

Tatiana A. Pushkina, Ph.D. (Biology), Head of the department of sports medicine and digitalization of the FMBA of Russia, 5 building, Bolshaya Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2910-3137>

Evgeny A. Nekrasov, Ph.D. (Technics), Deputy Director General of the «ACADEMY-T» L.L.C., 111 office, 42 building, Volgogradskiy avenue, Moscow, 109316, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4071-5089>

Irina S. Krasnova, Ph.D. (Technics), Senior researcher of the Moscow State University of Food Production, 11 building, Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6658-0373>

Adam A. Khasanov*, Ph.D. (Technics), researcher of the «ACADEMY-T» L.L.C., 111 office, 42 building, Volgogradskiy avenue, Moscow, 109316, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0953-0334> (+7 (926) 2644825; hasanov@ac-t.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.6>

УДК: 613.287

Тип статьи: Обзор литературы / Articles review



Специализированные пищевые продукты для питания спортсменов на основе белков молочной сыворотки

И.В. Кобелькова^{1,2}, М.М. Коростелева^{1,3}, М.С. Кобелькова⁴*

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Известно, что сбалансированный рацион питания и прием специализированных пищевых продуктов, сочетающих различные виды белков, играют ключевую роль в расширении адаптационного потенциала спортсменов и влияют на эффективность тренировочного процесса. В последние десятилетия реализуются различные медико-биологические и технологические стратегии в разработке специализированных пищевых продуктов (СПП), в том числе для питания спортсменов. Важное место среди функциональных ингредиентов СПП занимают белки молока и молочной сыворотки. Несмотря на то что среднестатистическое потребление белка в структуре рациона в Российской Федерации в течение последних нескольких лет находится на удовлетворительном уровне (в 2019 г. — 80,4 г/сут., в 2020 г. — 81,4 г/сут.), для спортсменов с высокой массой тела и крайне высокими энергозатратами (4000 ккал/сут. и выше) эти величины будут недостаточными. В связи с этим особое внимание при разработке СПП должно быть уделено различным белковым фракциям на уровне потребления не менее 1,2 г/кг массы тела спортсмена ежедневно для обеспечения пластических и иных функций в организме, физической работоспособности и выносливости.

Ключевые слова: специализированные пищевые продукты для питания спортсменов, выносливость, скоростно-силовые показатели, состав тела, молочный белок

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кобелькова И.В., Коростелева М.М., Кобелькова М.С. Специализированные пищевые продукты для питания спортсменов на основе белков молочной сыворотки. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):49–56. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.6>

Поступила в редакцию: 17.10.2021

Принята к публикации: 01.12.2021

Online first: 12.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

* Автор, ответственный за переписку

Specialized food products for the nutrition of athletes based on whey proteins

Irina V. Kobelkova^{1,2}, Margarita M. Korosteleva^{1,3}, Maria S. Kobelkova⁴*

¹ Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁴ Polyclinic No. 2 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT

It is known that a balanced diet and the intake of specialized foods that combine various types of proteins play a key role in expanding the adaptive potential of athletes and affect the effectiveness of the training process. In recent decades, various biomedical and technological strategies have been

implemented in the development of specialized food products, including those for the nutrition of athletes. Proteins of milk and whey occupy an important place among the functional ingredients. Despite the fact that the average per capita consumption of protein in the structure of the diet in the Russian Federation over the past few years has been at a satisfactory level (in 2019 — 80.4 g/day, in 2020 — 81.4 g/day), for athletes with high body weight and extremely high energy consumption (4000 kcal/day and above), these values will be insufficient. In connection with this, special attention should be paid to various protein fractions in the development of SPP at a consumption level of at least 1.2 g/kg of the athlete's body weight daily to ensure plastic and other functions in the body, physical performance and endurance.

Keywords: specialized food products for the nutrition of athletes, endurance, speed-strength indicators, body composition, milk protein

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kobelkova I.V., Korosteleva M.M., Kobelkova M.S. Specialized food products for the nutrition of athletes based on whey proteins. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):49–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.6>

Received: 17 October 2021

Accepted: 1 December 2021

Online first: 12 December 2021

Published: 30 December 2021

* Corresponding author

Постоянный рост населения и возникшая в связи с этим потребность в поиске альтернативных и экономически выгодных источников животного белка — два фактора, которые в настоящее время являются движущей силой развития инновационных технологий в молочной промышленности [1]. Так, ООН прогнозирует прирост населения почти к 2050 г. на 50 % до 9,5 млрд. Такие факторы, как урбанизация, ухудшение экологии ведут к изменениям в моделях потребления, затрагивая как количественный, так и качественный состав рациона питания. Согласно опросам общественного мнения, более трети людей в возрасте 18–34 лет в Северной Америке утверждают, что стараются потреблять как можно больше белка. В настоящее время основным его источником в мире является белок растительного происхождения (57 %), а остальную часть составляют мясо (18 %), молочные продукты (10%), рыба и морепродукты (6 %) и другие продукты животного происхождения (9 %) [2, 3].

Несмотря на удовлетворительный уровень среднедушевого потребления белка в структуре рациона в Российской Федерации в течение последних нескольких лет (в 2019 г. — 80,4 г/сут., в 2020 г. — 81,4 г/сут.) [4], для спортсменов с высокой массой тела и крайне высокими энерготратами (4000 ккал/сут. и выше) эти величины будут недостаточными.

В соответствии с ГОСТ 34006–2016 «Производство пищевая специализированная. Производство пищевая для питания спортсменов. Термины и определения» к высокобелковым продуктам для питания спортсменов относят продукты, состоящие из компонентов животного и/или растительного происхождения с содержанием белка не менее 20 % от энергетической ценности, предназначенные для питания спортсменов с целью контроля мышечной и жировой массы тела, а также для повышения скоростно-силовых показателей. К белковым компонентам в СПП для питания спортсменов относят белки животного и/или растительного происхождения или продукты их частичного гидролиза (пептоны, пептиды) с массовой долей белка не менее 75 %, вносимые

в специализированные пищевые продукты в требуемых количествах как отдельно (монокомпонентные), так и в различных комбинациях (поликомпонентные) в зависимости от назначения продукта.

1. Продукты частичного гидролиза белков, получаемые путем ферментативного или кислотного гидролиза, используются в качестве монокомпонентного продукта или компонента продукта спортивного питания.

2. Изоляты белков: максимально очищенные фракции белков животного происхождения с массовой долей белка не менее 85 % и для изолированного соевого белка — с массовой долей белка не менее 90 %.

3. Концентраты белков: высококонцентрированные очищенные фракции белков молочной сыворотки с массовой долей белка не менее 75 % или белков молока с массовой долей белка не менее 85 %.

Еще одним компонентом СПП, служащим источником структурных элементов белка, являются кристаллические аминокислоты, легкодоступные для участия в метаболических процессах организма. Наиболее распространенными из них для введения в СПП являются три незаменимые аминокислоты с разветвленными боковыми цепями (ВСАА) — валин, лейцин, изолейцин.

При оценке пищевой и биологической ценности СПП, содержащих аминокислоты, следует ориентироваться на адекватный и верхний допустимый уровни потребления этих нутриентов, изложенные в Приложении 5 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утвержденных Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299 (Табл. 1.) [5].

Адекватный уровень потребления — уровень суточного потребления пищевых и биологически активных веществ, установленный на основании расчетных или экспериментально определенных величин, или оценок потребления пищевых и биологически активных веществ группой/группами практически здоровых людей (с использованием эпидемиологических методов), для которых данное потребление (с учетом показателей

Таблица 1

Величины суточного потребления пищевых и биологически активных веществ для взрослых в составе специализированных пищевых продуктов (СПП) и БАД к пище (энергетическая ценность 10000 кДж или 2300 ккал) (выдержка из Приложения 5)

Table 1

Values of daily consumption of food and biologically active substances for adults as part of specialized food products (SPP) and dietary supplements to food (energy value 10000 kJ or 2300 kcal) (extract from Appendix 5)

Пищевые и биологически активные компоненты пищи	Традиционные пищевые продукты и продовольственное сырье животного и растительного происхождения	Альтернативные источники идентичных традиционным источникам пищевых и биологически активных веществ	Адекватный уровень потребления (ед. измерения: мкг, мг, г, КОЕ/сутки)	Верхний допустимый уровень потребления (ед. измерения: мкг, мг, г, КОЕ/сутки)
Аминокислоты				
Аминокислоты	Белки животного и растительного происхождения	Нетрадиционное сырье животного, растительного, биотехнологического, происхождения, полученное путем химического синтеза		
Незаменимые	-»-	-»-		
Валин	-»-	-»-	2,5 г	3,9 г
Изолейцин	-»-	-»-	2,0 г	3,1 г
Лейцин	-»-	-»-	4,6 г	7,3 г
Лизин	-»-	-»-	4,1 г	6,4 г
Метионин+цистин	-»-	-»-	1,8 г	2,8 г
Треонин	-»-	-»-	2,4 г	3,7 г
Триптофан	-»-	-»-	0,8 г	1,2 г
Фенилаланин + тирозин	-»-	-»-	4,4 г	6,9 г
Заменимые				
Аланин	-»-	-»-	6,6 г	10,6 г
Аргинин	-»-	-»-	6,1 г	9,8 г
Аспарагиновая кислота	-»-	-»-	12,2 г	19,5 г
Гистидин	-»-	-»-	2,1 г	3,4 г
Глицин	-»-	-»-	3,5 г	5,6 г
Глутаминовая кислота	-»-	-»-	13,6 г	21,8 г
Глутамин	-»-	-»-	0,5 г	1,0 г (в СПП для спортсменов — 5 г)
Серин	-»-	-»-	8,3 г	13,3 г
Таурин	-»-	-»-	400 мг	1,2 г
Орнитин	-»-	-»-	200 мг	800 мг
Пролин	-»-	-»-	4,5 г	7,2 г

состояния здоровья) считается адекватным (используется в тех случаях, когда рекомендуемая величина (норма) потребления пищевых и биологически активных веществ не может быть определена).

Верхний допустимый уровень потребления — наибольший уровень суточного потребления пищевых и биологически активных веществ, который не представляет опасности развития неблагоприятных воздействий на показатели состояния здоровья практически у всех лиц (конкретной) из общей популяции. По мере

увеличения потребления сверх этих величин потенциальный риск неблагоприятных воздействий возрастает.

Отдельные пищевые вещества, в данном случае это аминокислота глутамин, имеют более высокие значения верхнего допустимого уровня потребления именно для спортсменов.

Ингредиенты на основе молочных продуктов для производства специализированных пищевых продуктов доминируют на мировом рынке. Они обладают рядом функциональных и технологических свойств,

что на фоне доказанного положительного влияния на состояние здоровья делает их конкурентоспособным компонентом для СПП [6]. Роль адекватного потребления молочных белков в развитии выносливости спортсменов широко исследована. Прием молока после физических упражнений ускоряет восстановление, увеличивает скорость заполнения депо гликогена, улучшает водно-солевой обмен. Кроме того, молочный белок имеет высокую оценку по шкале аминокислотного коэффициента усвояемости белков (PDCAAS) [6, 7].

Для увеличения содержания белка в молоке используют методы генетической селекции в сочетании с определенными режимами кормления животных. Например, в Ирландии содержание белка в молоке на фоне внедрения этих технологий в практику агропромышленного комплекса увеличилось в среднем с 3,2 до 3,5 % и более с 1996 по 2015 год [1].

Наиболее часто в качестве дополнительных источников молочных белков для обогащения традиционных продуктов используют следующие категории:

- молочный белок: концентрат молочного белка; изолят; гидролизат;
- на основе казеина: казеинаты из кислоты или сычужного фермента (в виде солей натрия или кальция) и мицеллярный казеин;
- на основе сыворотки: сухая и деминерализованная сухая сыворотка; концентраты, изоляты и гидролизаты сывороточного белка.

Известно, что α -лактальбумин составляет от 15 до 20 % от общего количества белка в концентратах и изолятах сывороточного белка [7, 8]. На рынке он представлен в виде обогащенных α -лактальбумином концентратов сывороточного белка (КСБ), полученных методами фильтрации, при этом α -лактальбумин составляет примерно 45 % от общего количества белка. Продукты на основе α -лактальбумина обладают высокой биологической ценностью, благоприятным органолептическим профилем, высокой растворимостью в воде в широком диапазоне pH (2,0–9,0) и термостойкостью. Эти характеристики позволяют использовать α -лактальбумин в различных видах СПП, для которых необходимо высокое содержание высококачественного белка, включая также специализированные лечебные продукты. В настоящее время большинство исследований сосредоточено на изучении эффективности α -лактальбумина как источника триптофана — предшественника серотонина и мелатонина для коррекции суточных ритмов сна и бодрствования. Показано, что специализированные продукты с лактоферрином модулируют микробиом кишечника, снижают вероятность развития жировой дистрофии печени и улучшают толерантность к глюкозе у мышей [8, 9]. В другом исследовании было установлено, что у лиц с избыточной массой тела прием лактоферрина в течение 8 недель снижает уровень висцерального ожирения. Это может быть связано с увеличением концентраций

циркулирующих гормонов насыщения, включая глюкагоноподобный пептид-1 и пептид YY [8–11].

В ряде работ, посвященных изучению гуморального иммунного ответа на введение инфекционных агентов, было показано, что сывороточные белки усиливают выработку антител в большей степени по сравнению с другими пищевыми белками. Ведение α -лактальбумина в рацион лабораторных животных приводило к увеличению концентрации глутатиона в печени, количества лейкоцитов ($CD4^+$) и лимфоцитов. Сходные результаты получены на фоне приема другой аминокислоты — цистеина в составе СПП на основе концентратов сывороточных белков. О клинической эффективности сывороточного белка свидетельствует его способность увеличивать концентрацию IGF-1, который является важным фактором, влияющим на рост скелетной мышечной массы. Кроме того, установлено, что комплекс коровьего α -лактальбумина и олеиновой кислоты, известный как BAMLET (bovine alpha-lactalbumin made lethal to tumor), обладает цитотоксическим действием в отношении раковых клеток [12, 13].

Коррекция рационов питания путем включения в них обогащенных витаминно-минеральными комплексами молочных напитков снижала частоту распространенности неадекватного пищевого статуса в условиях несбалансированного питания [14].

Изоляты сывороточного белка (ИСБ) также являются источником незаменимых аминокислот и широко используются в качестве функциональных ингредиентов для специализированных пищевых продуктов. В частности, сывороточные белки признаны одним из основных источников лейцина, играющего ведущую роль в стимуляции синтеза мышечного белка через анаболический сигнальный каскад комплекса рапамицина 1 (mTORC1). Кроме того, изоляты содержат высокий уровень других эссенциальных аминокислот, необходимых для поддержания оптимального анаболизма [15–17].

Производство белковых гидролизатов позволяет получить ряд биоактивных пептидов [17, 18]. В частности, девять пептидов с последовательностями FFG, FFFL, PFL, WWK, WCY, FPIL, CPA, FLLA, FEPL ингибируют *in vitro* ангиотензин I-превращающий фермент (АПФ-I) аналогично антигипертензивным лекарственным средствам, таким как Каптоприл, Сампатрилат, Лизиноприл и Эналаприл. Считается, что пептиды пищевого происхождения более безопасны к применению, чем фармацевтические препараты, из-за отсутствия побочных эффектов [20].

Частично гидролизованное молоко, обогащенное сывороточными белками, предложено в качестве альтернативы нативным молочным белкам при клинических состояниях, сопровождающихся нарушениями функций желудочно-кишечного тракта и повышенной сенсibilизацией [21–23]. У спортсменов использование гидролизатов в качестве функциональных ингредиентов в специализированных продуктах может ускорять их

переваривание и всасывание и быстрее оказывать положительное влияние не только на синтез мышечного белка, но и на показатели иммунного статуса, ферментативную активность, адаптационный потенциал в целом. Это необходимо для повышения выносливости во время физических нагрузок, а также особенно важно на дистанции ультрамарафона и во время посттренировочного восстановления.

Все большую популярность на мировом рынке приобретают относительно новые белковые ингредиенты, полученные путем микрофльтрации молока при производстве мицеллярного казеинового белка и нативной сыворотки, а также отдельные фракции молока: α -лактальбумин, β -лактоглобулин, иммуноглобулины, лактоферрин, лактопероксидаза и гликомакропептид.

Рынок греческого йогурта в США расширился из-за роста потребительского спроса на высокобелковые продукты. В США под брендом fairlife® производят молоко, прошедшее ультрафльтрацию для увеличения содержания белка на 50 % по сравнению с традиционным [24].

Тенденции последних десятилетий в развитии молочного животноводства связаны с падением производства сырого молока. В условиях его дефицита и проводимой государством природоохранной политики большое значение имеет рациональное и комплексное использование сырья, в том числе за счет переработки вторичных ресурсов, основным из которых является молочная сыворотка [24, 25, 26].

Согласно отчету Международной молочной федерации, в России почти половина сыворотки не используется, является отходами производства и при неправильной утилизации ухудшает экологическую ситуацию. В молочной сыворотке содержится около 50 % сухих веществ, отказ от ее использования (дальнейшей переработки) эквивалентен потере 1,5 млн тонн молока. В то же время подавляющая часть продуктов переработки молочной сыворотки (сывороточные концентраты с высоким содержанием белка, деминерализованная молочная сыворотка) показывает высокие (10–14 % годовых) темпы роста производства за последние пять лет. По некоторым прогнозам, ожидается увеличение производства таких сывороточных ингредиентов, как деминерализованная сыворотка, изоляты сывороточных белков, КСБ 80, сухой пермеат и лактоза, являющихся наиболее перспективными компонентами СПП для спортсменов различной специализации [25, 26].

Интересно отметить, что КСБ 80 и ИСБ составляют менее 7 % от общего объема производства, но более 30 % мировой рыночной стоимости. При этом рост производства ингредиентов распределяется неравномерно по регионам. Так, согласно данным 3A Business Consulting, большая часть сухой молочной сыворотки производится на территории стран Европейского союза (ЕС) и набирает темпы роста в Восточной Европе (регион Россия — Беларусь — Украина), Средней Азии, Африке и Латинской Америке, в то время как в Северной Америке

производство сухой сыворотки остается на прежнем уровне. Рост производства сухой деминерализованной сыворотки в мировом масштабе был значительным — в среднем на 10 % в год, и ожидается дальнейшее увеличение объемов производства. Лидеры по производству деминерализованной сыворотки — также страны ЕС, при этом и Латинская Америка выходит на международную арену поставок. Финская компания Valio объявила об инвестировании 70 млн евро в расширение производства сухой сыворотки для удовлетворения спроса на детское питание на китайском рынке. В регионе Россия — Беларусь — Украина среднегодовой рост производства за последние пять лет составил 50 %. Здесь преобладает деминерализованная сыворотка, производимая методом нанофльтрации в основном для внутреннего потребления. Лидерами по производству КСБ являются Северная Америка и страны ЕС, однако производство рассматриваемых ингредиентов за последние пять лет остается стабильным и не показывает значительного роста. Исключение составляют высокобелковые продукты КСБ 80 и ИСБ, среднегодовой рост производства которых составил 11–14 % [24, 25, 26].

Задачи, стоящие перед производственным комплексом Российской Федерации в плане импортозамещения, обуславливают существенное увеличение объемов переработки отечественной молочной сыворотки. Согласно оценке экспертов ЗАО «Агриконсалт», предприятиями России ежегодно производится порядка 5000 тыс. т натуральной сыворотки, однако в промышленную переработку поступает не более 25 %. При этом Россия — основной импортер сухих сывороточных ингредиентов в Восточной Европе. Производство таких продуктов, как КСБ и лактоза, на территории России практически полностью отсутствует, хотя можно ожидать роста объемов их производства с учетом увеличивающегося спроса, а также большого сырьевого потенциала нашей страны, тенденции к модернизации, внедрению нового оборудования и технологий на отечественных предприятиях. По данным компании Innova Market Insights, около 3 % новинок среди продуктов питания и напитков, запущенных на мировом рынке, позиционировались как обогащенные белком или высокобелковые продукты. В сегменте молочных продуктов доля таких новинок превысила 7 % [24–26].

Таким образом, глобальный рынок сывороточного белка показывает более высокие темпы роста, чем рынок традиционных пищевых продуктов и ингредиентов в целом. Многие отрасли промышленности в поисках качественных, альтернативных и экономически выгодных источников сырья приходят к выводу о целесообразности использования в производстве фракций сывороточных белков в качестве функциональных ингредиентов СПП для питания спортсменов. Научно обоснованный подход, в том числе медико-биологическое обоснование при разработке рецептур инновационных специализированных пищевых продуктов, обогащенных

дополнительными источниками белка, должен выступать ведущим фактором для эффективного использования сырьевой, технической базы и интеллектуального потенциала нашей страны. Ежедневное поступление полноценного сбалансированного

Вклад авторов:

Кобелькова Ирина Витальевна — редактирование, утверждение финальной версии статьи.

Коростелева Маргарита Михайловна — написание текста статьи.

Кобелькова Мария Сергеевна — написание текста статьи.

Список литературы

- Hernández-Castellano L.E., Nally J.E., Lindahl J., Wapapat M., Alhidary I.A., Fangueiro D., et al. Dairy science and health in the tropics: challenges and opportunities for the next decades. *Trop. Anim. Health Prod.* 2019;51(5):1009–1017. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01866-6>
- Hayes M. Food Proteins and Bioactive Peptides: New and Novel Sources, Characterisation Strategies and Applications. *Foods.* 2018;7(3):38. <https://doi.org/10.3390/foods7030038>
- United Nations. Revision of World Population Prospects 2019 [Internet]. Available at: <https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/keyfindingswpp2015.pdf>
- Федеральная служба государственной статистики. Потребление продуктов питания в домашних хозяйствах в 2020 году по итогам Выборочного обследования бюджетов домашних хозяйств [Интернет]. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Potreb_prod_pitan-2020.pdf
- Евразийская экономическая комиссия. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) от 28 мая 2010. Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/depsanmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx
- Коростелева М.М., Агаркова Е.Ю. Принципы обогащения пищевых продуктов функциональными ингредиентами. *Молочная промышленность.* 2020;(11):6–8. <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2020-11-6-8>
- Кобелькова И.В., Коростелева М.М. Особенности обогащения пробиотиками специализированных пищевых продуктов для питания спортсменов. В: *Актуальные направления научных исследований: технологии, качество и безопасность: сборник материалов II Национальной (Всероссийской) конференции ученых в рамках III международного симпозиума «Инновации в пищевой биотехнологии».* Кемерово; 2021. с. 108–110.
- Mathai J.K., Liu Y., Stein H.H. Values for digestible indispensable amino acid scores (DIAAS) for some dairy and plant proteins may better describe protein quality than values calculated using the concept for protein digestibility-corrected amino acid scores (PDCAAS). *Br. J. Nutr.* 2017;117(4):490–499. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000125>
- Layman D.K., Lönnnerdal B., Fernstrom J.D. Applications for α -lactalbumin in human nutrition. *Nutr. Rev.* 2018;76(6):444–460. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy004>
- Oikawa S.Y., Macinnis M.J., Tripp T.R. et al. Lactalbumin, Not Collagen, Augments Muscle Protein Synthesis with Aerobic

по содержанию эссенциальных аминокислот белка — залог обеспечения эффективности посттренировочного восстановления и поддержания анаболизма мышечной ткани, обеспечивающих плодотворность тренировочного процесса и высокую результативность спортсменов.

Authors' contributions:

Irina V. Kobelkova — editing, approval of the final version of the article.

Margarita M. Korosteleva — writing the text of the article.

Maria S. Kobelkova — writing the text of the article.

References

- Hernández-Castellano L.E., Nally J.E., Lindahl J., Wapapat M., Alhidary I.A., Fangueiro D., et al. Dairy science and health in the tropics: challenges and opportunities for the next decades. *Trop. Anim. Health Prod.* 2019;51(5):1009–1017. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01866-6>
- Hayes M. Food Proteins and Bioactive Peptides: New and Novel Sources, Characterisation Strategies and Applications. *Foods.* 2018;7(3):38. <https://doi.org/10.3390/foods7030038>
- United Nations. Revision of World Population Prospects 2019 [Internet]. Available at: <https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/keyfindingswpp2015.pdf>
- Federal State Statistics Service. Food consumption in households in 2020 based on the results of a sample survey of household budgets [Internet]. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Potreb_prod_pitan-2020.pdf (In Russ.).
- Eurasian Economic Commission Unified sanitary and epidemiological and hygienic requirements for products (goods) subject to sanitary and epidemiological surveillance (control) dated May 28, 2010 [Internet]. Available at: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/depsanmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx (In Russ.).
- Korosteleva M.M., Agarkova E.Yu. Principles of food fortification with functional ingredients. *Molochnaya promyshlennost' = Dairy industry.* 2020;(11):6–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2020-11-6-8>
- Kobelkova I.V., Korosteleva M.M. Features of the enrichment of specialized food products with probiotics for the nutrition of athletes. In: *Actual directions of scientific research: technology, quality and safety. collection of materials of the II National (All-Russian) conference of scientists in the framework of the III international symposium “Innovations in food biotechnology”.* Kemerovo; 2021. p. 108–110 (In Russ.).
- Mathai J.K., Liu Y., Stein H.H. Values for digestible indispensable amino acid scores (DIAAS) for some dairy and plant proteins may better describe protein quality than values calculated using the concept for protein digestibility-corrected amino acid scores (PDCAAS). *Br. J. Nutr.* 2017;117(4):490–499. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000125>
- Layman D.K., Lönnnerdal B., Fernstrom J.D. Applications for α -lactalbumin in human nutrition. *Nutr. Rev.* 2018;76(6):444–460. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy004>
- Oikawa S.Y., Macinnis M.J., Tripp T.R. et al. Lactalbumin, Not Collagen, Augments Muscle Protein Synthesis with Aerobic Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020;52(6):1394–1403. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002253>

Exercise. Med. Sci. Sports Exerc. 2020;52(6):1394–1403. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002253>

11. Erratum in: Med. Sci. Sports Exerc. 2021;53(1):247.
12. **Qin L., Sun F.H., Huang Y., Sheridan S., Sit C.H., Wong S.H.** Effect of pre-exercise ingestion of α -lactalbumin on subsequent endurance exercise performance and mood states. Br. J. Nutr. 2019;121(1):22–29. <https://doi.org/10.1017/S000711451800274X>
13. **Sumi K., Ashida K., Nakazato K.** Resistance exercise with anti-inflammatory foods attenuates skeletal muscle atrophy induced by chronic inflammation. J. Appl. Physiol (1985). 2020;128(1):197–211. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00585.2019>
14. **Delgado Y., Morales-Cruz M., Figueroa C. M., Hernández-Román J., Hernández G., Griebenow K.** The cytotoxicity of BAMLET complexes is due to oleic acid and independent of the α -lactalbumin component. FEBS Open Bio. 2015;5:397–404. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2015.04.010>
15. **Rammer P., Groth-Pedersen L., Kirkegaard T., Daugaard M., Rytter A., Szyniarowski P., et al.** BAMLET activates a lysosomal cell death program in cancer cells. Mol. Cancer Ther. 2010;9(1):24–32. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0559>
16. **Gade J., Beck A.M., Bitz C., Christensen B., Klausen T.W., Vinther A., Astrup A.** Protein-enriched, milk-based supplement to counteract sarcopenia in acutely ill geriatric patients offered resistance exercise training during and after hospitalisation: study protocol for a randomised, double-blind, multicentre trial. BMJ Open. 2018;8:e019210. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019210>
17. **Naclerio F., Larumbe-Zabala E.** Effects of whey protein alone or as part of a multi-ingredient formulation on strength, fat-free mass, or lean body mass in resistance-trained individuals: A meta-analysis. Sports Med. 2016;46(1):125–137. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0403-y>
18. **West D.W.D., Abou Sawan S., Mazzulla M., Williamson E., Moore D.R.** Whey Protein Supplementation Enhances Whole Body Protein Metabolism and Performance Recovery after Resistance Exercise: A Double-Blind Crossover Study. Nutrients. 2017;9(7):735. <https://doi.org/10.3390/nu9070735>
19. **Morton R.W., Murphy K.T., McKellar S.R., Schoenfeld B.J., Henselmans M., Helms E., et al.** A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. Br. J. Sports Med. 2018;52(6):376–384. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097608>
20. **Jakubczyk A., Karaś M., Rybczyńska-Tkaczyk K., Zielińska E., Zieliński D.** Current Trends of Bioactive Peptides—New Sources and Therapeutic Effect. Foods. 2020;9(7):846. <https://doi.org/10.3390/foods9070846>
21. **Lau J.L., Dunn M.K.** Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. Bioorg. Med. Chem. 2018;26(10):2700–2707. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.06.052>
22. **Chamata Y., Watson K.A., Jauregi P.** Whey-Derived Peptides Interactions with ACE by Molecular Docking as a Potential Predictive Tool of Natural ACE Inhibitors. Int. J. Mol. Sci. 2020;21(3):864. <https://doi.org/10.3390/ijms21030864>
23. **Abd El-Salam M.H., El-Shibiny S.** Preparation, properties, and uses of enzymatic milk protein hydrolysates. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2017;57(6):1119–1132. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.899200>
24. **Carrillo W., Monteiro K.M., Martínez-Maqueda D., Ramos M., Recio I., Ernesto de Carvalho J.** Antiulcerative Activity of Milk Proteins Hydrolysates. J. Med. Food. 2018;21(4):408–415. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0087>
11. Erratum in: Med. Sci. Sports Exerc. 2021;53(1):247.
12. **Qin L., Sun F.H., Huang Y., Sheridan S., Sit C.H., Wong S.H.** Effect of pre-exercise ingestion of α -lactalbumin on subsequent endurance exercise performance and mood states. Br. J. Nutr. 2019;121(1):22–29. <https://doi.org/10.1017/S000711451800274X>
13. **Sumi K., Ashida K., Nakazato K.** Resistance exercise with anti-inflammatory foods attenuates skeletal muscle atrophy induced by chronic inflammation. J. Appl. Physiol (1985). 2020;128(1):197–211. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00585.2019>
14. **Delgado Y., Morales-Cruz M., Figueroa C. M., Hernández-Román J., Hernández G., Griebenow K.** The cytotoxicity of BAMLET complexes is due to oleic acid and independent of the α -lactalbumin component. FEBS Open Bio. 2015;5:397–404. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2015.04.010>
15. **Rammer P., Groth-Pedersen L., Kirkegaard T., Daugaard M., Rytter A., Szyniarowski P., et al.** BAMLET activates a lysosomal cell death program in cancer cells. Mol. Cancer Ther. 2010;9(1):24–32. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0559>
16. **Gade J., Beck A.M., Bitz C., Christensen B., Klausen T.W., Vinther A., Astrup A.** Protein-enriched, milk-based supplement to counteract sarcopenia in acutely ill geriatric patients offered resistance exercise training during and after hospitalisation: study protocol for a randomised, double-blind, multicentre trial. BMJ Open. 2018;8:e019210. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019210>
17. **Naclerio F., Larumbe-Zabala E.** Effects of whey protein alone or as part of a multi-ingredient formulation on strength, fat-free mass, or lean body mass in resistance-trained individuals: A meta-analysis. Sports Med. 2016;46(1):125–137. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0403-y>
18. **West D.W.D., Abou Sawan S., Mazzulla M., Williamson E., Moore D.R.** Whey Protein Supplementation Enhances Whole Body Protein Metabolism and Performance Recovery after Resistance Exercise: A Double-Blind Crossover Study. Nutrients. 2017;9(7):735. <https://doi.org/10.3390/nu9070735>
19. **Morton R.W., Murphy K.T., McKellar S.R., Schoenfeld B.J., Henselmans M., Helms E., et al.** A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. Br. J. Sports Med. 2018;52(6):376–384. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097608>
20. **Jakubczyk A., Karaś M., Rybczyńska-Tkaczyk K., Zielińska E., Zieliński D.** Current Trends of Bioactive Peptides—New Sources and Therapeutic Effect. Foods. 2020;9(7):846. <https://doi.org/10.3390/foods9070846>
21. **Lau J.L., Dunn M.K.** Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. Bioorg. Med. Chem. 2018;26(10):2700–2707. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.06.052>
22. **Chamata Y., Watson K.A., Jauregi P.** Whey-Derived Peptides Interactions with ACE by Molecular Docking as a Potential Predictive Tool of Natural ACE Inhibitors. Int. J. Mol. Sci. 2020;21(3):864. <https://doi.org/10.3390/ijms21030864>
23. **Abd El-Salam M.H., El-Shibiny S.** Preparation, properties, and uses of enzymatic milk protein hydrolysates. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2017;57(6):1119–1132. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.899200>
24. **Carrillo W., Monteiro K.M., Martínez-Maqueda D., Ramos M., Recio I., Ernesto de Carvalho J.** Antiulcerative Activity of Milk Proteins Hydrolysates. J. Med. Food. 2018;21(4):408–415. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0087>

25. **Ребезов М.Б.** Вторичное сырье молочной отрасли: современное состояние и перспективы использования. АПК России. 2016;75(1):150–155.

26. **Рязанцева К.А., Коростелева М.М.** Рынок функциональных продуктов, обогащенных сывороточными ингредиентами. Молочная промышленность. 2021;(1):30–33. <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2021-01-30-32>

27. **Володин Д.Н., Золоторева М.С., Топалов В.К.** Сывороточные ингредиенты: анализ рынка и перспективы производства. Молочная промышленность. 2015;(3):60–62.

25. **Rebezov M.B.** Secondary raw materials of the dairy industry: current state and prospects of use. APK Rossii = Agro-industrial complex of Russia. 2016;75(1):150–155 (In Russ.).

26. **Ryazantseva K.A., Korosteleva M.M.** The market for functional products enriched with whey ingredients. Molochnaya promyshlennost' = Dairy industry. 2021;(1):30–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2021-01-30-32>

27. **Volodin D.N., Zolotoreva M.S., Topalov V.K.** Whey ingredients: market analysis and production prospects. Molochnaya promyshlennost' = Dairy industry. 2015;(3):60–62 (In Russ.).

Информация об авторах:

Кобелькова Ирина Витальевна, к.м.н., в.н.с. лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», 109240, Россия, Москва, Устьинский пр., 2/14; доцент Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Москва, Волоколамское ш., 91. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-5147> (irinavit66@mail.ru)

Коростелева Маргарита Михайловна*, к.м.н., в.н.с. лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», 109240, Россия, Москва, Устьинский пр., 2/14; доцент кафедры управления сестринской деятельностью ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-648X> (korostel@bk.ru)

Кобелькова Мария Сергеевна, врач ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента Российской Федерации, 119146, Россия, Москва, 2-я Фрунзенская улица, д. 4 стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6742-8528> (kobelkovams@gmail.com)

Information about the authors:

Irina V. Kobelkova, MD, PhD, Senior Researcher of Sports Anthropology and Nutrition Laboratory of the Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, 2/14, Ustyinsky side str., Moscow, 109240; Associate Professor of Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, 91, Volokolamskoye road, Moscow, 125371, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-5147> (irinavit66@mail.ru)

Margarita M. Korosteleva*, PhD, interim Senior Researcher of Sports Anthropology and Nutrition Laboratory of the Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, 2/14, Ustyinsky side str., Moscow, 109240, Russia; Associate Professor of Department of Nursing Management of the Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maclay str., Moscow, 117198, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-648X> (korostel@bk.ru)

Maria S. Kobelkova, doctor of the Polyclinic No. 2 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, 4 bldg. 1, 2nd Frunze str., Moscow, 119146, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6742-8528> (kobelkovams@gmail.com)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.8>

УДК: 613.292

Тип статьи: Оригинальное исследование / Original Article



О применении глутамин-содержащих продуктов специализированного питания в спорте

А.В. Сливин^{1*}, П.В. Ефимов², А.В. Зоренко¹, М.В. Купеев¹, Т.А. Яшин¹, М.Я. Ядгаров¹, С.А. Базанович¹,
Н.С. Филиппова¹, С.А. Парастаев^{1,2}

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Глутамин (ГЛН) и глутаминовая кислота (ГЛК) вовлечены во множество метаболических процессов — от синтеза нуклеотидов до проведения нервных импульсов; также ГЛН является энергетическим субстратом для ИКК, что делает его важным звеном в реализации иммунного ответа. В стрессовых ситуациях, к которым относится значительная физическая нагрузка, уровень ГЛН и ГЛК в плазме снижается в результате активного расхода аминокислоты во многих биохимических реакциях. Дефицит ГЛН может привести к ряду негативных проявлений у спортсменов и отрицательно сказаться на спортивной результативности. Изучение эффектов глутаминовой недостаточности и возможного восполнения дефицита потреблением экзогенных форм субстанции при применении глутамин-содержащих продуктов явилось целью данной работы; особое внимание было уделено исследованию транзиторного снижения иммунной функции как актуальному фактору, нарушающему режим спортивной подготовки.

Ключевые слова: глутамин, спортивное питание, глутаминовая недостаточность, спортивный иммунодефицит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сливин А.В., Ефимов П.В., Зоренко А.В., Купеев М.В., Яшин Т.А., Ядгаров М.Я., Базанович С.А., Филиппова Н.С., Парастаев С.А. О применении глутамин-содержащих продуктов специализированного питания в спорте. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):57–68. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.8>

Поступила в редакцию: 20.10.2021

Принята к публикации: 18.12.2021

Online first: 26.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

* Автор, ответственный за переписку

On the use of glutamine-containing specialty foods in sports

Anton V. Slivin^{2*}, Pavel V. Efimov², Alla V. Zorenko¹, Marat V. Kupeev¹, Timofey A. Yashin¹,
Mikhail Y. Yadgarov¹, Sergey A. Bazanovich¹, Natalia S. Philippova¹, Sergey A. Parastayev^{1,2}

¹ Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Glutamine (GLN) and glutamic acid (GLA) are involved in many metabolic processes, from nucleotide synthesis to nerve impulse conduction; GLN is also an energy substrate for immunocompetent cells, making it an important link in the immune response. In stressful situations, which include significant physical activity, plasma levels of GLN and GLA decrease as a result of the amino acid being actively consumed in many biochemical reactions. GLN deficiency can lead to a number of negative manifestations in athletes and adversely affect athletic performance. The purpose of this work was to study the effects of glutamine deficiency and the possible replenishment of the deficiency by the consumption of exogenous forms of the substance when using glutamine-containing products; special attention was paid to the study of transient decrease in immune function as a relevant factor that impairs the mode of sports training.

Keywords: glutamine, sports nutrition, glutamine deficiency, sports immunodeficiency

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Slivin A.V., Efimov P.V., Zorenko A.V., Kupeev M.V., Yashin T.A., Yadgarov M.Y., Bazanovich S.A., Philippova N.S., Parastayev S.A. On the use of glutamine-containing specialty foods in sports. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):57–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223–2524.2021.4.8>

Received: 20 October 2021

Accepted: 18 December 2021

Online first: 26 December 2021

Published: 30 December 2021

* Corresponding author

1. Введение

Глютамин (ГЛН) и глютаминовая кислота или глютамат (ГЛК) представляют собой две взаимопревращающиеся формы одной из 20 аминокислот, входящих в состав белковых молекул; обратимая трансформация ГЛК в ГЛН происходит путем прямого аминирования (под воздействием фермента глютаминсинтетазы) и дезаминирования (с участием дезаминазы). И глютаминовая кислота, и ее амин вовлечены во множество метаболических процессов, реализуемых в организме: синтез нуклеотидов, пролиферация клеток, регуляция продукции и распада белков, проведение нервных импульсов, участие в цикле Кребса через α -кетоглутарат, глюконеогенез и т. д. Также известно, что ГЛН является энергетическим субстратом для некоторых типов иммунокомпетентных клеток (ИКК), что делает его важным звеном в реализации иммунного ответа [1]. В стрессовых ситуациях, к которым относится значительная физическая нагрузка, уровень ГЛН и ГЛК в плазме снижается в результате активного расхода аминокислоты во многих биохимических реакциях [2, 3]. Дефицит ГЛН может привести к ряду негативных проявлений у спортсменов (усиление катаболических реакций, нарушение иммунного ответа и т. д.) и отрицательно сказаться на демонстрируемых атлетами результатах.

Однако взгляды исследователей на эффективность применения добавок, содержащих ГЛН, в контингенте элитных атлетов крайне неоднородны, что, возможно, связано с отсутствием единого мнения о минимально достаточной дозе препарата [4–8]; при этом высокие дозы ГЛН (20–30 г/сут) обычно переносятся спортсменами без каких-либо побочных эффектов [6]. Считается, что дозы до 0,65 г/кг не оказывают существенного влияния на уровень аммиака в моче [9].

Кроме того, полученные в предшествующих научных исследованиях лабораторные доказательства иммунокорректирующих воздействий субстанции недостаточно убедительны, и это несмотря на то, что в наиболее значимых согласительных заявлениях несомненным признано воздействие ГЛН на заболеваемость вирусными респираторными инфекциями [10].

Все это актуализирует проблематику формирования адекватной панели лабораторных тестов, позволяющих подтвердить иммунотропные влияния экзогенного ГЛН, определить его оптимальные дозы и установить наличие феномена дозозависимости. Решение подобных задач

обуславливает необходимость поиска новых подходов к организации клинических испытаний в спортивных контингентах, прежде всего в сфере оптимизации дизайна исследований.

Наиболее перспективные методические приемы были очерчены экспертным медицинским сообществом Международного олимпийского комитета (МОК) в официальном согласительном заявлении, посвященном применению пищевых (диетических) добавок элитными спортсменами [11]. Для соответствия требованиям доказательности медицинским комитетом МОК были сформулированы критерии, которым должны соответствовать исследования, ориентированные на оценку эффективности и безопасности применения БАД в спортивных контингентах:

1) адекватный размер выборки и сопоставимые характеристики ее представителей (прохождение атлетами сходных этапов подготовительного или соревновательного периода, близкий уровень их спортивной квалификации), что необходимо для обеспечения статистической значимости результатов и возможности их экстраполяции на спортсменов, демонстрирующих высокую спортивную результативность;

2) воспроизведение в максимально возможной степени условий (например, окружающей среды, организации питания и проведения соревнований), в которых реализуется конкурентная борьба;

3) стандартизация, насколько это возможно, переменных, потенциально влияющих на результаты (например, предсоревновательные упражнения и диета, условия окружающей среды, одобрение зрителей или отвлекающие факторы); это, в некоторой степени, противоречит содержанию п. 2 и ограничивает ситуации, в которых результаты исследования могут быть применены;

4) независимое подтверждение состава исследуемой добавки для обеспечения уверенности в чистоте продукта и для предотвращения непреднамеренных положительных результатов допинг-тестирования;

5) доказанность факта применения добавки атлетами и индуцированных ею биологических реакций (например, посредством изучения образцов мышечной ткани, крови, мочи или слюны);

6) использование оптимизированных протоколов применения добавок (например, конкретного продукта, дозы и времени приема), что, скорее всего, позволит документировать все возможные эффекты;

7) соответствие протокола оценки работоспособности поставленным задачам, его достаточная надежность для выявления небольших, но потенциально значимых изменений;

8) комплементарность интерпретации результатов ограничениям дизайна исследования, обсуждение изменений, которые могли бы быть значимыми для реального спорта [11].

Кроме того, исследования по наименее изученным и/или наиболее актуальным проблемам должны базироваться на:

- методологии измерения работоспособности в полевых или в близких к реальным условиям;
- изучении комбинированного применения добавок и их повторного использования, например в ходе многодневных состязаний или в случае повторяющихся с небольшими интервалами соревновательных сессий.

Сценарии, выходящие за рамки отраженных в периодической литературе исследований, либо проекты сугубо прикладной направленности могут быть реализованы в небольших выборках. Рекомендуемая методология для этих исследований включает предшествующую применению добавки оценку исходных параметров или чередующиеся серии потребления добавки и ее отсутствия [12].

Последний из перечисленных подходов крайне информативен, но в ходе предварительной работы над дизайном настоящего исследования был расценен как не подлежащий применению. Данная позиция имеет следующее обоснование: поскольку минимальная рекомендуемая продолжительность курсового использования ГЛН должна составлять не менее 2 недель, то в ходе испытаний практически неизбежной могла бы стать модификация насыщения и интенсивности микроциклов подготовительного периода, что сделало бы недостаточно корректными внутригрупповые сопоставления.

Наиболее значимые текущие рекомендации ведущих экспертов были учтены нами при формировании дизайна эксперимента.

2. Материалы и методы

В двухэтапном контролируемом исследовании приняло участие 20 спортсменов с равным представительством по полу — 10 мужчин и 10 женщин, выступающих в игровой дисциплине «Хоккей на траве»; спортивная квалификация — кандидаты в мастера спорта (КМС) и выше, средний возраст испытуемых — $22 \pm 2,65$ года. Все атлеты в момент начала исследования находились в подготовительном периоде спортивной подготовки (втягивающий мезоцикл).

В ходе первого этапа исследования спортсменов методом рандомизации распределили на три группы. Участникам групп I и II (по 7 человек в каждой) в первые две недели исследования в дополнение к обычному рациону были предложены глютамин-содержащие средства: представители первой выборки принимали продукт

лечебного питания (фармаконутриент) «Глутамин плюс» с абсолютным содержанием L-глутамина 9,2 г в одном саше, что составляло суточную дозу; атлетам, вошедшим во вторую выборку, была назначена биологически активная добавка (БАД), включенная в формуляр ФМБА России, — Nutrend Glutamine Compressed Caps с абсолютным содержанием L-глутамина 1,4 г в капсуле, по 6 капсул в сутки. Последующие две недели испытуемые из этих групп фармакологической поддержки не получали.

Участникам третьей группы (6 человек) в первые две недели исследования, т. е. на его первом этапе, была предложена микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) в капсулах по 500 мг, 6 капсул в сутки. Данная субстанция не всасывается в кишечнике и, соответственно, не оказывает прямого влияния на метаболические процессы, в том числе происходящие с участием ГЛН и ГЛК; это значит, что в контексте проведенного испытания МКЦ может рассматриваться как плацебо. Значения, зафиксированные на этом этапе, рассматривались как контрольные. В течение последующих двух недель испытуемые из данной выборки принимали «Глутамин плюс» в удвоенной суточной дозе — по 2 саше; данный фрагмент работы — это второй этап исследования, который был ориентирован на выявление дозозависимых эффектов.

Во время исследования всем участникам производилось взятие образцов биологического материала (крови) в трех временных точках — перед началом испытаний, через две и через четыре недели их проведения. Забор крови выполнялся утром, натощак. В крови определяли значение следующих биохимических показателей — общего содержания белка (ОБ), уровня соматотропного гормона (СТГ), активности γ -глутаминтрансферазы (ГГТ), уровней интерлейкина-8 (ИЛ-8), ГЛН, ГЛК и аргинина (АРГ), т. е. аминокислотного состава крови, оцениваемого спектрографическим способом.

Для оценки типа распределения количественных параметров использовали критерий Шапиро — Уилка с уровнем значимости 0,05; ни по одному из них не была констатирована нормальная кривая распределения, в связи с чем мы прибегли к применению непараметрических методов статистического анализа. Используемые в исследовании меры описательной статистики количественных характеристик приведены в форме медианы и квартилей, описание качественных признаков — в виде абсолютных и относительных частот, а также их доверительных интервалов. Для выяснения различий по исследуемым показателям внутри каждой из групп с учетом наличия трех точек анализа, т. е. трех зависимых групп, использовали критерий Фридмана, определяемый при применении рангового дисперсионного анализа — непараметрического варианта дисперсионного анализа (ANOVA) с повторными измерениями нескольких переменных с уровнем значимости 0,05. Для выявления значимых различий между исследуемыми группами как до, так и после воздействия использовали критерий

Краскела — Уоллиса с уровнем значимости 0,05, поскольку количество исследуемых независимых групп было больше двух. Для оценки различий между двумя конкретными группами проводили попарное сравнение с помощью непараметрического варианта критерия Ньюмена — Кейлса (при равном числе наблюдений в группах) и критерия Данна (при неодинаковом количестве наблюдений в группах).

3. Результаты

Внутригрупповой анализ

Основные результаты динамического лабораторного тестирования спортсменов, вошедших в группы I–III, сведены в таблицы 1–3. В первых двух из них отражены исключительно индуцированные различными формами экзогенного глутамина колебания; в третьей таблице представлены как последовательно оцениваемые спонтанные эффекты, развитие которых не связано с потреблением метаболически активных субстанций (т.е. глутамин-содержащих продуктов специализированного питания), так и обусловленные потреблением оптимальной, с точки зрения производителя фармаконутриента, удвоенной дозы.

По результатам проведенного внутригруппового анализа в группе I были выявлены статистически

значимые различия по содержанию ИЛ-8, ГЛН, ГЛК; в группе II констатированы статистически значимые различия по уровням общего белка, ИЛ-8, ГЛН, ГЛК и АРГ.

В группе III в первые две недели исследования (этап 1) были выявлены статистически значимые различия по концентрации ГЛК и АРГ, что с определенной долей приближения отражает именно спонтанную динамику показателей, т.к. применяемая в течение первых двух недель испытаний МКЦ метаболически не активна (в силу невозможности ее всасывания слизистой кишечника). В последующие две недели приема удвоенной дозы экзогенного ГЛН (этап 2) были отмечены статистически значимые изменения ОБ, ИЛ-8, ГЛК, АРГ, что высокой вероятностью характеризует, как уже было отмечено, метаболические эффекты, опосредуемые ГЛН.

Межгрупповой анализ

Уровень значимости межгрупповых сравнений приведен в таблице 4. Полученные результаты указывают на то, что до применения исследуемых субстанций величины отслеживаемых параметров в выборках существенно не различались, что подтверждает правомерность последующих сопоставлений.

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей группы I в первые 2 недели исследования

Table 1

Changes in laboratory parameters of group I in the first 2 weeks of the study

Показатели	Значение Ме [1Q; 3Q]		p-уровень
	1-й день	15-й день	
СТГ, нг/мл	0,14 [0,03; 3]	0,12 [0,04; 0,32]	0,102
ОБ, г/л	81 [77,5; 86,8]	75,1 [72,3; 82,3]	0,059
ГГТ, Ед/л	19 [18; 22]	19 [17; 21]	0,999
ИЛ-8, пг/мл	10,5 [9,5; 11,3]	21,9 [14; 38,8]	0,014
ГЛН, мкмоль/л	711 [566; 784]	566 [446; 650]	0,014
ГЛК, мкмоль/л	223,1 [203,8; 249,3]	329,8 [319,8; 354,7]	0,008
АРГ, мкмоль/л	5,7 [4,8; 9,6]	3,2 [2,1; 4,9]	0,059

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей группы II в первые 2 недели исследования

Table 2

Changes in laboratory parameters of group II in the first 2 weeks of the study

Показатели	Значение Ме [1Q;3Q]		p-уровень
	1-й день	15-й день	
СТГ, нг/мл	0,14 [0,1; 0,4]	0,08 [0,07; 0,29]	0,705
ОБ, г/л	77,4 [74,4; 79,1]	74 [71,9; 75,4]	0,008
ГГТ, Ед/л	16 [13,5; 18,5]	15 [14; 18,5]	0,564
ИЛ-8, пг/мл	8,2 [7,9; 12,9]	27,9 [20,5; 53,7]	0,008
ГЛН, мкмоль/л	548 [481,5; 756,7]	675 [563,5; 696]	0,025
ГЛК, мкмоль/л	183,3 [177,5; 217,9]	280,1 [278,9; 295,5]	0,008
АРГ, мкмоль/л	5,2 [4,1; 6]	4,9 [2,8; 12,1]	0,008

Таблица 3

Результаты показателей группы III на протяжении исследования

Table 3

Results of group III indicators during the study

Показатели	Значение Me [1Q;3Q]			p-уровень*	
	1-й день	15-й день	28-й день	1-я точка	2-я точка
СТГ, нг/мл	0,52 [0,03; 1,99]	0,23 [0,03; 3,72]	0,66 [0,04; 1,59]	0,273	0,655
Общий белок, г/л	80,85 [75,2; 83,05]	77,7 [75,9; 80,55]	74,95 [70; 77,95]	0,173	0,014
ГГТ, Ед/л	12,5 [11; 20,5]	13 [11,5; 21]	14 [10; 18,5]	0,75	0,414
ИЛ-8, пг/мл	11,65 [6,5; 14]	42,75 [9; 84,7]	7,55 [5,25; 14,9]	0,056	0,025
ГЛН, мкмоль/л	645,5 [470,5; 705,5]	657,5 [579; 820]	679 [512,5; 786,5]	0,345	0,917
ГЛК, мкмоль/л	209,35 [178,3; 231,85]	295,35 [276,3; 314,05]	229,05 [149,8; 247,75]	0,028	0,014
АРГ, мкмоль/л	5,25 [4,55; 7,15]	4 [3,1; 4,65]	16,65 [12,7; 25,5]	0,028	0,014

Примечание: * — 1-я точка — значимость сравнения показателей, полученных на 1-й и 15-й дни; 2-я точка — значимость сравнения показателей, полученных на 15-й и 28-й дни.

Note: * — point 1 — the significance of comparing indicators obtained on days 1 and 15; point 2 — the significance of comparing indicators obtained on days 15 and 28.

Таблица 4

Статистическая значимость проведенных межгрупповых сопоставлений

Table 4

Significance of the conducted intergroup comparisons

Группы	Показатели						
	СТГ	Общий белок	ГГТ	ИЛ-8	ГЛН	ГЛК	АРГ
I (1-й день) II (1-й день) III (15-й день)	0,898	0,085	0,176	0,371	0,338	0,225	0,180
I (15-й день) II (15-й день) III (28-й день)	0,734	0,487	0,193	0,018	0,029	0,001	0,002

Применение ГЛН в обеих используемых для сравнений формах привело к возникновению определенных различий между тремя группами исследования по показателям ИЛ-8, ГЛН, ГЛК и АРГ. Для выяснения того, какие группы различаются между собой по каждому показателю, использовали критерии Ньюмена — Кейлса и Данна (табл. 5). В группе I после курса экзогенного ГЛН было зафиксировано более значимое повышение уровня ГЛК, нежели в группе II. Кроме того, в группе I более выражено возросло содержание ИЛ-8 и ГЛК, но при параллельном уменьшении величин ГЛН и АРГ, по сравнению с показателями контроля; сходные тенденции наблюдались и при сопоставлении групп II и III.

Особенности динамики показателей в группах наблюдения

Уровень общего белка во всех трех группах исследования в первые две недели снижался (рис. 1), что косвенным образом отражает катаболическое влияние нарастающих по объему и интенсивности нагрузок подготовительного периода.

При этом в группах I и II (потребление глютамин-содержащих продуктов), с одной стороны, и в группе III — с другой, наблюдались разнонаправленные изменения уровня ГЛН (рис. 2), что подразумевает возможность активного включения ГЛН в различные метаболические пути.

Иной характер изменений прослеживался в первые две недели испытаний по содержанию ГЛК — повышение значений показателя во всех наблюдаемых группах, что свидетельствует о более выраженной эффекторной роли ГЛК, по сравнению с ГЛН в организме. Отдельно следует отметить существенно менее выраженное падение уровня ГЛК в группе III на фоне приема удвоенной дозы потребляемого ГЛН.

На фоне потребления экзогенного ГЛН интенсивные нагрузки обусловили менее значимое нарастание концентрации ИЛ-8 в группах I и II в сравнении с контролем (прием метаболически интактной добавки — МКЦ, рассматриваемой в данном случае в качестве плацебо) (рис. 4).

Однако снижение уровня аргинина в контрольной группе было более выраженным, чем в группах I и II (рис. 5).

Таблица 5

Значимость детализированных межгрупповых сопоставлений

Table 5

The significance of detailed intergroup comparisons

Группы	Показатели			
	ИЛ-8	ГЛН	ГЛК	АРГ
I (15-й день) II (15-й день)	0,535	0,439	0,017	0,209
I (15-й день) III (28-й день)	0,018	0,001	0,001	0,008
II (15-й день) III (28-й день)	0,010	0,014	0,014	0,001

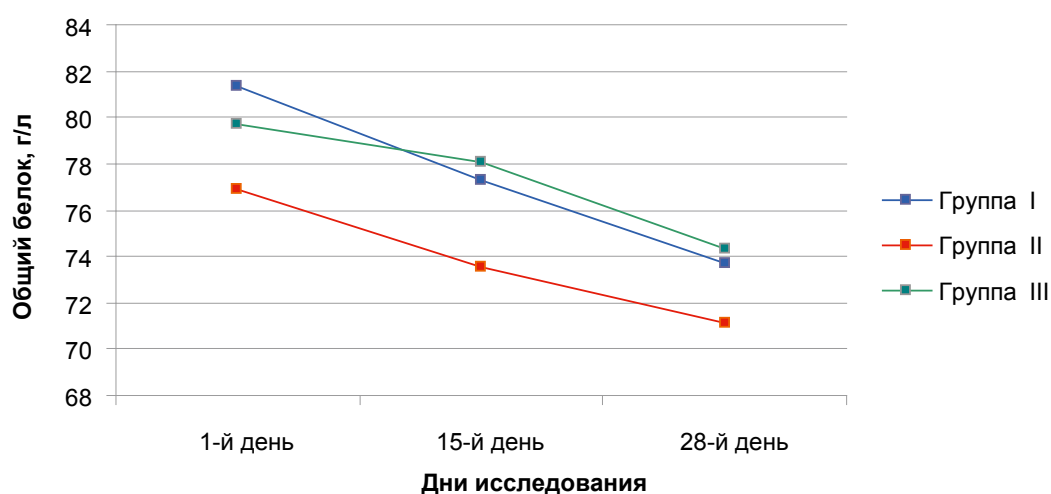


Рис. 1. Динамика изменения общего белка в группах I–III на протяжении исследования

Fig. 1. Dynamics of changes in total protein in groups I–III throughout the study

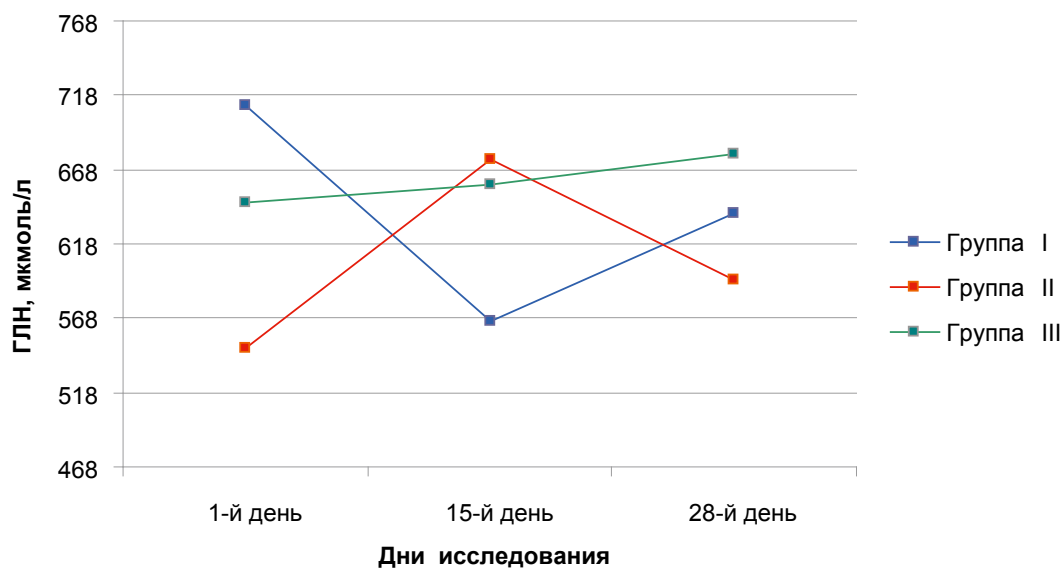


Рис. 2. Динамика изменения ГЛН в группах I–III на протяжении исследования

Fig. 2. Dynamics of glutamine changes in groups I–III throughout the study

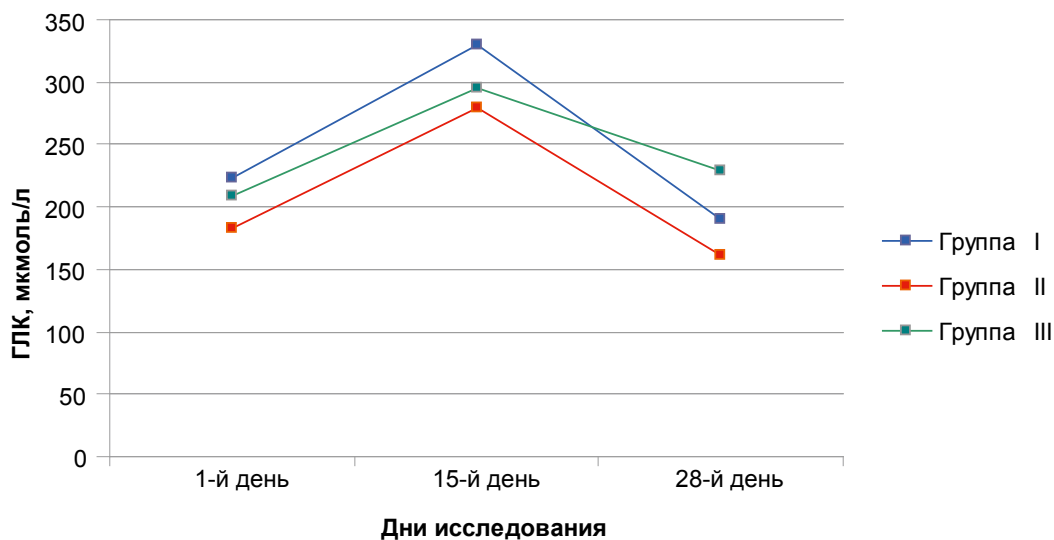


Рис. 3. Динамика изменения ГЛК в группах I–III на протяжении исследования
Fig. 3. Dynamics of glucokinase changes in groups I–III throughout the study

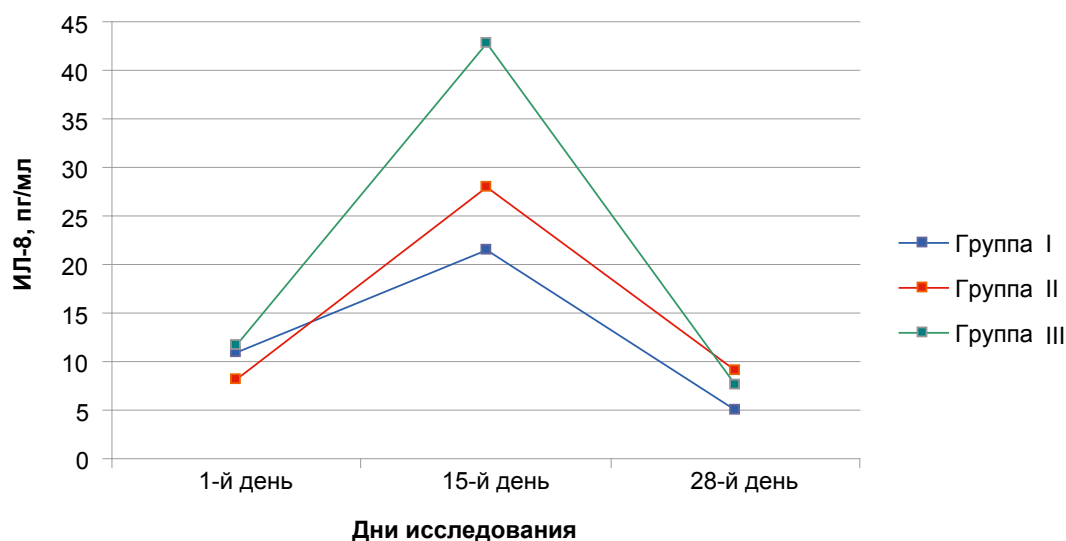


Рис. 4. Динамика изменения ИЛ-8 в группах I–III на протяжении исследования
Fig. 4. Dynamics of IL-8 changes in groups I–III throughout the study

Анализ динамики вышеуказанных показателей позволяет рассматривать ГЛН как метаболически активную субстанцию, преобразуясь в ГЛК, вовлекается при физических нагрузках во множество биохимических процессов; и именно последняя реализует большинство эффектов ГЛН.

Удвоение дозы ГЛН индуцировало и более выраженные изменения исследуемых показателей; при этом анализ показателей такого провоспалительного цитокина, как ИЛ-8, свидетельствует о том, что ГЛН является важным звеном в регуляции иммунного ответа, и прежде всего механизмов, контролирующих интенсивность воспалительной реакции.

4. Обсуждение результатов

Прослеживаемая на протяжении первых двух недель исследования тенденция к снижению показателей ГЛН и ГЛК в группе III, представители которой на первом этапе испытаний не получали глютаминсодержащих средств (рис. 2 и 3), подтверждает факт развития глютаминовой недостаточности в сроки, соответствующие временным рамкам транзиторного иммунодефицита, опосредованного влияниями интенсивных физических нагрузок [13]. Возможно, выявленное повышение уровня ИЛ-8 в контрольной группе в первые две недели подготовительного этапа отражает дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов,

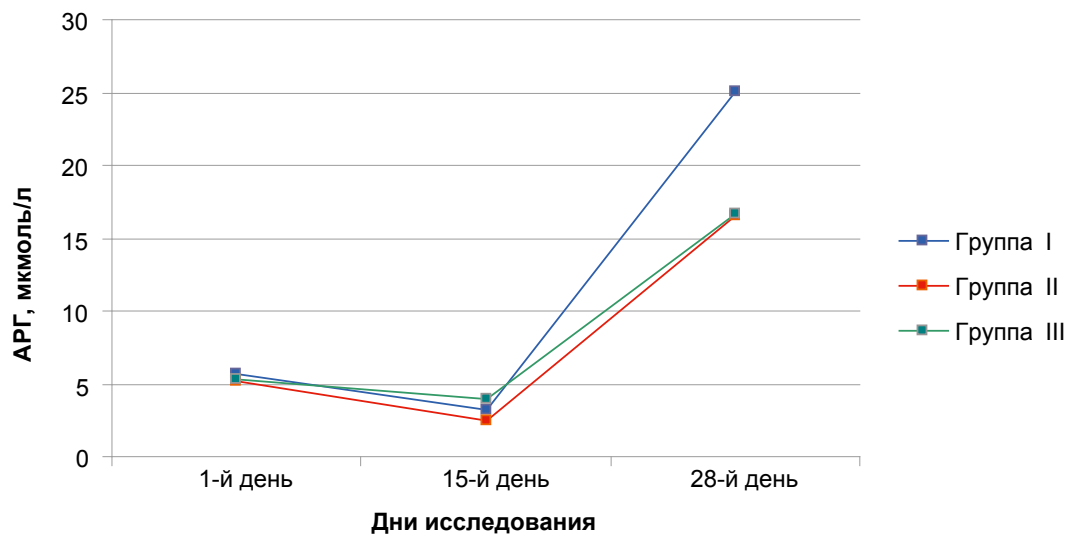


Рис. 5. Динамика изменения АРГ в группах I–III на протяжении исследования
Fig. 5. Dynamics of arginine changes in groups I–III throughout the study

который наблюдается при недостаточном экзогенном поступлении ГЛН.

В настоящем исследовании в качестве маркера состояния иммунной системы использовался провоспалительный цитокин ИЛ-8. Он синтезируется различными ИКК и является одним из главных медиаторов иммунного ответа, опосредуя хемотаксис нейтрофилов [14]. Учитывая значимые различия, отмеченные при внутригрупповом сравнении групп I и II, а также динамику ГЛН и ИЛ-8 на начальном этапе исследования, можно предположить, что в ситуации глютаминовой недостаточности экзогенное поступление энергетического субстрата в ИКК стимулирует более высокую базальную выработку ими ИЛ-8 (без выхода за пределы референтных значений), повышая тем самым функциональную активность иммунной системы и создавая предпосылки для потенциально более эффективного иммунного ответа. Это может выражаться в повышении восприимчивости спортсменов к инфекционным заболеваниям («феномен открытого окна»).

Однако в группе III, представители которой на втором этапе исследования принимали удвоенную дозу препарата, наблюдалась обратная взаимосвязь уровней ИЛ-8 и ГЛН, что говорит о снижении избыточной активности иммунной системы в целом и, следовательно, о том, что в первых двух группах доза экзогенно поступающего ГЛН была недостаточной для влияния на иммунный ответ. ГЛН в первую очередь расходовался в других метаболических путях, активируемых физической нагрузкой, и его «топливная» функция для ИКК выполнялась незначительно.

В то же время доказано участие ГЛН в регуляции роста мышечной ткани и обратном развитии утомления [15, 16]. Мышечно-опосредуемый синтез цитокинов (в т. ч. провоспалительных [17, 18]) играет определяющую

роль в регуляции метаболизма и внутриклеточного сигналинга при выполнении физической работы и косвенно отражает степень утомления мышечной ткани при ее активном функционировании [18, 19]. Принимая во внимание тот факт, что все спортсмены в начале исследования имели низкий уровень функциональной готовности (исследование было инициировано на старте подготовительного периода годового цикла подготовки, т. е. на этапе втягивающих нагрузок), повышение уровня ИЛ-8 можно объяснить активным ответом скелетной мускулатуры на интенсификацию нагрузок. Вероятно, повышенное экзогенное поступление ГЛН в группе III было достаточным для воспрепятствования развитию выраженного утомления мышечной ткани, что подтверждается снижением уровня ИЛ-8 у спортсменов, включенных в указанную группу.

Снижение показателей ГЛК на фоне приема удвоенной дозы ГЛН можно объяснить повышенным расходом данной субстанции в цикле Кребса ИКК. Активация последних ГЛН, как известно, происходит различными метаболическими путями (в т. ч. через каскад транскрипционных факторов белков теплового шока), что требует соответствующего энергетического обеспечения, реализуемого отчасти ГЛК [20].

Многими исследованиями отмечено участие АРГ в функционировании иммунной системы [21, 22], высказывается, в частности, предположение, что он является ключевой аминокислотой, необходимой для созревания и дифференцировки иммуноцитов, возможно, гормон-опосредованным механизмом [23–26]. Принимая во внимание важную роль ГЛН в обеспечении клеточных компонентов иммунитета энергией [20, 27], снижение в группах I и II уровня АРГ на фоне двухнедельного приема глютамин-содержащих продуктов может свидетельствовать о повышенном расходе АРГ клетками

иммунной системы, активированными экзогенным поступлением ГЛН. Повышение АРГ в группе III, наблюдаемое на фоне двухнедельного приема удвоенной дозы ГЛН, позволяет сделать весьма обоснованное предположение о восполнении энергетического дефицита ИКК путем ГЛН как таковым; при этом потребность в АРГ отпадает. Вполне вероятно, что доза ГЛН в группах I и II была недостаточной, и потому прием удвоенной дозы вызвал более сильный ответ клеток иммунной системы, доказываемый изменением уровня ИЛ-8, что косвенно подтверждается изменением уровня АРГ в крови спортсменов.

5. Заключение

Включение ГЛН в программы медико-биологического обеспечения подготовительного периода годового цикла подготовки обосновано следующими позициями:

- 1) предотвращением за счет потребления экзогенного ГЛН (вне зависимости от формы выпуска) значимого снижения содержания сывороточного белка на фоне интенсификации тренировочных программ;
- 2) влиянием на аминокислотный профиль периферической крови, более выраженным при применении удвоенных доз фармаконутриента «Глутамин Плюс», что проявляется повышением как сывороточных

Вклад авторов:

Сливин Антон Вячеславович — формирование гипотезы исследования, интерпретация данных лабораторного тестирования, анализ литературы, участие в написании текста статьи.

Ефимов Павел Владимирович — формирование гипотезы исследования, интерпретация данных лабораторного тестирования, анализ литературы, участие в написании текста статьи.

Зоренко Алла Владимировна — формирование протокола исследования, набор клинического материала.

Купеев Марат Валериевич — набор клинического материала.

Яшин Тимофей Александрович — составление аналитической справки.

Ядгаров Михаил Яковлевич — статистический анализ данных.

Базанович Сергей Александрович — статистический анализ данных.

Филиппова Наталья Сергеевна — контроль соблюдения протокола исследования.

Парастаев Сергей Андреевич — разработка концепции исследования, общее руководство проектом, редактирование текста статьи.

уровней данной аминокислоты, так и АРГ. При этом у спортсменов, не потребляющих экзогенный ГЛН, отмечено снижение содержания АРГ, что может быть следствием его активного использования ИКК в качестве энергетического субстрата в условиях дефицита ГЛН/ГЛК, опосредованного интенсивными нагрузками;

3) развитием сбалансированного иммунного ответа (без избыточной активации продукции провоспалительного цитокина ИЛ-8) у спортсменов, потребляющих повышенные количества фармаконутриента «Глутамин Плюс», о чем может свидетельствовать переход метаболического обеспечения энергией клеток, задействованных в реализации иммунного ответа, на преимущественное использование в качестве источника энергии ГЛН, что с физиологической точки зрения более функционально.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований по формированию оптимальных алгоритмов применения ГЛН, которые бы позволили в полной мере реализовать потенциальные эффекты этой важнейшей аминокислоты. В подтверждении нуждается также выдвигаемая исследовательской группой гипотеза о возможном использовании уровня сывороточного АРГ как критерия достаточности дозы экзогенного ГЛН.

Authors' contributions:

Anton V. Slivin — formation of a research hypothesis, interpretation of laboratory testing data, analysis of literature, participation in writing the text of an article.

Pavel V. Efimov — formation of a research hypothesis, interpretation of laboratory testing data, analysis of literature, participation in writing the text of an article.

Alla V. Zorenko — formation of a research protocol, set of clinical material.

Marat V. Kupeev — set of clinical material.

Timofey A. Yashin — preparation of analytical information.

Mikhail Y. Yadgarov — statistical analysis of data.

Sergey A. Bazanovich — statistical analysis of data.

Natalia S. Philippova — study protocol control.

Sergey A. Parastayev — development of the research concept, general management of the project, editing the text of the article.

Список литературы

References

1. Coqueiro A.Y., Rogero M.M., Tirapegui J. Glutamine as an Anti-Fatigue Amino Acid in Sports Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(4):863. <https://doi.org/10.3390/nu11040863>
2. Castell L.M., Newsholme E.A. The relation between glutamine and the immunodepression observed in exercise. *Amino Acids*. 2001;20(1):49–61. <https://doi.org/10.1007/s007260170065>
3. Walsh N.P., Blannin A.K., Robson P.J., Gleeson M. Glutamine, exercise and immune function // Links and possible mechanisms. *Sports Med*. 1998;26(3):177–191. <https://doi.org/10.2165/00007256-199826030-00004>
4. Krzywkowski K., Petersen E.W., Ostrowski K., Link-Amster H., Boza J., Halkjaer-Kristensen J., Pedersen B.K. Effect of glutamine and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. *J. Appl. Physiol* (1985). 2001;91(2):832–838. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.2.832>
5. Rohde T., MacLean D.A., Pedersen B.K. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1998;30(6):856–862. <https://doi.org/10.1097/00005768-199806000-00013>
6. Walsh N.P., Blannin A.K., Bishop N.C., Robson P.J., Gleeson M. Effect of oral glutamine supplementation on human neutrophil lipopolysaccharide-stimulated degranulation following prolonged exercise. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2000;10(1):39–50. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.10.1.39>
7. Castell L.M., Poortmans J.R., Leclercq R., Brasseur M., Duchateau J., Newsholme E.A. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol*. 1997;75(1):47–53. <https://doi.org/10.1007/s004210050125>
8. Castell L.M., Poortmans J.R., Newsholme E.A. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol*. 1996;73(5):488–490. <https://doi.org/10.1007/BF00334429>
9. Ward E., Picton S., Reid U., Thomas D., Gardener C., Smith M., et al. Oral glutamine in paediatric oncology patients: a dose finding study. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2003;57(1):31–36. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601517>
10. Bermon S., Castell L.M., Calder P.C., Bishop N.C., Blomstrand E., Mooren F.C., et al. Consensus Statement Immunonutrition and Exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2017;23:8–50.
11. Maughan R.J., Burke L.M., Dvorak J., Larson-Meyer D.E., Peeling P., Phillips S.M., et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br. J. Sports Med*. 2018;52(7):439–455. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099027>
12. Maughan R.J., Shirreffs S., Vernec A. Making Decisions About Supplement Use. *Int. J. Sport. Exerc. Metab*. 2018 ;28(2):212–219. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0009>
13. Castell L.M. Can glutamine modify the apparent immunodepression observed after prolonged, exhaustive exercise? *Nutrition*. 2002;18(5):371–375. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00754-2](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00754-2)
14. Koo G.H., Woo J., Kang S., Shin K.O. Effects of Supplementation with BCAA and L-glutamine on Blood Fatigue Factors and Cytokines in Juvenile Athletes Submitted to Maximal Intensity Rowing Performance. *J. Phys. Ther. Sci*. 2014;26(8):1241–1246. <https://doi.org/10.1589/jpts.26.1241>
15. Legault Z., Bagnall N., Kimmerly D.S. The Influence of Oral L-Glutamine Supplementation on Muscle Strength Recovery and Soreness Following Unilateral Knee Extension Eccentric Exercise. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2015;25(5):417–426. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2014-0209>

1. Coqueiro A.Y., Rogero M.M., Tirapegui J. Glutamine as an Anti-Fatigue Amino Acid in Sports Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(4):863. <https://doi.org/10.3390/nu11040863>
2. Castell L.M., Newsholme E.A. The relation between glutamine and the immunodepression observed in exercise. *Amino Acids*. 2001;20(1):49–61. <https://doi.org/10.1007/s007260170065>
3. Walsh N.P., Blannin A.K., Robson P.J., Gleeson M. Glutamine, exercise and immune function // Links and possible mechanisms. *Sports Med*. 1998;26(3):177–191. <https://doi.org/10.2165/00007256-199826030-00004>
4. Krzywkowski K., Petersen E.W., Ostrowski K., Link-Amster H., Boza J., Halkjaer-Kristensen J., Pedersen B.K. Effect of glutamine and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. *J. Appl. Physiol* (1985). 2001;91(2):832–838. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.2.832>
5. Rohde T., MacLean D.A., Pedersen B.K. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1998;30(6):856–862. <https://doi.org/10.1097/00005768-199806000-00013>
6. Walsh N.P., Blannin A.K., Bishop N.C., Robson P.J., Gleeson M. Effect of oral glutamine supplementation on human neutrophil lipopolysaccharide-stimulated degranulation following prolonged exercise. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2000;10(1):39–50. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.10.1.39>
7. Castell L.M., Poortmans J.R., Leclercq R., Brasseur M., Duchateau J., Newsholme E.A. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol*. 1997;75(1):47–53. <https://doi.org/10.1007/s004210050125>
8. Castell L.M., Poortmans J.R., Newsholme E.A. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol*. 1996;73(5):488–490. <https://doi.org/10.1007/BF00334429>
9. Ward E., Picton S., Reid U., Thomas D., Gardener C., Smith M., et al. Oral glutamine in paediatric oncology patients: a dose finding study. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2003;57(1):31–36. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601517>
10. Bermon S., Castell L.M., Calder P.C., Bishop N.C., Blomstrand E., Mooren F.C., et al. Consensus Statement Immunonutrition and Exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2017;23:8–50.
11. Maughan R.J., Burke L.M., Dvorak J., Larson-Meyer D.E., Peeling P., Phillips S.M., et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br. J. Sports Med*. 2018;52(7):439–455. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099027>
12. Maughan R.J., Shirreffs S., Vernec A. Making Decisions About Supplement Use. *Int. J. Sport. Exerc. Metab*. 2018 ;28(2):212–219. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0009>
13. Castell L.M. Can glutamine modify the apparent immunodepression observed after prolonged, exhaustive exercise? *Nutrition*. 2002;18(5):371–375. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00754-2](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00754-2)
14. Koo G.H., Woo J., Kang S., Shin K.O. Effects of Supplementation with BCAA and L-glutamine on Blood Fatigue Factors and Cytokines in Juvenile Athletes Submitted to Maximal Intensity Rowing Performance. *J. Phys. Ther. Sci*. 2014;26(8):1241–1246. <https://doi.org/10.1589/jpts.26.1241>
15. Legault Z., Bagnall N., Kimmerly D.S. The Influence of Oral L-Glutamine Supplementation on Muscle Strength Recovery and Soreness Following Unilateral Knee Extension Eccentric Exercise. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2015;25(5):417–426. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2014-0209>

16. Coqueiro A.Y., Rogero M.M., Tirapegui J. Glutamine as an Anti-Fatigue Amino Acid in Sports Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(4):863. <https://doi.org/10.3390/nu11040863>
17. Lee E.C., Fragala M.S., Kavouras S.A., Queen R.M., Pryor J.L., Casa D.J. Biomarkers in Sports and Exercise: Tracking Health, Performance, and Recovery in Athletes. *J. Strength Cond. Res.* 2017;31(10):2920–2937. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002122>
18. Peake J.M., Della Gatta P., Suzuki K., Nieman D.C. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc. Immunol. Rev.* 2015;21:8–25.
19. Nielsen A.R., Pedersen B.K. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007;32(5):833–839. <https://doi.org/10.1139/H07-054>
20. Cruzat V., Macedo Rogero M., Noel Keane K., Curi R., Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*. 2018;10(11):1564. <https://doi.org/10.3390/nu10111564>
21. Field C.J., Johnson I., Pratt V.C. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000;32(7 Suppl):S377–S388. <https://doi.org/10.1097/00005768-200007001-00002>
22. Bansal V., Ochoa J.B. Arginine availability, arginase, and the immune response. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003;6(2):223–228. <https://doi.org/10.1097/00075197-200303000-00012>
23. Dorshkind K., Horseman N.D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr. Rev.* 2000;21(3):292–312. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.3.0397>
24. Deryagina V.P., Ryzhova N.I., Golubkina N.A. Production of nitrogen oxide derivatives under the influence of NO-synthase inhibitors and natural compounds in mice with transplanted tumors. *Exp. Oncol.* 2012;34(1):29–33.
25. Calder P.C. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br. J. Nutr.* 2007;98(Suppl 1):S133–S139. <https://doi.org/10.1017/S0007114507832909>
26. Chatterjee S., Premachandran S., Bagewadikar R.S., Bhattacharya S., Chattopadhyay S., Poduval T.B. Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance. *Nitric. Oxide.* 2006;15(4):408–416. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2006.04.003>
27. Calder P.C., Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino Acids.* 1999;17(3):227–241. <https://doi.org/10.1007/BF01366922>
16. Coqueiro A.Y., Rogero M.M., Tirapegui J. Glutamine as an Anti-Fatigue Amino Acid in Sports Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(4):863. <https://doi.org/10.3390/nu11040863>
17. Lee E.C., Fragala M.S., Kavouras S.A., Queen R.M., Pryor J.L., Casa D.J. Biomarkers in Sports and Exercise: Tracking Health, Performance, and Recovery in Athletes. *J. Strength Cond. Res.* 2017;31(10):2920–2937. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002122>
18. Peake J.M., Della Gatta P., Suzuki K., Nieman D.C. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc. Immunol. Rev.* 2015;21:8–25.
19. Nielsen A.R., Pedersen B.K. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007;32(5):833–839. <https://doi.org/10.1139/H07-054>
20. Cruzat V., Macedo Rogero M., Noel Keane K., Curi R., Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*. 2018;10(11):1564. <https://doi.org/10.3390/nu10111564>
21. Field C.J., Johnson I., Pratt V.C. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000;32(7 Suppl):S377–S388. <https://doi.org/10.1097/00005768-200007001-00002>
22. Bansal V., Ochoa J.B. Arginine availability, arginase, and the immune response. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003;6(2):223–228. <https://doi.org/10.1097/00075197-200303000-00012>
23. Dorshkind K., Horseman N.D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr. Rev.* 2000;21(3):292–312. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.3.0397>
24. Deryagina V.P., Ryzhova N.I., Golubkina N.A. Production of nitrogen oxide derivatives under the influence of NO-synthase inhibitors and natural compounds in mice with transplanted tumors. *Exp. Oncol.* 2012;34(1):29–33.
25. Calder P.C. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br. J. Nutr.* 2007;98(Suppl 1):S133–S139. <https://doi.org/10.1017/S0007114507832909>
26. Chatterjee S., Premachandran S., Bagewadikar R.S., Bhattacharya S., Chattopadhyay S., Poduval T.B. Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance. *Nitric. Oxide.* 2006;15(4):408–416. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2006.04.003>
27. Calder P.C., Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino Acids.* 1999;17(3):227–241. <https://doi.org/10.1007/BF01366922>

Информация об авторах:

Сливин Антон Вячеславович*, врач-ординатор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры педиатрического факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2107-6525>

Ефимов Павел Владимирович, врач-ординатор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3807-3286>

Зоренко Алла Владимировна, врач по спортивной медицине ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-0592>

Купеев Марат Валериевич, врач по спортивной медицине ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5358-2313>

Яшин Тимофей Александрович, заведующий кабинетом коррекции функционального состояния спортсменов ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6015-4947>

Ядгаров Михаил Яковлевич, младший научный сотрудник ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Базанович Сергей Александрович, врач-кибернетик ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5504-8122>

Филиппова Наталья Сергеевна, медицинская сестра по массажу ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0474-7000>

Парастаев Сергей Андреевич, профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Россия, Москва, ул. Б. Дорогомилловская, 5; профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2281-9936>

Information about the authors:

Anton V. Slivin*, resident physician of Rehabilitation and Sports Medicine Department of the Pirogov Russian National Research Medical University, 1, bldg. 6, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2107-6525>

Pavel V. Efimov, resident physician of Rehabilitation and Sports Medicine Department of the Pirogov Russian National Research Medical University, 1, bldg. 6, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3807-3286>

Alla V. Zorenko, sports medicine physician of Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, B. Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-0592>

Marat V. Kupeev, sports medicine physician of Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, B. Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5358-2313>

Timofey A. Yashin, head of the office for the correction of the functional state of athletes of Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, B. Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6015-4947>

Mikhail Y. Yadgarov, junior researcher of Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, B. Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Sergey A. Bazanovich, cybernetic physician of Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, B. Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5504-8122>

Natalia S. Philippova, massage nurse of Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, B. Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0474-7000>

Sergey A. Parastaev, M.D., D.Sc. (Medicine), Leading Researcher of Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, 5, B. Dorogomilovskaya str., Moscow, 121059, Russia; Professor of the Rehabilitation and Sports Medicine Department of the Pirogov Russian National Research Medical University, 1, bldg. 6, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2281-9936>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.7>

УДК: 612.821

Тип статьи: Оригинальное исследование / Original Article



Проблема безопасности курсового приема симпатомиметиков из группы алифатических аминов (геранамин, октодрин, АМП цитрат)

О.А. Яковлев*, М.С. Вахвияйнен, М.А. Юдин, А.Г. Анохин, А.В. Коновалов

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»
Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Спортивное питание, используемое с целью снижения веса или повышения работоспособности, может содержать в себе психостимулирующие алифатические амины. Наиболее встречающиеся из них представлены ДМАА, октодрином и АМП цитратом. По вышеперечисленным соединениям отсутствуют токсикометрические данные, что препятствует их доклиническому и клиническому изучению и формированию оптимальных схем приема или алгоритмов терапии передозировки. Мы определили, что все вышеуказанные препараты обладают низкой степенью кумуляции (<20 %). Исходя из свойств данного класса препаратов, курс не должен превышать 7 суток во избежание осложнений и развития зависимости.

Ключевые слова: ДМАА, герань, октодрин, АМП цитрат, БАД, спортивное питание, кумуляция, симпатомиметики, психостимуляторы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Яковлев О.А., Вахвияйнен М.С., Юдин М.А., Анохин А.Г., Коновалов А.В. Проблема безопасности курсового приема симпатомиметиков из группы алифатических аминов (геранамин, октодрин, АМП цитрат). *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):69–77. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.7>

Поступила в редакцию: 7.10.2021

Принята к публикации: 29.11.2021

Online first: 15.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

* Автор, ответственный за переписку

The problem of the course reception of sympatomimetics from the group of aliphatic amines safety (geranamine, octodrine, AMP citrate)

Oleg A. Yakovlev*, Mariya S. Vakhviaynen, Mihail A. Judin, Aleksandr G. Anokhin,
Alekssei V. Kononov

State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Sport nutrition used to reduce weight or improve performance may contain psychostimulant aliphatic amines. The most common of them are DMAA, octodrine and AMP citrate. There are no toxicometric data for above compounds, which prevents their preclinical and clinical study and the formation of optimal dosing regimens or algorithms for overdose therapy. We determined that all of the above drugs have a low degree of cumulation of <20%. Based on the properties of this class of drug, the course should not exceed 7 days in order to avoid complications and the development of addiction.

Keywords: DMAA, geranium, octodrine, AMP citrate, dietary supplement, sport nutrition, cumulation, sympathomimetics, psychostimulants

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Yakovlev O.A., Vakhviaynen M.S., Judin M.A., Anokhin A.G., Kononov A.V. The problem of the course reception of sympatomimetics from the group of aliphatic amines safety (geranamine, octodrine, AMP citrate). *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):69–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.7>

Received: 7 October 2021

Accepted: 29 November 2021

Online first: 15 December 2021

Published: 30 December 2021

* Corresponding author

1. Введение

Рынок спортивных добавок постоянно пополняется неконтролируемыми веществами, проявляющими свойства психостимуляторов. Довольно востребованы алифатические амины: 1,3-диметиламин (ДМАА, метилгексанамин, геранамин, герань), диметилгексиламин (ДМГА, октодрин), 1,3-диметилбутиламин (ДМБА, АМП), различные алкалоиды растительного происхождения (горденин, хигенамин), а также предшественники нейромедиаторов (L-DOPA, L-тирозин, октопамин). Высокий практический интерес у лиц, занятых в тренировочном процессе, представляют вещества из группы алкиламинов по причине дешевизны и коммерческой доступности. Простота синтеза, низкая цена и свободная продажа представляет собой идеальный субстрат для их использования в любительском и профессиональном спорте, что зачастую приводит к росту риска передозировок и хронических отравлений. Именно последним приписывают проблему появления вегетососудистых осложнений в результате неконтролируемого увеличения дозы или кратности приема.

Наблюдения последних лет указывают на негативную статистику бесконтрольного приема алифатических аминов с целью улучшения спортивных достижений. По данным Техасского токсикологического центра, возрастная структура отравлений распределилась следующим образом: <5 лет (31 %), 6–19 лет (10 %), >20 лет (15 %), а перечень побочных эффектов представлен в основном тахикардией (28,6 %), тошнотой (16,1 %), рвотой (12,5 %), агитацией/раздражительностью (8,9 %), тремором (7,1 %) и другими неспецифическими эффектами [2].

Цель исследования: отсутствие в литературе токсикометрических данных по вышеперечисленным соединениям указывает на необходимость проведения первичной оценки их безопасности в экспериментах на лабораторных биообъектах. В связи с этим цель нашей работы состояла в предложении путей повышения безопасности курсового приема.

Задачи исследования: установление способности алифатических аминов к кумуляции и возможного

привыкания к ним, а также рассмотрение механизмов развития острого и подострого токсического действия.

Общие характеристики группы. Алифатические амины (ДМАА, ДМГА, ДМБА) проявляют структурное сходство с психостимуляторами, производными фенилэтиламина, такими как амфетамин, метамфетамин, эфедрин (рис. 1).

Несмотря на это, в отношении алифатических аминов практически не изучены особенности фармакодинамики, за исключением нескольких математических расчетов *in silico* и *in vitro*, в отношении констант связывания с различными рецепторами или ингибирования специфических транспортеров.

Помимо психостимулирующего действия указанные соединения обладают бронходилатирующим, тимолептическим, анорексигенным и липолитическим эффектами. Именно первые три эффекта определили привлекательность их приема спортсменами в тренировочном периоде подготовки к соревнованиям. Известны случаи комбинирования с кофеином, метилсинефрином и другими психостимуляторами для повышения внимания, выносливости и работоспособности, а также ментального фокуса. Анорексигенный и липолитический эффекты обусловили высокую популярность приема ДМАА, ДМГА и ДМБА у лиц, стремящихся сбросить лишний вес.

Побочные эффекты алифатических аминов включают в себя кластер симптомов, возникающих посредством гиперстимуляции центральной нервной системы (ЦНС) и симпатического отдела вегетативной нервной системы: головную боль, бессонницу, учащенное сердцебиение, дрожь, потливость, тошноту, сухость во рту. Крайней степенью тяжести состояния при токсическом действии алифатических аминов служило развитие жизнеугрожающих состояний в результате нарушения работы сердечно-сосудистой системы (ССС).

Вещество «геранамин» — это моноамин со стимулирующим и эйфорическим действием. Входит в состав спортивного питания для улучшения работоспособности и сжигания жира. В 1948 г. Eli Lilly & Company



Рис. 1. Структурные формулы алифатических аминов, обладающих свойствами психостимуляторов и производных фенилэтиламина
Fig. 1. Structural formulas of aliphatic amines with the properties of phenylethylamine psychostimulants and derivatives

зарегистрировали DMAA под торговым названием «Forthane» в качестве назального деконгестанта [1]. После нескольких десятилетий отсутствия на рынке начиная с 2006 г. он стал выпускаться холдингом Proviant Technologies под торговым названием «геранамин» в качестве диетической добавки к пище. В 2009 г. DMAA был внесен в группу S6 «стимуляторы» списка Всемирного антидопингового агентства — WADA, а его прием в соревновательный период был запрещен [3].

Исследования безопасности DMAA в отношении человека при сопоставлении с пострегистрационными наблюдениями носят противоречивый характер. Так, в 2010 г. зарегистрирован случай возникновения геморрагического инсульта у 21-летнего мужчины при приеме DMAA совместно с алкоголем [4], в другом исследовании отмечена корреляция между приемом DMAA и развитием стресс-индуцированной кардиомиопатии [5]. На небольшой выборке пациентов было установлено, что спортивные добавки, содержащие DMAA, повышают систолическое артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 15–20 % и 7–15 % соответственно, а также увеличивают липолиз и скорость обмена веществ. В этом исследовании были показаны половые различия по чувствительности к действию DMAA [6]. В других наблюдениях отмечено, что DMAA в чистом виде и в комбинации с кофеином не влиял на ЧСС, однако статистически значимо и дозозависимо увеличивал АД. Выявленные изменения физиологических показателей ЧСС после приема DMAA не коррелировали с плазменной концентрацией норадреналина и адреналина, которые статистически значимо не изменялись [7]. Вышеупомянутое наблюдение затрудняет интерпретацию данных об особенностях фармакодинамики DMAA, т.к. его фермент-лигандное взаимодействие оценивается константой ингибирования IC₅₀ [µM] (95 % CI) к норадреналиновому

транспортеру (NET) = 0,41 (0,29–0,59), в связи с чем он может быть классифицирован как ингибитор NET [8]. Однако в отношении ингибиторов NET доказана способность повышать плазменную концентрацию катехоламинов.

Следует учитывать, что DMAA выпускается, как правило, в комбинации с кофеином, который у лиц, предрасположенных к симпатикотонии, может вызывать повышение АД [9]. С другой стороны, DMAA замещает кокаин и метамфетамин в локомоторных тестах и исследованиях предпочтения места у крыс, что указывает на аддиктивный потенциал геранамин [10]. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты развития синдрома отмены, проявляющегося повышением тревожности крыс в течение недели после прекращения курсового введения в дозе 5 мг/кг [11]. В ряде клинических исследований и наблюдений отмечена гепатотоксичность спортивной добавки OxyElite Pro, содержащей DMAA (табл. 1) [12–14].

Октодрин состоит из двух изомеров: 2-амино-5-метилгептан и 2-амино-6-метилгептан. В составе сложной смеси октодрин получают методом экстракции из природного сырья *Juglans Regia* (Walnut Bark), *Aconitum Kusnezoffii's* и *Kigelia Africana*, но с целью минимизации содержания примесей при производстве спортивных добавок используют его синтетический аналог. Изначально октодрин разрабатывали в качестве препарата для лечения бронхита и ларингита, впоследствии его рассматривали как противоопухолевый препарат. В 1950-х его применяли интраназально в качестве деконгестанта под торговыми наименованиями Varograc и Tickle Tackel Inhaler, а в 2016 г. в отношении него доказано психостимулирующее действие. С ноября 2016 г. октодрин включен WADA в раздел S6 и S1 запрещенных субстанций. По психофармакологическому действию его относят к группе препаратов, улучшающих

Таблица 1

Биохимические показатели лиц с признаками DMAA-индуцированного повреждения печени

Table 1

Biochemical parameters of individuals with signs of DMAA-induced liver damage

№ случая / case №	ОБ, мг/дл / TB, mg/dl	АСТ, ед/л / AST, E/l	АЛТ, ед/л / ALT, E/l	ЩФ, ед/л / AP, E/l	Креатинин, мг/дл	ПВ, с / PT, s
1	26,4	2514	1980	136	0,8	3,8
2	32,0	1497	2379	-	0,7	3,4
3	1,2	173–1555	189– >2000	-	0,8	1,3
4	6,7	1285	1162	-	0,7	1,2
5	10,8–17,5	-	194	-	1,0	-
6	6,3	-	176	-	1,0	0,9
7	8,0	1725	3348	-	0,8	-

Примечание: ОБ — общий билирубин, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ПВ — протромбиновое время.

Note: TB — total bilirubin, AST — aspartate aminotransferase, ALT — alanine aminotransferase, AP — alkaline phosphatase, PT — prothrombin time.

общую производительность и зрительное восприятие (Performance and image enhancing drugs (PIEDs)) [3].

Симпатомиметический эффект октодрина опосредован активацией α_1 -адренорецепторов. Данный механизм установлен на основании изучения его физико-химических свойств вне культуры клеток. Авторы исследования сделали вывод, что октодрин является агонистом α -адренорецепторов, т.к. он за счет малой молекулярной массы (129,24 а.е.м.), и липофильности (ClogP 2.69) способствует влиянию на меньшую площадь сайта связывания в рецепторе, а его донорно-акцепторные свойства объясняют меньшую энергию связывания и, следовательно, более высокую константу диссоциации. В совокупности отмеченные особенности способствуют поддержанию рецептора в активированном состоянии [15]. С использованием докинга установлено, что октодрин, как и туаминогептан, проявляет сродство к NET. Результат в докинге для октодрина 60,757 против 63,76 у туаминогептана. Доказанная способность туаминогептана ингибировать NET в культуре эмбриональных клеток почки человека (НЕК 293) и структурная схожесть с октодрином позволила предположить о способности последнего обладать свойством ингибитора NET [16].

В клинических наблюдениях октодрин повышал болевой порог, ЧСС и сократимость миокарда (положительный хроно- и иотропный эффект). В эксперименте с применением лабораторных животных в тесте Порсолта при внутрижелудочном введении установлена его актопротекторная активность в дозе 15 мг/кг. Сохранение прироста работоспособности наблюдалось в течение 4 ч, в последующий период, вплоть до 26 ч, происходило ее плавное снижение. Также отмечено, что повышение физической работоспособности у октодрина происходит быстрее, чем у гипоксена (не позднее одного часа после приема), при этом максимум эффекта и длительность действия была меньше [17].

Согласно заявлениям большинства лиц, употреблявших октодрин в тренировочный период, «безопасная» доза равна 1 мг/кг веса. Спортсмены принимают октодрин за 15–60 мин до начала тренировки. Максимальная суточная доза составляет не более 160 мг. Среди производителей спортивных добавок, содержащих октодрин, таких как Game Day, Infrared, Simply Skinny Pollen, Cannibal Ferox AMPed и Triple X рекомендуемая доза сильно различается и колеблется в диапазоне от 30 до 400 мг в сутки на человека.

Данные по безопасности приема октодрина для человека отсутствуют, т.к. не было проведено ни одного плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования. Однако наравне с симпатомиметическими эффектами в большинстве случаев отмечено его побочное действие со следующими симптомами: колебания настроения, тремор, дефицит концентрации внимания, гиперстимуляция ЦНС, упадок сил, тревога, повышение АД и ЧСС, диспноэ, блефароспазм, пульсация каротидных синусов, пилоэрекция,

гипертермия. В интернет-ресурсах (DO4A.COM, weekend.rambler) представлена информация о развитии синдрома отмены и росте толерантности при длительном приеме октодрина [18]. По данным доклинических исследований, октодрин обладает кардиотоксическим действием [18]. Указанные наблюдения свидетельствуют о необходимости повышения требований к оценке переносимости и безопасности спортивных добавок, содержащих в своем составе октодрин.

АМП цитрат, или ДМБА, можно найти под различными химическими наименованиями, такими как 1,3-dimethylbutylamine citrate, 4-amino-2-pentanamine, pentergy, 4-amino-2-methylpentane citrate, 4-AMP, 2-amino-4-methylpentane, 4-methyl-2-pentanamine, а также в составе биологически активных добавок, предназначенных для розничной продажи в магазинах спортивного питания. Согласно данным Rickli A. и др., полученным в ходе исследования с использованием культуры клеток НЕК239, был проведен скрининг ДМАА-подобных веществ, включая ДМБА, входящих в состав спортивных добавок. Для ДМБА константа ингибирования (IC_{50} (95 % CI)) в отношении NET составила 1,7 (1,1–2,5) μ M. Для сравнения, у амфетамина величина константы ингибирования (IC_{50} (95 % CI)) в отношении дофаминового транспортера (DAT) равна 1,3 (0,83–2,0) μ M. Константы ингибирования для DAT и серотонинового транспортера (SERT) >100, что является клинически не значимым. Аффинитет к рецептору следовых аминов 1-го типа (TAAR₁), адренорецептору 1-го типа (α -1), адренорецептору 2-го типа (α -2), серотониновому рецептору 1a типа (5-HT_{1a}), серотониновому рецептору 2a типа (5-HT_{2a}), дофаминовому рецептору 2-го типа (D₂) клинически не значим [8]. Выявленные особенности позволяют сделать вывод о реализации психостимулирующего действия ДМБА за счет ингибирования NET. Посредством этого механизма достигается дополнительный психостимулирующий эффект при приеме чая Пушонг, содержащего небольшие количества ДМБА [19].

Отсутствие цитотоксического действия и узкий профиль биологического действия позволяют предположить о более высокой переносимости указанного соединения в сравнении с ДМАА и октодрином [8]. По данным торговых представительств и наблюдений, АМП цитрат более мягкий по эффектам и интенсивности психостимулирующего действия по сравнению с ДМАА. Дозировка ДМБА, указанная различными производителями (VL Supplement, Epic Labs и др.) в нерандомизированных контролируемых исследованиях, варьируется в диапазоне 100–350 мг, зарубежными — 26 до 320 мг [19]. Такой размах дозы связан с наличием на рынке двух распространенных форм ДМБА: цитрата и гидрохлорида. Согласно неподтвержденным данным, эффективные дозы для цитратной формы составляют 200–400 мг, а гидрохлорида — 95–190 мг (<https://blog.priceplow.com/amp-citrate>). На рынке спортивных добавок доступна субстанция для научных исследований

в виде основания, биодоступность которой неизвестна. Продолжительность действия АМП цитрата составляет около 4–6 часов, а начало проявлений формируется через 30 мин после однократного приема человеком.

2. Предпосылки к реализации подострой (кумулятивной) токсичности и привыкания (толерантности)

К реализации кумулятивной токсичности в основном предрасполагают физико-химические свойства молекулы, определяющие накопление лекарственного средства в тканях, преимущественно богатых липидами, и связь с белками плазмы, а также неполноценная адаптация ферментных и рецепторных систем, на которые действует вещество. Вышеуказанные алифатические амины предположительно обладают агонистическим действием в отношении α_1 -адренорецептора и NET. Вместе с тем специфическая активность алифатических аминов к подтипам α_1 -адренорецепторов не описана, что существенно затрудняет изучение и экстраполяцию механизмов рецепторной адаптации, т.к. развитие десенситизации α_{1A} -, α_{1B} -, α_{1D} -адренорецепторов происходит с различной скоростью [20].

Фармакологическая толерантность к лигандам α_1 -адренорецептора показана на примере изменения биологической активности различных сосудосуживающих средств при курсовом назначении антагониста теразозина в течение 28 сут здоровым добровольцам. В течение первых 7 сут отмечали значительное смещение кривой доза-эффект вправо у фенилэфрина с полным восстановлением кривой к 28 сут, что следует трактовать как нарастание толерантности к эффекту теразозина к концу первой недели. Механизмами адаптации в данном случае могут служить повышение количества и чувствительности α_1 -адренорецепторов [21]. Клинически значимым примером адаптации α_1 -адренорецептора к действию агониста может служить зависимость и ребаунд-синдром при использовании назальных деконгестантов, включая ксилометазолин, оксиметазолин, псевдоэфедрин и нафазолин [22–25]. Для профилактики привыкания рекомендуют не применять указанные средства более 5 сут [24]. Данные примеры демонстрируют возможности адаптации периферических α_1 -адренорецепторов к действию специфических агонистов, что обуславливает необходимость повышения назначаемой дозы препарата для достижения целевого эффекта и в то же время повышает риски побочных эффектов алифатических аминов.

Ограниченные данные фармакокинетики алифатических аминов, в частности ДМАА после приема людьми в дозе 25 мг ($n = 7$), позволили рассчитать следующие показатели: период полувыведения ($T_{1/2}$) — 8,4 ч, пиковая концентрация в плазме крови — $70 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$, объем распределения — $236 \pm 38 \text{ л}$ [26]. Вышеуказанные данные свидетельствуют о низкой способности ДМАА к кумуляции, однако для остальных алифатических аминов аналогичные исследования отсутствуют, что не позволяет

сделать выводы об особенностях их кумуляции или привыкания.

3. Материалы и методы

Исследования выполнены на 102 белых беспородных самцах мышей, полученных из питомника «Рапполово». Эксперименты проводили в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н). Исследование одобрено Комитетом по этике биомедицинских исследований ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ о соответствии планируемого экспериментального исследования гуманистическим и этическим нормам (протокол № 4 от 19.02.2021 г.).

Тестирование животных осуществляли в лабораторных условиях при температуре 18–24 °С, относительной влажности 40–80 %. Исключали воздействие постороннего шума и прочих раздражителей, не допускали присутствия в лаборатории животных других видов. Животные содержались при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и пище. В качестве модельных веществ использовали субстанции: ДМАА (Peptide Premium), ДМГА (Peptide Premium), ДМБА цитрат (Epic Labs). Внутрижелудочное введение соединений проводили в период с 10 до 14 ч.

Для исследования кумуляции использовали метод, предложенный Lim R.K. (1961), позволяющий оценить кумулятивные свойства. Для этого лабораторным грызунам вводили исследуемое вещество в возрастающих концентрациях в течение 20 ± 4 сут [27]. Для каждого исследуемого вещества была определена степень кумуляции согласно классификации Л.И. Медведя по формуле Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича (1964) [28]. Расчет коэффициентов кумуляции производили согласно формуле:

$$Kk = \Sigma LD_{50n} / LD_{50}$$

где ΣLD_{50n} — суммарная среднетлетальная доза при субхроническом введении вещества.

Статистическую обработку данных и расчет летальных доз проводили с помощью программного обеспечения Statistica 2005 с использованием пробит-анализа по Финни. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 0,05.

4. Результаты исследования и их обсуждение

По данным PubChem, LD_{50} (внутрижелудочно, мыши) для ДМБА составляет 470 мг/кг, однако по результатам собственных исследований эта доза для АМП цитрата оказалась ниже. Данные о токсичности на мышцах при аналогичном пути поступления ДМАА и октодрина в открытых источниках отсутствуют. В связи с этим нами впервые получены и уточнены данные острой токсичности алифатических аминов в экспериментах на мышцах. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Среднелетальные дозы при однократном введении модельных веществ ($M \pm SE$)

Table 2

Mean lethal doses with a single model substances injection ($M \pm SE$)

Показатель	ДМАА, мг/кг	ДМГА, мг/кг	ДМБА цитрат, мг/кг
LD ₅₀ (per os, мыши)	398,5 ± 49,15	221,5 ± 31,15	154,1 ± 44,81

Таблица 3

Коэффициенты кумуляции для ДМАА, октодрин и АМП цитрата при внутрижелудочном субхроническом введении мышам

Table 3

Cumulation coefficients for DMAA, octodrine, and AMP citrate in intragastric subchronic injection to mice

Показатель	ДМАА	Октодрин	АМП цитрат
Σ LD _{50n}	2 974,5 мг/кг	2410 мг/кг	946 мг/кг
Kk	7,5	10,8	6,1
Степень кумуляции, %	<20	<20	<20

В таблице 3 представлены значения коэффициентов кумуляции для ДМАА, октодрин и АМП цитрата в исследовании субхронической токсичности.

Согласно классификации Л.И. Медведя, полученные коэффициенты позволяют заключить, что для всех трех алифатических аминов характерен слабый вид кумуляции, со степенью кумуляции менее 20 %.

Используя коэффициент пересчета (Кп) с мыши на человека, равный 11,8, были получены следующие расчетные показатели LD₅₀ ДМАА, октодрин и АМП цитрата: 33,77, 18,77 и 13,05 мг/кг веса человека соответственно, при этом Σ LD_{50n} составили 252, 204 и 80 мг/кг. Отмечено, что с увеличением доз веществ от 0,15 LD₅₀ и более у животных фиксировали различные отклонения зоосоциального поведения. Указанные особенности позволили предположить, что доза без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДБНОЭ) [29] алифатических аминов для мышей не превышает 0,1 LD₅₀ и составляет для ДМАА, октодрин и АМП цитрата 39,85; 22,15; 15,41 мг/кг соответственно.

Исходя из этого, эквивалентная доза человека (ЭДЧ), рассчитанная по формуле: ДБНОЭ/ Кп = ЭДЧ, равна 3,37; 1,8; 1,3 мг/кг для ДМАА, октодрин и АМП цитрата соответственно. Максимальная рекомендованная начальная доза (МРНД), рассчитанная по формуле: МРНД = ЭДЧ/ КБ, при КБ = 10, равна 0,33; 0,18; 0,13 мг/кг для ДМАА, октодрин и АМП цитрата соответственно. Количество ДМАА для испытуемого I-фазы клинических испытаний весом 70 кг, согласно нашим прогнозам, равняется 24 мг, что согласуются с литературными данными — 25 мг [25].

Была определена нижняя граница расчетного безопасного курса (РБК) и индекса безопасности (ИБ)

для каждого исследуемого вещества при использовании средней суточной дозы для человека, определенной производителем. РБК для ДМАА составил 1 мг/кг, для октодрин — 1 мг/кг, для АМП цитрата — 2 мг/кг [29]. Нижняя граница РБК для ДМАА, октодрин и АМП цитрата составила 252, 204 и 40 мг/сут. Клинический курс равен 7 сут, исходя из безопасного срока приема данного класса препаратов, исключающего развитие зависимости. Индекс безопасности для ДМАА, октодрин и АМП цитрата равен 36, 29,1 и 5,7 соответственно, что позволяет отнести данные соединения к III классу токсичности (малотоксичные) согласно классификации Т.А. Гуськовой.

В ходе субхронического эксперимента в отношении некоторых модельных веществ отмечали появление специфических проявлений психотропного действия. Так, в отношении АМП цитрата, начиная с дозы 23,1 мг/кг, что составляло 0,15 LD₅₀ (5-е сутки курсового введения), регистрировали выраженный проагрессивный эффект, который нельзя было объяснить естественными процессами выстраивания иерархии. Для исключения гибели экспериментальных животных вследствие травм, полученных в ходе агрессивных действий сородичей, каждое животное рассаживали в отдельные клетки.

5. Выводы

1. Основные психостимулирующие алифатические амины, представленные на российском рынке (ДМАА, ДМГА, ДМБА), обладают слабой кумуляцией, со степенью <20 %.

2. За счет агонистического влияния на адренорецепторы к ДМАА, октодрин и АМП цитрату может

развиваться привыкание, а для минимизации рисков развития синдрома отмены целесообразно ограничить курс их приема до 5 сут.

3. Октодрин и АМП цитрат обладают прогрессивным действием.

Вклад авторов:

Яковлев Олег Александрович — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала, редактирование.

Вахвийнен Мария Сергеевна — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала.

Юдин Михаил Анатольевич — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала.

Анохин Александр Геннадьевич — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала.

Коновалов Алексей Владимирович — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала.

Список литературы

1. **Cohen P.A.** DMAA as a dietary supplement ingredient. Arch. Intern. Med. 2012;172(13):1038–1039. [10.1001/archinternmed.2012.1677](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1677)
2. **Forrester M.** Exposures to 1,3-dimethylamylamine-containing products reported to Texas poison centers. Hum. Exp. Toxicol. 2013;32(1):18–23. <https://doi.org/10.1177/0960327112454895>
3. **Планида Е.В.** Проблемные вопросы использования в спорте запрещенных субстанций. Ученые записки Белорусского государственного университета физической культуры. 2019;22:241–247.
4. **Gee P., Jackson S., Easton J.** Another bitter pill: a case of toxicity from DMAA party pills. N. Z. Med. J. 2010;123(1327):124–127.
5. **Salinger L., Daniels B., Sangalli B., Bayer M.** Recreational use of a body-building supplement resulting in severe cardiotoxicity. Clinical Toxicology. 2011;49:573–574.
6. **McCarthy C.G., Farney T.M., Canale R.E., Alleman R.J. Jr., Bloomer R.J.** A finished dietary supplement stimulates lipolysis and metabolic rate in young men and women. Nutr. Metab. Insights. 2012;5:23–31. <https://doi.org/10.4137/NMI.S8567>
7. **Bloomer R.J., Harvey I.C., Farney T.M., Bell Z.W., Canale R.E.** Effects of 1,3-dimethylamylamine and caffeine alone or in combination on heart rate and blood pressure in healthy men and women. Phys. Sportsmed. 2011;39(3):111–120. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.09.1927>
8. **Rickli A., Hoener M.C., Liechti M.E.** Pharmacological profiles of compounds in preworkout supplements (“boosters”). Eur. J. Pharmacol. 2019;859:172515. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172515>
9. **Nurminen M.L., Niittynen L., Korpela R., Vapaatalo H.** Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. Eur. J. Clin. Nutr. 1999;53(11):831–839. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600899>
10. **Dolan S.B., Gatch M.B.** Abuse liability of the dietary supplement dimethylamylamine. Drug Alcohol Depend. 2015;146:97–102. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.11.006>
11. **Павлова О.Ю.** Влияние применения и отмены 1,3-диметиламина (DMAA) на поведение крыс. В: Проблемы медицины и биологии: материалы международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Ч. 2. Кемерово: КемГМУ; 2020. с. 89–90.

4. Мы рекомендуем проводить токсикологические исследования данных препаратов с отсаживанием оседей в отдельные клетки с целью минимизации риска искусственного занижения выживаемости экспериментальных животных.

Authors' contributions:

Oleg A. Yakovlev — manuscript preparation, collection and processing of material, editing.

Mariya S. Vakhviyaynen — manuscript preparation, collection and processing of material.

Mihail A. Judin — manuscript preparation, collection and processing of material.

Aleksandr G. Anokhin — manuscript preparation, collection and processing of material.

Aleksei V. Kononov — manuscript preparation, collection and processing of material.

References

1. **Cohen P.A.** DMAA as a dietary supplement ingredient. Arch. Intern. Med. 2012;172(13):1038–1039. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1677>
2. **Forrester M.** Exposures to 1,3-dimethylamylamine-containing products reported to Texas poison centers. Hum. Exp. Toxicol. 2013;32(1):18–23. <https://doi.org/10.1177/0960327112454895>
3. **Planida E.V.** Problems of prohibited substances use in sport. Uchenye zapiski Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta fizicheskoi kul'tury [Scientific notes of the Belarusian State University of Physical Culture]. 2019;22:241–247 (In Russ.).
4. **Gee P., Jackson S., Easton J.** Another bitter pill: a case of toxicity from DMAA party pills. N. Z. Med. J. 2010;123(1327):124–127.
5. **Salinger L., Daniels B., Sangalli B., Bayer M.** Recreational use of a body-building supplement resulting in severe cardiotoxicity. Clinical Toxicology. 2011;49:573–574.
6. **McCarthy C.G., Farney T.M., Canale R.E., Alleman R.J. Jr., Bloomer R.J.** A finished dietary supplement stimulates lipolysis and metabolic rate in young men and women. Nutr. Metab. Insights. 2012;5:23–31. <https://doi.org/10.4137/NMI.S8567>
7. **Bloomer R.J., Harvey I.C., Farney T.M., Bell Z.W., Canale R.E.** Effects of 1,3-dimethylamylamine and caffeine alone or in combination on heart rate and blood pressure in healthy men and women. Phys. Sportsmed. 2011;39(3):111–120. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.09.1927>
8. **Rickli A., Hoener M.C., Liechti M.E.** Pharmacological profiles of compounds in preworkout supplements (“boosters”). Eur. J. Pharmacol. 2019;859:172515. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172515>
9. **Nurminen M.L., Niittynen L., Korpela R., Vapaatalo H.** Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. Eur. J. Clin. Nutr. 1999;53(11):831–839. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600899>
10. **Dolan S.B., Gatch M.B.** Abuse liability of the dietary supplement dimethylamylamine. Drug Alcohol Depend. 2015;146:97–102. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.11.006>
11. **Pavlova O.Yu.** Effect of 1,3-dimethylamine (DMAA) administration and withdrawal on rat behavior. In: Problems of medicine and biology: Materials of the international scientific-practical conference of young scientists and students. Part 2. Kemerovo: Kemerovo State Medical University; 2020. с. 89–90 (In Russ.).

12. **Fontana R.J.** Severe Acute Hepatitis Attributed to the Herbal and Dietary Supplement OxyELITE Pro. *Clin. Liver Dis.* (Hoboken). 2019;14(2):45–48. <https://doi.org/10.1002/cld.809>
13. **Foley S., Butlin E., Shields W., Lacey B.** Experience with OxyELITE pro and acute liver injury in active duty service members. *Dig. Dis. Sci.* 2014;59(12):3117–3121. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3221-4>
14. **Heidemann L.A., Navarro V.J., Ahmad J., Hayashi P.H., Stolz A., Kleiner D. E., et al.** Severe Acute Hepatocellular Injury Attributed to OxyELITE Pro: A Case Series. *Dig. Dis. Sci.* 2016;61(9):2741–2748. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4181-7>
15. **Kuo C.L., Wang R.B., Shen L.J., Lien L.L., Lien E.J.** G-protein coupled receptors: SAR analyses of neurotransmitters and antagonists. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2004;29 (3):279–298. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2004.00563.x>
16. **Schlessinger A., Geier E., Fan H., Irwin J.J., Shoi-chet B.K., Giacomini K. M., et al.** Structure-based discovery of prescription drugs that interact with the norepinephrine transporter, NET. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2011;108(38):15810–15815. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106030108>
17. **Микшта А.Ю., Эрдниев Л.П., Власов А.А., Леготин И.В., Ермолаева И.А., Комиссаренко С.А., и др.** Возможности сохранения работоспособности при отравлениях фосфорорганическими соединениями. *Вестник войск РХБ защиты.* 2019;3(4):311–318.
18. **Catalani V., Prilutskaya M., Al-Imam A., Marrinan S., Elgharably Y., Zloh M., et al.** Octodrine: New Questions and Challenges in Sport Supplements. *Brain Sci.* 2018;8(2):34. <https://doi.org/10.3390/brainsci8020034>
19. **Cohen P.A., Travis J.C., Venhuis B.J.** A synthetic stimulant never tested in humans, 1,3-dimethylbutylamine (DMBA), is identified in multiple dietary supplements. *Drug Test. Anal.* 2015;7(1):83–87. <https://doi.org/10.1002/dta.1735>
20. **Wang S.Y., Song Y., Xu M., He Q.H., Han Q.D., Zhang Y.Y.** Internalization and distribution of three alpha1-adrenoceptor subtypes in HEK293A cells before and after agonist stimulation. *Acta Pharmacol. Sin.* 2007;28(3):359–366. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00509.x>
21. **Vincent J., Dachman W., Blaschke T.F., Hoffman B.B.** Pharmacological tolerance to alpha 1-adrenergic receptor antagonism mediated by terazosin in humans. *J. Clin. Invest.* 1992;90(5):1763–1768. <https://doi.org/10.1172/JCI116050>
22. **Graf P., Hallén H., Juto J. E.** Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol.* 1995;115(1):71–75. <https://doi.org/10.3109/00016489509133350>
23. **Graf P., Hallén H.** [Daily administration of nose drops can cause chronic nasal congestion]. *Lakartidningen.* 1996;93(4):259–262.
24. **Mortuaire G., de Gabory L., François M., Massé G., Bloch F., Brion N., et al.** Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2013;130(3):137–144. <https://doi.org/10.1016/j.an-orl.2012.09.005>
25. **Graf P.** Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. *Rhinology.* 1996;34(1):9–13.
26. **Schilling B.K., Hammond K.G., Bloomer R.J., Presley C.S., Yates C.R.** Physiological and pharmacokinetic effects of oral 1,3-dimethylamylamine administration in men. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2013;14:52. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-52>
12. **Fontana R.J.** Severe Acute Hepatitis Attributed to the Herbal and Dietary Supplement OxyELITE Pro. *Clin. Liver Dis.* (Hoboken). 2019;14(2):45–48. <https://doi.org/10.1002/cld.809>
13. **Foley S., Butlin E., Shields W., Lacey B.** Experience with OxyELITE pro and acute liver injury in active duty service members. *Dig. Dis. Sci.* 2014;59(12):3117–3121. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3221-4>
14. **Heidemann L.A., Navarro V.J., Ahmad J., Hayashi P.H., Stolz A., Kleiner D. E., et al.** Severe Acute Hepatocellular Injury Attributed to OxyELITE Pro: A Case Series. *Dig. Dis. Sci.* 2016;61(9):2741–2748. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4181-7>
15. **Kuo C.L., Wang R.B., Shen L.J., Lien L.L., Lien E.J.** G-protein coupled receptors: SAR analyses of neurotransmitters and antagonists. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2004;29 (3):279–298. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2004.00563.x>
16. **Schlessinger A., Geier E., Fan H., Irwin J. J., Shoi-chet B.K., Giacomini K. M., et al.** Structure-based discovery of prescription drugs that interact with the norepinephrine transporter, NET. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2011;108(38):15810–15815. <https://doi.org/10.1073/pnas.110603010817>
17. **Mikshita A. Yu., Erdniev L.P., Vlasov A.A., Legotin I.V., Ermolaeva I.A., et al.** Possibilities of maintaining efficiency in case of poisoning with organophosphorus compounds. *Vestnik voisk RKhB zashchity = Journal of NBC Protection corps.* 2019;3(4):311–318 (In Russ.).
18. **Catalani V., Prilutskaya M., Al-Imam A., Marrinan S., Elgharably Y., Zloh M., et al.** Octodrine: New Questions and Challenges in Sport Supplements. *Brain Sci.* 2018;8(2):34. <https://doi.org/10.3390/brainsci8020034>
19. **Cohen P.A., Travis J.C., Venhuis B.J.** A synthetic stimulant never tested in humans, 1,3-dimethylbutylamine (DMBA), is identified in multiple dietary supplements. *Drug Test. Anal.* 2015;7(1):83–87. <https://doi.org/10.1002/dta.1735>
20. **Wang S.Y., Song Y., Xu M., He Q.H., Han Q.D., Zhang Y.Y.** Internalization and distribution of three alpha1-adrenoceptor subtypes in HEK293A cells before and after agonist stimulation. *Acta Pharmacol. Sin.* 2007;28(3):359–366. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00509.x>
21. **Vincent J., Dachman W., Blaschke T.F., Hoffman B.B.** Pharmacological tolerance to alpha 1-adrenergic receptor antagonism mediated by terazosin in humans. *J. Clin. Invest.* 1992;90(5):1763–1768. <https://doi.org/10.1172/JCI116050>
22. **Graf P., Hallén H., Juto J.E.** Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol.* 1995;115(1):71–75. <https://doi.org/10.3109/00016489509133350>
23. **Graf P., Hallén H.** [Daily administration of nose drops can cause chronic nasal congestion]. *Lakartidningen.* 1996;93(4):259–262.
24. **Mortuaire G., de Gabory L., François M., Massé G., Bloch F., Brion N., et al.** Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2013;130(3):137–144. <https://doi.org/10.1016/j.an-orl.2012.09.005>
25. **Graf P.** Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. *Rhinology.* 1996;34(1):9–13.
26. **Schilling B.K., Hammond K.G., Bloomer R.J., Presley C.S., Yates C.R.** Physiological and pharmacokinetic effects of oral 1,3-dimethylamylamine administration in men. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2013;14:52. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-52>

27. **Миронов А.**, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая Москва: Гриф и К; 2012.

28. **Толоконцев Н., Филов В.** Основы промышленной токсикологии (руководство). Ленинград: Медицина; 1976.

29. **Гуськова Т.** Токсикология лекарственных средств. Москва: МВД; 2003.

27. **Mironov A.**, ed. Guidelines for preclinical assessment of drug. Vol 1, Moscow: Grif i K Publ.; 2012 (In Russ.).

28. **Tolokoncev N., Filov V.** Basics of industrial toxicology (Guide). Leningrad: Meditsina; 1976 (In Russ.).

29. **Gus'kova T.** Drugs toxicology. Moscow: MVD Publ.; 2003 (In Russ.).

Информация об авторах:

Яковлев Олег Александрович*, научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4 (gniiivm_15@mail.ru)

Вахвияйнен Мария Сергеевна, младший научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4 (gniiivm_15@mail.ru)

Юдин Михаил Анатольевич, д. м. н., доцент, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4 (gniiivm_15@mail.ru)

Анохин Александр Геннадьевич, к. м. н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4 (gniiivm_15@mail.ru)

Коновалов Алексей Владимирович, научный сотрудник, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4 (gniiivm_15@mail.ru)

Information about the authors:

Oleg A. Yakovlev*, researcher of State Scientific Research Test Institute of the military medicine, 4, Lesoparkovaya str., St. Petersburg, 195043, Russia (gniiivm_15@mail.ru)

Mariya S. Vakhviaynen, junior researcher of State Scientific Research Test Institute of the military medicine, 4, Lesoparkovaya str., St. Petersburg, 195043, Russia (gniiivm_15@mail.ru)

Mihail A. Judin, Ph.D. (Medicine), Associate Professor of State Scientific Research Test Institute of the military medicine, 4, Lesoparkovaya str., St. Petersburg, 195043, Russia (gniiivm_15@mail.ru)

Aleksandr G. Anokhin, M.D., Ph.D. (Medicine) of State Scientific Research Test Institute of the military medicine, 4, Lesoparkovaya str., St. Petersburg, 195043, Russia (gniiivm_15@mail.ru)

Aleksei V. Konovalov, researcher of State Scientific Research Test Institute of the military medicine, 4, Lesoparkovaya str., St. Petersburg, 195043, Russia (gniiivm_15@mail.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.9>

УДК 616-098

Тип статьи: Оригинальное исследование / Original Article



Роль системы антиоксидантной защиты в развитии детренированности у спортсменов

А.В. Еликов^{1}, М.М. Коростелева^{2,3}*

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

² ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» («ФИЦ питания и биотехнологии»), Москва, Россия

³ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить основные показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в плазме крови бывших спортсменов в зависимости от срока прекращения занятий спортом.

Материалы и методы: обследовано 24 бывших спортсмена мужского пола в возрасте 19-29 лет, которые были разделены на 2 группы по 12 человек (1-я группа — бывшие спортсмены, прекратившие занятия сроком до 2 лет; 2-я — свыше 2-х лет). Контрольную группу составили 15 практически здоровых нетренированных студентов-добровольцев аналогичного возраста. Для изучения состояния свободнорадикального окисления использовали определение содержания активных продуктов тиобарбитуровой кислоты по реакции с тиобарбитуровой кислотой, спектрофотометрически при длине волны 535 нм. Определение диеновых конъюгатов проводили в гептановой фазе после предварительной экстракции смесью гептан-изопропанол при длине волны 233 нм.

Результаты: установлена направленность сдвигов состояния оксидантного баланса в зависимости от срока детренированности. Концентрация малонового диальдегида у бывших спортсменов 1-й группы увеличивалась на 38,6%. При исследовании содержания диеновых конъюгатов установлена стадийность изменения изучаемого показателя с максимальными значениями у бывших спортсменов 1-й группы и более низкими у 2-й, превышающими величину этого показателя у лиц контрольной группы на 8,0%.

Заключение: полученные данные можно рекомендовать для контроля за состоянием спортсменов, прекративших занятия спортом, и учитывать при назначении реабилитационных мероприятий для соответствующего контингента.

Ключевые слова: детренированность, спортсмены, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Еликов А.В., Коростелева М.М. Роль системы антиоксидантной защиты в развитии детренированности у спортсменов. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2021;11(4):78-83. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.9>

Поступила в редакцию: 05.10.2021

Принята к публикации: 01.12.2021

Online first: 20.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

* Автор, ответственный за переписку

Role of antioxidant protection system in development of detachment in athletes

Anton V. Elikov^{1}, Margarita M. Korosteleva^{2,3}*

¹ Kirov State Medical University, Kirov, Russia

² Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology), Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective: to study the main indicators of free radical oxidation and antioxidant protection in the blood plasma of former athletes, depending on the period of cessation of sports.

Materials and methods: 24 former male athletes aged 19–29 years were examined, who were divided into 2 groups of 12 people each (1st group — former athletes who stopped training for up to 2 years; 2nd — over 2 years). The control group consisted of 15 practically healthy untrained student volunteers of the same age. To study the state of free radical oxidation, we used the determination of the content of active products of thiobarbituric acid by reaction with thiobarbituric acid, spectrophotometrically at a wavelength of 535 nm. Determination of diene conjugates was carried out in the heptane phase after preliminary extraction with a heptane-isopropanol mixture at a wavelength of 233 nm.

Results: the direction of the shifts in the state of the oxidative balance was established depending on the period of detraining. The concentration of malondialdehyde in former athletes of the 1st group increased by 38.6 %. In the study of the content of diene conjugates, the staging of changes in the studied indicator was established with the maximum values in the former athletes of the 1st group and lower in the 2nd, exceeding the value of this indicator in the control group by 8.0 %.

Conclusions: the obtained data can be recommended for monitoring the state of athletes who stopped playing sports and taken into account when prescribing rehabilitation measures for the corresponding contingent.

Keywords: detraining, athletes, free radical oxidation, antioxidant protection

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Elikov A.V., Korosteleva M.M. Role of antioxidant protection system in development of detachment in athletes. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):78–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.9>

Received: 5 October 2021

Accepted: 1 December 2021

Online first: 20 December 2021

Published: 30 December 2021

* Corresponding author

1. Введение

Высокая регулярная двигательная активность является непрерывным условием существования спорта высоких достижений. Известно, что адаптация к регулярной напряженной мышечной деятельности сопровождается активацией свободнорадикальных реакций на фоне меняющегося уровня функционирования системы антиоксидантной защиты [1, 2]. Баланс между свободнорадикальным окислением (СРО) и системой антиоксидантной защиты (АОЗ) во многом будет определять устойчивость организма к физическим нагрузкам [3]. Прекращение занятий спортом также будет предопределять изменения существующего оксидантного баланса, связанные со снижением повседневной двигательной активности бывшего спортсмена (относительная гиподинамия), особенно если это сопровождается травмами и психологическим дискомфортом [4, 5]. Таким образом, изучение состояния свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты представляется весьма актуальной задачей как диагностики влияния развивающейся относительной гиподинамии на функциональное состояние лиц, оставивших спорт, так и разработки подходов в плане их коррекции с целью минимизировать неблагоприятные последствия.

Цель исследования: изучить основные показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в плазме крови бывших спортсменов в зависимости от срока прекращения занятий спортом.

2. Материалы и методы

Проведено биохимическое обследование 24 бывших спортсменов мужского пола в возрасте от 19 до 29 лет. Они подразделялись на 2 группы по 12 человек (1-я группа — обследуемые, прекратившие занятия до 2-х лет назад; 2-я — обследуемые, прекратившие занятия спортом свыше 2-х лет). Спортивная квалификация

детренированных лиц была от 3-го взрослого разряда до КМС, специализация включала как циклические, так и ациклические виды спорта. Контрольную группу составили 15 практически здоровых нетренированных студентов-добровольцев аналогичного возраста, занимающихся физической культурой только в объеме вузовской программы.

Все исследования проводили в осенне-зимний сезон. Обследуемые находились на общем рационе питания. За неделю до эксперимента исключался прием поливитаминных комплексов, биологически активных добавок и пищевых продуктов с высоким содержанием витаминов С и Е, превышающим среднюю рекомендованную суточную дозу для данного возраста и пола.

Забор крови проводили из локтевой вены. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин на центрифуге ОПн-3 (АО ТНК «ДАСТАН», Кыргызстан).

Биохимические показатели определяли в плазме крови. Для изучения состояния СРО использовали определение содержания активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБКап) по реакции с тиобарбитуровой кислотой, спектрофотометрически при длине волны 535 нм. Определение диеновых конъюгатов (ДК) проводили в гептановой фазе после предварительной экстракции смесью гептан-изопропанол при длине волны 233 нм [6]. Значение ДК выражали по отношению к содержанию общих липидов (ОЛ), которые определяли по реакции с сульфифосфованилиновым реактивом. Для определения первичных продуктов СРО и общей антиоксидантной активности (ОАА) измеряли интенсивность хемилюминесценции (ХЛ), инициированной пероксидом водорода, в присутствии избытка ионов двухвалентного железа, за 30 с (S30) и 60 с (S60), а также максимальную вспышку ХЛ (Im) за исследуемое время на хемилюминиметре Emilite 1105 (Biochemmack, РФ) [7]. ОАА оценивали по отношению уровней максимальной вспышки/

Таблица 1

Показатели, характеризующие состояние СРО в плазме крови у детренированных лиц ($M \pm m$)

Table 1

Indicators characterizing the state of FRO in blood plasma in detrained individuals ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Контрольная группа ($n = 15$)	Бывшие спортсмены	
		1-я группа ($n = 12$)	2-я группа ($n = 12$)
ТБКап, мкмоль/л	5,38 ± 0,26	7,46 ± 0,30*	5,65 ± 0,26
ДК, у.е./г ОЛ	0,25 ± 0,02	0,38 ± 0,03*	0,27 ± 0,02
ХЛ (пик) (Im), кФотон	80,5 ± 2,3	98,2 ± 3,5*	84,8 ± 2,7
ХЛ (S60), кФотон	1685,3 ± 41,9	2097,5 ± 57,3*	1741,6 ± 42,7
ХЛ (S30), кФотон	1104,2 ± 34,1	1361,8 ± 40,6*	1169,3 ± 36,4

Примечание: * — различия с контролем статистически достоверны ($p < 0,05$).Note: * — differences with control are statistically significant ($p < 0.05$).

светосумма за 30 с (Im/S). Метод определения антирадикальной активности (АРА) основан на обесцвечивании раствора 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила продуктами свободнорадикального окисления [8].

В плазме крови исследовано содержание витаминов-антиоксидантов — аскорбиновой кислоты (АК) и α -токоферола (α -ТФ). Уровень АК определяли колориметрическим методом с динитрофенилгидразином, α -ТФ — с альфа-2-, альфа-2-дипиридиллом [6]; содержание церулоплазмина (ЦП) — антиоксиданта плазмы крови — определяли модифицированным методом с парафенилендиамином [6].

Исследование содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) проводили в их фракциях по реакции с хлорным железом по методу Златкиса — Зака после осаждения апоВ-содержащих липопротеинов гепарином в присутствии солей марганца и разделения центрифугированием [6]. Надосадочную жидкость, содержащую ЛПВП, использовали для определения содержания холестерина и интенсивности ХЛ. Осадок, содержащий липопротеины низкой и очень низкой плотности (ЛПНП+ЛПОНП), растворяли в 2-М растворе сульфата аммония и также использовали для последующего определения содержания холестерина и интенсивности ХЛ. На основании биохимических исследований липопротеиновых фракций рассчитывали диагностические коэффициенты:

$$\{K_1\} = \frac{\text{ХЛ(ЛПНП + ЛПОНП)} \times \text{ХС(ЛПНП + ЛПОНП)}}{\text{ХЛ(ЛПВП)} \times \text{ХС(ЛПВП)}} \text{ и}$$

$$\{K_2\} = \frac{\text{ТБКап(ЛПНП + ЛПОНП)} \times \text{ХС(ЛПНП + ЛПОНП)}}{\text{ТБКап(ЛПВП)} \times \text{ХС(ЛПВП)}},$$

где ХЛ(ЛПНП+ЛПОНП) и ХЛ(ЛПВП) — общая светосумма интенсивности хемилюминесценции за 60 с фракций (ЛПНП+ЛПОНП) и ЛПВП соответственно; ТБКап(ЛПНП + ЛПОНП) и ТБКап(ЛПВП) — содержание ТБКап в соответствующих фракциях; ХС(ЛПНП +

ЛПОНП) и ХС(ЛПВП) — уровень холестерина соответствующих фракций.

Полученный цифровой материал обработан методом вариационной статистики с использованием программы Biostat и Statistica 6.0. с определением $M \pm m$, достоверность разницы определяли по t -критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

3. Результаты исследования и их обсуждение

Основные показатели, характеризующие СРО в плазме крови у бывших спортсменов и обследуемых контрольной группы, представлены в таблице 1. Установлено, что состояние детренированности сопровождается активацией реакций СРО, что подтверждается исследованием содержанием первичных (интенсивность ХЛ), промежуточных (содержанием ДК) и вторичных (содержание ТБКап) продуктов ПОЛ.

Содержание ТБКап, главным из которых является малоновый диальдегид (МДА), у бывших спортсменов 1-й группы увеличивалось на 38,6 %, что, по нашему мнению, говорит, с одной стороны, об интенсификации процессов СРО, которая связана с развитием стрессовой реакции при переходе от состояния повышенной повседневной двигательной активности к обычной (относительная гиподинамия), с другой — о деструктивных процессах в клеточных мембранах. Известно, что продукты СРО, в первую очередь МДА, являются лабильными мембран лизосом. Накопление продуктов СРО будет приводить к выходу лизосомальных ферментов и развитию атрофических процессов в мышечной ткани и снижению объема мышечной массы при прекращении занятий спортом. Кроме того, деструкция мембран, обусловленная интенсификацией СРО, будет приводить к нарушению мембранно-зависимых процессов, в частности нарушению работы транспортных систем и элиминации липопротеиновых комплексов, что, в свою очередь, не только способствует атрофическому процессу в скелетной мышце, но и будет оказывать неблагоприятное воздействие на общий метаболический статус

организма, в частности атерогенные изменения липопротеинового спектра. В то же время у бывших спортсменов 2-й группы, по сравнению с лицами контрольной группы, показатель содержания ТБКап был выше на 5,0 %, что говорит о стабилизации процесса детренированности и его стадийности.

При исследовании содержания ДК также установлена стадийность изменения изучаемого показателя с максимальными значениями у бывших спортсменов 1-й группы и более низкими у 2-й, превышающими величину этого показателя у лиц контрольной группы на 8,0 %. То есть в целом динамика данного показателя соответствует сдвигам содержания ТБКап, вместе с тем амплитуда сдвигов ДК была существенно выше, что свидетельствует о большей чувствительности данного показателя при исследовании реакций СРО.

Детальный анализ сдвигов показателей ХЛ дает возможность сделать вывод о существенной интенсификации образования первичных продуктов СРО при развитии состояния детренированности, что проявлялось наибольшими значениями показателей ХЛ у бывших спортсменов 1-й группы. При анализе сдвигов ХЛ с образованием промежуточных и вторичных продуктов ПОЛ следует отметить сопоставимую амплитуду этих сдвигов, что говорит о полной цепи СРО и характеризует снижение эффективности системы АОЗ у детренированных лиц, что связано, по нашему мнению, с развитием состояния относительной гиподинамии. Колебания маркеров окислительного стресса также была показана в фундаментальной работе [9] в условиях длительной антиортостатической гипокинезии.

Однако интенсивность протекания реакций СРО лимитируется не только силой воздействия различных неблагоприятных факторов. Важнейшее значение имеет состояние системы АОЗ, эффективность которой и формирует состояние оксидантного баланса организма. Нами исследованы следующие показатели системы

АОЗ в плазме крови: АОА, АРА, ЦП, АК и α -ТФ, а также суммарный показатель состояния оксидантного баланса организма в виде диагностических коэффициентов $\{K_1\}$ и $\{K_2\}$ Результаты представлены в таблице 2.

Расчет АОА плазмы крови и величина АРА не выявило достоверных отличий данных показателей у бывших спортсменов по сравнению с лицами контрольной группы. Однако ранее проведенные исследования свидетельствуют о повышенной АОА и АРА в плазме крови у активных спортсменов [10], поэтому в целом можно говорить снижении эффективности АОЗ у детренированных лиц.

Увеличение содержания ЦП у бывших спортсменов 1-й группы может носить не только компенсаторный характер на активацию процессов СРО, но и говорить о наличии стрессовой реакции [11, 12]. У бывших спортсменов 2-й группы содержание ЦП было ниже по сравнению с 1-й группой на 25,5% и выше по сравнению с лицами контрольной группы на 15,2%, что также будет свидетельствовать о сопровождении снижения привычной двигательной активности стадийной стрессовой реакцией.

Снижение эффективности системы АОЗ в состоянии детренированности подтверждается и достоверно более низкими значениями у бывших спортсменов витаминов-антиоксидантов С и Е. Данное явление можно связать с повышенным расходом неферментативных антиоксидантов для компенсации интенсификации реакций СРО и будет указывать на необходимость дополнительного поступления антиоксидантов с пищей.

Особый интерес представляет изучение оксидантного баланса в липопротеиновых фракциях, который оценивали по величине предложенных нами диагностических коэффициентов. Результаты исследований свидетельствуют о том, что при состоянии детренированности существенно снижается роль ЛПВП в поддержании оксидантного баланса, что проявляется в достоверно

Таблица 2

Показатели, характеризующие состояние АОЗ и оксидантного баланса в плазме крови у детренированных лиц ($M \pm m$)

Table 2

Indicators characterizing the antioxidant protection state and oxidative balance in blood plasma in detrained individuals ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n = 15)	Бывшие спортсмены	
		1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 12)
АОА, Im/S30	0,073 ± 0,002	0,072 ± 0,002	0,073 ± 0,002
АРА, % ингибирования	51,8 ± 2,6	49,4 ± 1,9	50,6 ± 2,5
ЦП, мг/л	256 ± 12	396 ± 18*	295 ± 14*
АК, мг/л	6,82 ± 0,23	5,66 ± 0,17*	6,29 ± 0,22
α -ТФ, мг/л	10,63 ± 0,56	7,98 ± 0,49*	8,88 ± 0,52*
$\{K_1\}$	2,90 ± 0,14	4,11 ± 0,19*	3,15 ± 0,15
$\{K_2\}$	3,61 ± 0,14	4,85 ± 0,21*	3,92 ± 0,16

Примечание: * — различия с контролем статистически достоверны ($p < 0,05$).

Note: * — differences with control are statistically significant ($p < 0.05$).

более высокими значениями диагностических коэффициентов у бывших спортсменов 1-й группы (соответственно {K1} на 41,2 %; $p < 0,001$, а {K2} на 34,3 %; $p < 0,001$). У бывших спортсменов 2-й группы {K1} и {K2} оставались выше, чем у лиц контрольной группы, но достоверно ниже по сравнению с бывшими спортсменами 1-й группы. Это позволяет рекомендовать данные коэффициенты в качестве надежного дополнительного критерия оценки функционального состояния бывших спортсменов и объясняет более низкие значения показателей АОА в плазме крови при состоянии детренированности. Эти механизмы следует учитывать в комплексной реабилитации бывших спортсменов.

4. Выводы

Резюмируя результаты исследования, можно сделать следующие выводы:

1. Состояние детренированности у бывших спортсменов, возникающее после прекращения занятий спортом до 2-х лет, характеризуется усилением

Вклад авторов:

Еликов Антон Вячеславович — написание текста статьи, сбор и статистическая обработка данных.

Коростелева Маргарита Михайловна — редактирование, утверждение финальной версии статьи.

Список литературы

1. Бахарева А.С., Исаев А.П., Эрлих В.В., Аминов А.С. Особенности эффективной долговременной адаптации и регуляции метаболического состояния лыжников-гонщиков. Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2016;(3):4–10.
2. Овчинников А.Н., Дерюгина А.В. Ротовая жидкость как высокоинформативный субстрат неинвазивного исследования процессов липопероксидации и повреждения мышечной ткани в условиях физических нагрузок. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(7):405–408.
3. Корнякова В.В., Конвай В.Д. Изменение антиоксидантного статуса крови у спортсменов циклических видов спорта в разные периоды тренировочного процесса. Успехи современного естествознания. 2015;(1-3):398–400.
4. Кокоулина О.П., Иванова В.А., Лубышев Е.А., Буянова Т.В. Социально-психологическая адаптация спортсменов после завершения профессиональной карьеры. Теория и практика физической культуры. 2019;(7):49–51.
5. Федотова И.В. Причины медико-психологической дезадаптации спортсменов высокой квалификации в постспортивном периоде. Физическое воспитание и спортивная тренировка. 2012;(1(3)):125–129.
6. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник. 2-е изд. Минск: Интерпрессервис; 2003.
7. Цапок П.И., Галкин А.А. Хемилюминесцентный метод определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови. Инф. листок № 175-98 Кировского ЦНТИ. Киров; 1998.

свободнорадикального окисления на фоне снижения ресурсов антиоксидантной защиты, с последующей обратной тенденцией после 2-х лет с момента прекращения занятий спортом.

2. Комплексное исследование показателей свободно-радикального окисления (ТБК активные продукты, диеновые конъюгаты, интенсивность хемилюминесценции) и антиоксидантной защиты (общая антиоксидантная активность, антирадикальная активность, активность церулоплазмينا, содержание аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола), а также расчетные диагностические коэффициенты) является надежным критерием для диагностики развития состояния детренированности.

3. Сдвиги оксидантного баланса, сопровождающие развитие состояния детренированности, рекомендуются учитывать в трактовке данных биохимических анализов, проведения комплексной реабилитации бывших спортсменов, а также создания продуктов функционального питания для бывших спортсменов.

Authors' contributions:

Anton V. Elikov — writing the text of the article, collecting and statistical processing of data.

Margarita M. Korosteleva — editing, approval of the final version of the article.

References

1. Bakhareva A.S., Isaev A.P., Erlich V.V., Aminov A.S. Features of effective long-term adaptation and regulation of the metabolic state of skiers-racers. Pedagogika, psikhologiya i medikobiologicheskie problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta = Pedagogics, Psychology, Medical-Biological Problems of Physical Training and Sports. 2016. (3):4–10 (In Russ.).
2. Ovchinnikov A.N., Deryugina A.V. Oral fluid as a highly informative substrate for non-invasive study of lipid peroxidation processes and muscle tissue damage under physical stress. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2019;64(7):405–408 (In Russ.).
3. Kornyakova V.V., Conway V.D. Changes in the antioxidant status of blood in athletes of cyclic sports in different periods of the training process. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences. 2015;(1-3):398–400 (In Russ.).
4. Kokoulina O.P., Ivanova V.A., Lubyshev E.A., Buyanova T.V. Socio-psychological adaptation of athletes after the end of their professional career. Teoriya i praktika fizicheskoi kul'tury = Theory and practice of physical culture. 2019;(7):49–51.
5. Fedotova I.V. Causes of medical and psychological maladjustment of highly qualified athletes in the post-sports period. Fizicheskoe vospitanie i sportivnaya trenirovka = Physical education and sports training. 2012;(1(3)):125–129 (In Russ.).
6. Kamyshnikov V.S. Clinical and biochemical laboratory diagnostics: reference book. 2nd ed. Minsk: Interpresservis Publ.; 2003 (In Russ.).
7. Tsapok P.I., Galkin A.A. Chemiluminescent method for determination of lipid peroxidation products in blood serum. Information sheet No. 175-98 of the Kirov Central Scientific and Technical Institute. Kirov; 1998 (In Russ.).

8. Арутюнян А.В., Прокопенко В.М., Евсюкова И.И., Косов М.Н., Опарина Т.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная активность у здоровых доношенных новорожденных детей. Физиология человека. 2001;27(3):133–136.

9. Журавлева О.А., Маркин А.А., Кузичкин Д.С., Логинов В.И., Вострикова Л.В. Динамика маркеров окислительного стресса при длительной антиортостатической гипокинезии. Физиология человека. 2016;42(1):94–99. <https://doi.org/10.7868/S0131164615060107>

10. Еликов А.В., Гастян А.Г. Антиоксидантный статус у спортсменов при выполнении дозированной физической нагрузки и в восстановительном периоде. Вопросы питания. 2017;86(2):23–31.

11. Волчегорский И.А., Хребтова А.Ю. Влияние психологических особенностей личности на уровень продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и ее антиокислительную активность. Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2004;90(3):339–344.

12. Волчегорский И.А., Цейликман В.Э., Львовская Е.И., Бубнов Н.В., Цейликман О.Б., Блюменталь О.Н., Синицкий А.И. Влияние повторных редко чередующихся иммобилизаций на устойчивость к гипоксии и на выраженность ангиогенного стресса у крыс. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005;91(4):394–399.

8. Arutyunyan A.V., Prokopenko V.M., Evsyukova I.I., Kosov M.N., Oparina T.I. Free radical oxidation and antioxidant activity in healthy full-term newborns. Human Physiology. 2001;27(3):378–381 <https://doi.org/10.1023/a:1010994510985>

9. Zhuravleva O.A., Markin A.A., Kuzichkin D.S., Loginov V.I., Vostrikova L.V. Dynamics of oxidation stress markers during long-term antiorthostatic hypokinesia: A retrospective study. Human Physiology. 2016;42(1):79–83 <https://doi.org/10.1134/s0362119715060109>

10. Elikov A.V., Gastyan A.G. Antioxidant status in athletes when performing dosed physical activity and in the recovery period. Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition. 2017;86(2):23–31

11. Volchegorskiy I.A., Khrebtova A.Yu. Influence of psychological characteristics of personality on the level of lipid peroxidation products in blood serum and its antioxidant activity. Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology. 2004;90(3):339–344 (In Russ.).

12. Volchegorskiy I.A., Tseilikman V.E., L'vovskaya E.I., Bubnov N.V., Tseilikman O.B., Blyumental' O.N., Sinitskii A.I. Influence of repeated rarely alternating immobilizations on resistance to hypoxia and on the severity of angiogenic stress in rats. Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology. 2005;91(4):394–399 (In Russ.).

Информация об авторах:

Еликов Антон Вячеславович*, к.м.н, доцент ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, 610027, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3042-8556> (anton_yelikov@mail.ru)

Коростелева Маргарита Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, 2/14; доцент кафедры управления сестринской деятельностью ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-648X> (7 (985) 567-78-22, korostel@bk.ru)

Information about the authors:

Anton V. Elikov*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the Department of Chemistry, Kirov State Medical University, 112, K. Marks str., Kirov, 610027, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3042-8556> (anton_yelikov@mail.ru)

Margarita M. Korosteleva, M.D., Ph.D, Senior Researcher of Sports Anthropology and Nutrition Laboratory, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, 2/14, bldg. 1, Ustyinsky side street, Moscow, 109240, Russia; Associate Professor, Department of Nursing Management of Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maclay str., Moscow, 117198, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-648X> (7 (985) 567-78-22, korostel@bk.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.5>

УДК 796.03

Тип статьи: Оригинальное исследование / Original Article



Влияние нормобарической гипоксии на динамику биохимических показателей при выполнении умственной работы

*Р.В. Тамбовцева, Д.И. Сечин**

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма» (ГЦОЛИФК), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение влияния нормобарической гипоксии на биохимические показатели крови для оценки гомеостатических изменений, вызванных умственной работой.

Материалы и методы: в научном наблюдении приняли участие 90 спортсменов высокой квалификации разных специализаций. Спортсмены выполняли психофизиологические тесты для определения умственной работоспособности в обычных условиях и при воздействии нормобарической гипоксии. Четырехкратно на разных этапах измерялись концентрации лактата (La), глюкозы (Glu), холестерина (Chol) и триглицеридов (Trigl) крови.

Результаты: у спортсменов после пребывания в условиях нормобарической гипоксии достоверно повысились показатели лактата, глюкозы, холестерина и триглицеридов, что свидетельствует о мобилизации энергетических ресурсов и усилении анаэробных процессов в ответ на нормобарическое воздействие. Повторное выполнение умственной работы после пребывания в условиях нормобарической гипоксии связано с выраженным снижением концентрации глюкозы, холестерина, триглицеридов наряду с незначительным повышением концентрации лактата.

Заключение: нормобарическое гипоксическое воздействие вызывает существенные изменения биоэнергетического профиля у спортсменов.

Ключевые слова: биохимические показатели, спортсмены, умственная работоспособность, гипоксия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тамбовцева Р.В., Сечин Д.И. Влияние нормобарической гипоксии на динамику биохимических показателей при выполнении умственной работы. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):84–89. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.5>

Поступила в редакцию: 23.11.2021

Принята к публикации: 23.12.2021

Online first: 28.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

*Автор, ответственный за переписку

Influence of normobaric hypoxia on the dynamics of biochemical indicators during the performance of mind work

*Ritta V. Tambovtseva, Dmitriy I. Sechin**

Russian State University of Physical Culture, Sport, Youth and Tourism (SCOLIPE), Moscow, Russia

ABSTRACT

The aim was to study the effect of normobaric hypoxia on biochemical parameters to assess homeostatic changes caused by mental work.

Materials and methods: 90 highly qualified athletes of various specializations took part in the scientific observation. Athletes performed psycho-physiological tests to determine mental performance under normal conditions and under the influence of normobaric hypoxia.

Results: the concentrations of lactate (La), glucose (Glu), cholesterol (Chol), and triglycerides (Trigl) in the blood were measured four times at different stages.

Conclusions: it was shown that athletes after staying in NH conditions significantly increased the La, Glu, Chol and Trigl indices, which indicates the mobilization of energy resources and an increase in anaerobic processes in response to NH exposure. Re-performance of mental work after exposure to NH was associated with a marked decrease in the concentration of Glu, Chol, and Trigl, along with a slight increase in the concentration of La after normobaric hypoxic exposure, there are significant changes in the bioenergetic profile in athletes.

Keywords: biochemical parameters, athletes, mental performance, hypoxia

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tambovtseva R.V., Sechin D.I. Influence of normobaric hypoxia on the dynamics of biochemical indicators during the performance of mind work. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):84–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.5>

Received: 23 November 2021

Accepted: 23 December 2021

Online first: 28 December 2021

Published: 30 December 2021

*Corresponding author

1. Введение

В настоящее время изучение компенсаторных и адаптационных механизмов организма спортсмена к различным вариациям газового состава внешней среды — одна из наиболее актуальных проблем современных медико-биологических научных дисциплин. Использование гипоксии в тренировочном процессе выступает одним из базовых элементов системы подготовки спортсменов различной квалификации и специализации [1–6], поскольку гипоксическое воздействие, согласно современным исследованиям, оказывает положительное влияние на физическую работоспособность. Между тем влияние гипоксии на умственную работоспособность спортсменов по-прежнему остается без должного внимания. Сведения о нем представлены лишь фрагментарно [7–9] и характеризуют данный фактор не только как негативный [10], но и в определенной мере положительный [11]. Малое количество исследований нормобарической гипоксии и ее эффекта на умственную работоспособность человека определяется еще и тем, что преимущественно изучаются иные формы гипоксии и их влияние на работоспособность людей различных специальностей, чья деятельность происходит в условиях прямого влияния данного фактора на организм. Остается практически мало изученным вопрос о биохимических изменениях в организме при выполнении умственной работы.

Таким образом, влияние гипоксических воздействий на умственную работоспособность спортсменов является вопросом, требующим углубленного исследования, что определяется низкой степенью разработанности данной проблемы и высокой ее актуальностью, обусловленной набором популярности использования гипоксических факторов.

Целью исследования явилось изучение влияния нормобарической гипоксии на биохимические показатели для оценки гомеостатических изменений, вызванных умственной работой.

2. Материалы и методы

Исследование проведено в лаборатории физиологии мышечной деятельности и восстановления НИИ спорта и спортивной медицины РГУФКСМиТ без риска для здоровья людей с соблюдением всех принципов этических норм и гуманности (Хельсинкская декларация, 2000 г., Директивы Европейского сообщества 86/609). В научном наблюдении участвовало 90 спортсменов высокой

квалификации разных специализаций (контрольная и экспериментальная группы) в возрасте 20–25 лет, которые на момент исследования были здоровы, осмотрены врачом, дали информированное согласие на участие в наблюдении с использованием гипоксических воздействий.

Спортсмены выполняли психофизиологические тесты для определения умственной работоспособности (УР) с применением аппаратно-программного комплекса «Спортивный психофизиолог» [12] и метода гипоксических проб с помощью гипоксикатора «Эверест-1, мод.07m».

Научное наблюдение было проведено в стандартных лабораторных условиях по следующему протоколу: на первом этапе спортсмены проходили предварительное психофизиологическое исследование в обычных условиях с целью получения параметров мышления, двигательных реакций и функций. Далее исследование проводилось с использованием нормобарической гипоксии (NH) (газовая смесь с 10 % O₂) в течение 30 минут. На третьем этапе проводилось повторное психофизиологическое исследование, направленное на выявление изменений показателей мышления, двигательных реакций и функций при воздействии гипоксическим стимулом. Выполнялись тесты на внешнем пульте АПК «Спортивный физиолог». Используемые психофизиологические тестовые задания адекватны для оценки УР человека и применяются в схожих исследованиях отечественных и зарубежных авторов [13]. Критерием досрочного завершения эксперимента было снижение показателя SpO₂ менее 60 % на протяжении 10 секунд либо потеря сознания испытуемым.

После проведения гипоксической пробы спортсмены отдыхали в условиях нормоксии на протяжении 5 минут, после чего приступали к повторному выполнению умственной работы.

Производился забор капиллярной крови для определения стандартных биохимических показателей: концентрации лактата (La), глюкозы (Glu), холестерина (Chol) и триглицеридов (Trigl) крови. Определение концентрации перечисленных биохимических показателей производилось с помощью портативных экспресс-анализаторов Multi-Care in и Nova biomedical Lactate Plus.

Первый забор капиллярной крови производился непосредственно перед первичным выполнением умственной работы. Второй — после выполнения умственной работы. Третий — после завершения гипоксической

пробы. Завершающий, четвертый — после выполнения повторной умственной работы.

По результатам выполнения математических операций с полученными биохимическими показателями получены три основных параметра: разность биохимических показателей, полученных до (Б1) и после (Б2) первичного выполнения умственной работы; разность биохимических показателей, полученных после первичного выполнения умственной работы (Б2) и после НН воздействия (Б3); разность биохимических показателей после НН воздействия (Б3) и после повторного выполнения умственной работы (Б4). Использовался тест Шапиро — Уилка. Сравнение показателей связанных и несвязанных выборок осуществлялось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (для связанных выборок) и *U*-критерия Манна — Уитни (для несвязанных выборок), также использовался односторонний дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса с последующим апостериорным анализом. Для отражения направленности и выраженности

изменений показателей умственной работоспособности производилась процедура вычитания показателей, полученных при повторном тестировании (Т2) из первоначальных результатов (Т1). Показатель разности вычислялся путем вычитания итогового показателя из исходного, что позволило оценить направленность и выраженность произошедших изменений биохимических показателей.

Полученные результаты обработаны с помощью математико-статистических методов (Microsoft Excel 2019).

3. Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены биохимические показатели контрольной и экспериментальной групп. Ввиду того что биохимические показатели представлены совокупностью результатов повторных измерений для каждой из обследованных групп, был применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана для подтверждения или отклонения предположения о наличии случайных различий в биохимических показателях.

Таблица 1

Результаты двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок по биохимическим показателям контрольной и экспериментальной групп

Table 1

The results of Fridman's two-factor rank analysis of variance for a sample of biochemical parameters of the control and experimental groups

Выборка	La	Glu	Chol	Trigl
КГ	0,15	0,01	0,84	0,17
ЭГ	0,00	0,00	0,00	0,00

Таблица 2

Биохимические показатели капиллярной крови контрольной и экспериментальной групп на различных этапах забора крови

Table 2

Biochemical parameters of capillary blood of the control and experimental groups at various stages of blood sampling

Показатель	Выборка	Этап забора капиллярной крови			
		Б1 Me (Q1; Q3)	Б2 Me (Q1; Q3)	Б3 Me (Q1; Q3)	Б4 Me (Q1; Q3)
La, ммоль/л.	КГ	0,95(0,77;1,4)	1,2(0,57;1,95)	1,2(0,77;1,67)	1,3(0,87;1,75)
	ЭГ	1,2 (0,80;1,2)	1,1 (0,80;1,10)	1,2 (0,9;1,2)*	1,4(1;1,4)
<i>p</i> -value (<i>U</i> -критерий)		0,46	0,94	0,28	0,40
Glu, ммоль/л.	КГ	5,5(5,35;5,75)	5,5(4,92;5,7)	5,2(4,8;5,6)	5,0(4,7;5,4)*
	ЭГ	5,6 (5,2;5,6)	5,4 (5;5,4)*	5,7(5; 5,75)*	5,0 (4,7;5)*
<i>p</i> -value (<i>U</i> -критерий)		0,80	0,90	0,07	0,65
Chol, ммоль, л.	КГ	5,6(5,1;6,02)	5,95(5,07;6,87)	5,85(5,15;6,32)	5,95(5,15;6,2)
	ЭГ	5,2 (4,7; 5,2)	5,8 (4,9; 5,8)*	5,9 (4,5;5,9)*	5,6 (4,8; 5,6)
<i>p</i> -value (<i>U</i> -критерий)		0,13	0,77	0,78	0,56
Trigl, ммоль, л.	КГ	1,7(1,2;2,3)	1,7(1,5;2,5)	1,7(1,6;2,4)	1,8 (1,5;2,5)
	ЭГ	1,5 (1,1;1,5)	1,8 (1,2; 1,8)*	1,8 (1,4;1,8)*	1,6 (1,2;1,6)*
<i>p</i> -value (<i>U</i> -критерий)		0,35	0,42	0,78	0,27

Примечание:* — различия по отношению к предшествующему измерению достоверны при *p*-value < 0,05.

Note: * — differences in relation to the previous measurement are significant at *p*-value < 0.05

Как видно из таблицы 1, у испытуемых контрольной группы лишь по показателю Glu различия показателей не являются случайными. У испытуемых экспериментальной группы по всем рассматриваемым биохимическим показателям изменения не носят случайного характера.

В таблице 2 представлена вся совокупность статистических показателей, отражающих изменения концентрации La, Glu, Chol и TrigI.

Сопоставление биохимических показателей для несвязанных выборок осуществлено при помощи *U*-критерия Манна — Уитни, было показано, что по биохимическим показателям значимых достоверных различий не наблюдается. Также было проведено сопоставление биохимических показателей для связанных выборок. Сравнивались биохимические показатели 2–4 этапов исследования с предшествующими измерениями. Сравнение проведено с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Реализация подобного подхода продиктована необходимостью определения достоверности изменений, происходящих при переходе от одного этапа исследования к другому. Данный подход позволил провести оценку изменений, вызванных предварительной умственной работой, гипоксическим воздействием, а также повторным выполнением умственной работы после пребывания в гипоксических условиях. Полученные результаты показали, что концентрация La при выполнении умственной работы обладает тенденцией к незначительному его повышению и сохраняется даже на протяжении последующего за работой отдыха. При этом повторная умственная работа более не вызывает выраженных изменений; показатель Glu характеризуется постепенной тенденцией к снижению, однако после повторного выполнения умственной работы отмечается статистически достоверное снижение данного показателя. Факт статистически достоверного снижения показателя Glu после повторного выполнения умственной работы обусловлен продолжительностью исследования и подкрепляется отсутствием приема пищи или напитков, содержащих углеводы за час до и непосредственно во время проведения исследования; показатель Chol обладает тенденцией к повышению после выполнения первого блока исследования, с последующим устойчивым нахождением на устойчивом уровне; концентрация TrigI после выполнения первого блока исследования достигает своего максимума и удерживается на достигнутом уровне до конца исследования. Обладая сведениями о динамике приведенных биохимических показателей на протяжении экспериментального исследования, можно перейти к непосредственной описательной характеристике данных показателей при условии осуществления гипоксического воздействия между обоими блоками выполняемой умственной работы. Было показано, что пребывание в условиях гипоксии вызвало достоверное повышение концентрации La крови, как и повторное выполнение умственной работы; концентрация Glu после гипоксического воздействия

отличается от показателей испытуемых, пребывавших в условиях нормоксии и характеризуется статистически достоверным повышением. Повторное выполнение умственной работы вызывает значительное снижение концентрации Glu крови ($p < 0,001$), концентрация Chol достоверно повышается после пребывания в условиях влияния гипоксического фактора, а при повторной умственной работе, наоборот, обладает тенденцией к снижению; концентрация TrigI достоверно повышается после воздействия гипоксического фактора, а после выполнения повторной умственной работы обладает тенденцией к достоверному ее снижению.

Достоверное повышение лактата крови обусловлено усугублением физиологической гипоксии, которая присутствует не только при интенсивной деятельности, но и в условиях покоя. Для спортсменов экспериментальной группы, пребывавших в условиях воздействия NH, отмеченная тенденция повышения концентрации La согласуется с научными данными о переходе от окислительных процессов энергообразования в головном мозге к гликолитическим [14].

Показатель глюкозы свидетельствует о ее мобилизации после пребывания в гипоксических условиях, а также более высокой глюкозной стоимости умственной работы. Данная реакция соотносится с существующими представлениями о поддержании образования АТФ методом субстратного фосфорилирования за счет гликолиза [3, 5, 15, 16].

Динамика триглицеридов и холестерина наиболее выражена при многократных гипоксических воздействиях. Однако отмеченные статистически достоверные изменения, касающиеся повышения показателей жирового обмена, являются следствием изменения процессов энергопотребления и энергообразования, связанных с повышением вклада гликолиза в общие процессы энергопродукции.

4. Выводы

Таким образом, согласно представленным показателям, целесообразно сделать заключение об изменении активности механизмов энергообеспечения, вызванных как выполнением самой умственной работы, так и после пребывания в условиях воздействия NH-фактора. У спортсменов после пребывания в условиях NH достоверно повысились показатели La, Glu, Chol и TrigI, что свидетельствует о мобилизации энергетических ресурсов и усилении анаэробных процессов в ответ на NH-воздействие. Повторное выполнение умственной работы после пребывания в условиях NH связано с выраженным снижением концентрации Glu, Chol и TrigI наряду с незначительным повышением концентрации La.

Соотнося факты о снижении результативности при выполнении моторных задач и перестройке механизмов энергообеспечения в сторону усиления анаэробных процессов после NH-условий, логично предположить, что после нормобарического гипоксического воздействия происходят существенные изменения биоэнергетического профиля у спортсменов.

Вклад авторов:

Тамбовцева Ритта Викторовна — сбор и обработка материала, редактирование.

Сечин Дмитрий Иванович — сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contributions:

Ritta V. Tambovtseva — collection and processing of material, editing.

Dmitriy I. Sechin — collection and processing of material, manuscript preparation.

Список литературы

1. Асташова А.Н., Карпухин Г.Н., Федоров В.П. Горная тренировка в авиации, медицине, спорте. OlymPlus. Гуманитарная версия. 2019;(1):96–101.
2. Бреслав И.С., Волков Н.И., Тамбовцева Р.В. Дыхание и мышечная активность человека в спорте. Москва: Советский спорт; 2013.
3. Бурых Э.А. Общие закономерности и индивидуальные особенности интегративного ответа организма человека на воздействие острой нормобарической гипоксии: автореферат дис. доктора медицинских наук. Санкт-Петербург: Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук; 2020.
4. Иорданская Ф.А. Гипоксия в тренировке спортсменов и факторы, повышающие её эффективность. Москва: Советский спорт; 2015.
5. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка в спорте высших достижений. Спортивная медицина. 2008;(1):9–25.
6. Колчинская А.З. Кислород, физическое состояние работоспособности. Киев: Наукова думка; 1991.
7. Балиоз Н.В., Кривошеков С.Г. Индивидуально-типологические особенности ЭЭГ спортсменов при остром гипоксическом воздействии. Физиология человека. 2012;38(5):24–32.
8. Капилевич Л.В., Ежова Г.С., Захарова А.Н., Кабачкова А.В., Кривошеков С.Г. Биоэлектрическая активность головного мозга и церебральная гемодинамика у спортсменов при сочетании когнитивной и физической нагрузки. Физиология человека. 2019;45(2):58–69. <https://doi.org/10.1134/S0131164619010089>
9. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Кислород. Радиация. Мозг. Структурно-функциональные паттерн. Воронеж: Научная книга; 2011.
10. Blacker K.J., Seech T.R., Funke M.E., Kinney M.J. Deficits in visual processing during hypoxia as evidenced by visual mismatch negativity. *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2021;92(5):326–332. <https://doi.org/10.3357/AMHP.5735.2021>
11. Jung M., Zou L., Yu J.J., Ryu S., Kong Z., Yang L., et al. Does exercise have a protective effect on cognitive function under hypoxia? A systematic review with meta-analysis. *J. sport health sci.* 2020;9:562–577. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.04.004>
12. Корягина Ю.В., Нопин С.В. Аппаратно-программные комплексы исследования психофизиологических особенностей спортсменов. Вопросы функциональной подготовки в спорте высших достижений. 2013;1(1):70–78.
13. Williams T.B., Corbett J., McMorris T., Young J.S., Dicks M., Ando S., et al. Cognitive performance is associated with cerebral oxygenation and peripheral oxygen saturation, but not plasma catecholamines, during graded normobaric hypoxia. *Exp. physiol.* 2019;104(9):1384–1397. <https://doi.org/10.1113/EP087647>
14. Самойлов М.О. Реакции нейронов мозга на гипоксию. Ленинград: Наука; 1985.
15. Цыганова Т.Н. Использование нормобарической интервальной гипо-гипероксической тренировки в профилактике митохондриальных дисфункций (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий.* 2019;(2):126–130.

References

1. Astashova A.N., Fedorov V.P. Mountain training in aviation, medicine, sports. OlymPlus. Gumanitarnaya versiya = OlymPlus. Humanitarian version. 2019;(1):96–101 (In Russ.).
2. Breslav I.S., Volkov N.I., Tambovtseva R.V. Breathing and muscle activity of a person in sports. Moscow: Sovetskii sport Publ.; 2013 (In Russ.).
3. Burykh E.A. General patterns and individual characteristics of the integrative response of the human body to the impact of acute normobaric hypoxia: abstract of thesis Doctors of Medical Sciences. St. Petersburg: Sechenov institute of evolutionary physiology and biochemistry Russian academy of sciences; 2020 (In Russ.).
4. Iordanskaya F.A. Hypoxia in training athletes and factors that increase its effectiveness: monograph. Moscow: Sovetskii sport Publ.; 2015 (In Russ.).
5. Kolchinskaya A.Z. Interval hypoxic training in elite sports. *Sportivnaya meditsina = Sports medicine.* 2008;(1):9–25 (In Russ.).
6. Kolchinskaya A.Z. Oxygen, physical condition, working capacity. Kiev: Naukova dumka Publ.; 1991 (In Russ.).
7. Balioz N.V., Krivoshchekov S.G. Individual-typological characteristics of the EEG of athletes during acute hypoxic exposure. *Human Physiology.* 2012;38(5):470–477. <https://doi.org/10.1134/s0362119712050027>
8. Kapilevich L.V., Ezhova G.S., Zakharova A.N., Kabachkova A.V., Krivoshchekov S.G. Bioelectrical activity of the brain and cerebral hemodynamics in athletes with a combination of cognitive and physical load. *Human Physiology.* 2019;45(2):164–173. <https://doi.org/10.1134/s0362119719010080>
9. Ushakov I.B., Fedorov V.P. Oxygen. Radiation. Brain. Structural — functional pattern. Voronezh: Nauchnaya kniga Publ.; 2011 (In Russ.).
10. Blacker K.J., Seech T.R., Funke M.E., Kinney M.J. Deficits in visual processing during hypoxia as evidenced by visual mismatch negativity. *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2021;92(5):326–332. <https://doi.org/10.3357/AMHP.5735.2021>
11. Jung M., Zou L., Yu J.J., Ryu S., Kong Z., Yang L., et al. Does exercise have a protective effect on cognitive function under hypoxia? A systematic review with meta-analysis. *J. sport health sci.* 2020;9:562–577. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.04.004>
12. Koryagina Yu.V., Nopin S.V. Hardware-software complexes for the study of the psychophysiological characteristics in athletes. *Voprosy funktsional'noi podgotovki v sporte vysshikh dostizhenii [Issues of functional training in elite sports].* 2013;1(1):70–78 (In Russ.).
13. Williams T.B., Corbett J., McMorris T., Young J.S., Dicks M., Ando S., et al. Cognitive performance is associated with cerebral oxygenation and peripheral oxygen saturation, but not plasma catecholamines, during graded normobaric hypoxia. *Exp. physiol.* 2019;104(9):1384–1397. <https://doi.org/10.1113/EP087647>
14. Samoilov M.O. Reactions of brain neurons to hypoxia. Leningrad: Nauka Publ.; 1985 (In Russ.).
15. Tsyganova T.N. The use of normobaric interval hypo-hyperoxic training in the prevention of mitochondrial dysfunctions (review article). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Journal of new medical technologies.* 2019;(2):126–130 (In Russ.).

16. Солкин А.А., Белявский Н.Н., Кузнецов В.И. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2012;11(1):6–14.

16. Solkin A.A., Belyavsky N.N., Kuznetsov V.I. The main mechanisms of the formation of brain protection during adaptation to hypoxia. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University. 2012;11(1):6–14 (In Russ.).

Информация об авторах:

Тамбовцева Ритта Викторовна, д.б.н., профессор, академик РАЕ, заведующая кафедрой биохимии и биоэнергетики спорта им. Н.И. Волкова, заведующая лабораторией физкультурно-оздоровительных технологий ФГБОУВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма» (ГЦОЛИФК), 105122, Москва, Сиреневый бульвар, 4 (ritta7@mail.ru)

Сечин Дмитрий Иванович* — младший научный сотрудник кафедры физиологии ФГБОУВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма» (ГЦОЛИФК), 105122, Москва, Сиреневый бульвар, 4 (dimasechin@gmail.com)

Information about the authors:

Ritta V. Tambovtseva — D.Sc. (Biology), Professor, Head of the Department of biochemistry and bioenergetics of sports named after N.I. Volkova Russian State University of Physical Culture, Sport, Youth and Tourism (SCOLIPE), 4 Sirenevyy blvd., Moscow, 105122, Russia (ritta7@mail.ru)

Dmitriy I. Sechin* — Junior Researcher, Postgraduate Student, Russian State University of Physical Culture, Sport, Youth and Tourism (SCOLIPE), 4 Sirenevyy blvd., Moscow, 105122, Russia (dimasechin@gmail.com)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.1>

УДК 577.21

Тип статьи: обзор литературы / Articles review



Преаналитические особенности определения циркулирующих микроРНК как новых специфических биомаркеров реакции организма на физическую нагрузку

П.В. Постников^{1,*}, И.В. Пронина^{1,2}

¹ *Национальная антидопинговая лаборатория (институт) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (НАДЛ МГУ), Москва, Россия*

² *ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия*

РЕЗЮМЕ

МикроРНК — малые некодирующие одноцепочечные РНК, длиной от 18 до 25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне посредством специфического связывания с мРНК-мишенью, приводящего к ее деградации. В последние десятилетия разработка технологий определения профилей экспрессии микроРНК стала важной частью исследовательских проектов, а роль микроРНК в качестве потенциальных высокоинформативных молекулярных биомаркеров различных физиологических и патологических процессов в организме активно изучается научным сообществом. В частности, физическая активность является важным модифицирующим фактором для циркулирующих микроРНК. В отличие от классических биохимических показателей крови, которые могут изменяться с течением времени в зависимости от температуры и условий хранения образца, микроРНК остаются стабильными при хранении и даже при многократных циклах замораживания-оттаивания, что делает их привлекательной и легкодоступной мишенью для обнаружения. Тем не менее определение профиля экспрессии микроРНК в клинической практике все еще является затруднительным из-за высокой неоднородности аналитических процедур, используемых для испытаний. В спортивной медицине особо важным является преаналитический этап, так как часто условия отбора биопроб не стандартизированы и могут влиять на результат анализа. В данном обзоре показана роль микроРНК в качестве новых чувствительных биомаркеров эффективности тренировочного процесса и регуляторов реакции организма в ответ на физическую активность, а также рассмотрены некоторые преаналитические аспекты анализа профилей экспрессии микроРНК.

Ключевые слова: физическая активность, спортсмены, микроРНК, биомаркеры, преаналитический этап

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Постников П.В., Пронина И.В. Преаналитические особенности определения циркулирующих микроРНК как новых специфических биомаркеров реакции организма на физическую нагрузку. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):90–103. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.1>

Поступила в редакцию: 18.10.2021

Принята к публикации: 25.11.2021

Online first: 25.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

*Автор, ответственный за переписку

Preanalytical features of the determination of circulating microRNAs as new specific biomarkers of the body's response to physical activity

Pavel V. Postnikov^{1,*}, Irina V. Pronina^{1,2}

¹ *National anti-doping laboratory (Institute) of Moscow State University named after M.V. Lomonosov (NADL MSU), Moscow, Russia*

² *Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of General Pathology and Pathophysiology", Moscow, Russia*

ABSTRACT

MicroRNAs are small non-coding single-stranded RNAs, 18 to 25 nucleotides long, they regulate gene expression at the post-transcriptional level through specific binding to the target mRNA, leading to its degradation. In recent decades, the development of technologies for determining the expression profiles of miRNAs has become an important part of research projects, and the role of miRNAs as potential highly informative molecular

biomarkers of various physiological and pathological processes in the body is actively explored by the scientific community. In particular, physical activity is an important modifying factor for circulating miRNAs. Unlike classical blood biochemical parameters, which can change over time depending on the temperature and storage conditions of the sample, microRNAs remain stable during storage and even after multiple freeze-thaw cycles, which makes them an attractive and easily accessible target for detection. However, the determination of the microRNA expression profile in clinical practice is still difficult due to the high heterogeneity of analytical procedures used for testing. In sports medicine, the preanalytical stage is especially important, since often the conditions for sampling are not standardized and can affect the analysis result. This review shows the role of miRNAs as new sensitive biomarkers of the effectiveness of the training process and regulators of the body's response to physical activity, and also discusses some preanalytical aspects of the analysis of miRNA expression profiles.

Keywords: physical activity, athletes, microRNA, biomarkers, preanalytical stage

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Postnikov P.V., Pronina I.V. Preanalytical features of the determination of circulating microRNAs as new specific biomarkers of the body's response to physical activity. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):90–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.1>

Received: 18 October 2021

Accepted: 25 November 2021

Online first: 25 December 2021

Published: 30 December 2021

*Corresponding author

МикроРНК являются тонкими посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов в сложной сети клеточных процессов. Несмотря на то что сами микроРНК образуются внутри клетки, они высвобождаются во внеклеточное пространство в виде микровезикул (экзосом) или связываются с липопротеинами высокой плотности, или с комплексами рибонуклеопротеидов с белком аргонауте 2 (Ago2), или нуклеофосмином и затем попадают непосредственно в биологические жидкости организма: плазму, спинномозговую жидкость, мочу, слюну [1, 2]. В многочисленных исследованиях сообщается о потенциальной роли циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров при различных заболеваниях и состояниях [3–10]. Изменения профиля экспрессии этих малых некодирующих РНК могут выступать в качестве ранней реакции организма на физиологический или патологический раздражитель, будучи даже более чувствительными, чем канонические биохимические маркеры. Биологические функции микроРНК пока еще полностью не изучены, однако опубликованные данные говорят о том, что они действуют как сигнальные молекулы, ответственные за реализацию процессов ангиогенеза [11], воспаления [12, 13], дифференциации клеток [14], роста [15], ответа на физическую нагрузку [16–18] и состояние гипоксии [19, 20]. В отдельных публикациях даже рассматривается эндокринная роль циркулирующих микроРНК [21]. Учитывая их чувствительность к физической активности, в ряде исследовательских работ циркулирующие микроРНК были предложены в качестве специфических показателей реакции организма на различные схемы тренировок или возможной оценке их эффективности. Однако существует критическая проблема воспроизводимости анализа профиля микроРНК, связанная не только с самими методами определения, но и в значительной части с различиями в преаналитических этапах. Требуется более развернутое систематическое исследование влияния отдельных преаналитических переменных, таких как выбор

матрицы (например, плазма или сыворотка), условия отбора и хранения образцов, контаминация, условия центрифугирования и др. [5, 22], на определяемые уровни микроРНК в крови.

Цель исследования: обобщение основных имеющихся знаний о преаналитическом управлении биологическим образцом наряду с неоспоримой важностью оценки уровней циркулирующих микроРНК как специфических регуляторов ответа на физическую активность и эффективности тренировочного процесса, что может заложить основы персонализированного подхода к определению результативности спортсменов.

1. Биогенез и физиологическая роль микроРНК

МикроРНК — это малые некодирующие молекулы РНК, играющие одну из ключевых ролей в регуляции экспрессии генов. Впервые микроРНК была обнаружена в 1993 году, когда Амброс обнаружил у *C. elegans* небольшую однонитевую РНК lin-4, выполняющую регуляторные функции. Ученые выяснили, что lin-4 регулирует экспрессию гена lin-14 посредством антисмыслового РНК-РНК взаимодействия [23]. Регуляторные системы на основе этих одноцепочечных РНК существуют как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных [24], растений [25] и вирусов [26]. Впечатляющий рост числа исследований в области микроРНК в последние годы привел к созданию универсальной базы данных микроРНК (www.mirbase.org). На сегодняшний момент в этой базе собраны сведения о более чем 28 000 различных микроРНК, имеющих универсальную номенклатуру, с приведенными нуклеотидными последовательностями, предсказанными генами-мишенями, регуляцию которых та или иная молекула осуществляет, и ссылки на первоисточники [27].

В организме человека обнаружено более 2675 микроРНК. Кодированные последовательности микроРНК широко распространены по всему геному, за исключением Y-хромосомы, где их сравнительно мало [28, 29].

Последовательности ДНК, кодирующие микроРНК, могут быть расположены в некодирующих областях, внутри интронов и в нетранслируемой области (UTR) генов, кодирующих белок; они эпигенетически регулируются метилированием и деацетилизацией, как это происходит с классическими генами [30]. Последовательности ДНК, кодирующие микроРНК, транскрибируются РНК-полимеразой II в первичный транскрипт, называемый пре-микроРНК. Внутри ядра фермент Droscha расщепляет фрагменты, фланкирующие область стволовой петли, создавая пре-микроРНК, которая затем экспортируется в цитоплазму с помощью белка экспортина 5, где фермент Dicer высвобождает двухцепочечную зрелую микроРНК. Одна цепь дуплекса обычно разрушается (звездчатая цепь), в то время как другая цепь встраивается в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), ферментный комплекс, содержащий белок аргонауте 2 (Ago2). В некоторых случаях звездчатая цепь также генерирует зрелую микроРНК: в этом случае две микроРНК, происходящие из одной и той же цепи, называются одним и тем же именем, но разными суффиксами -3p и -5p, в зависимости от молекулярного окончания, из которого они генерируются. Комплекс RISC связывает зрелую микроРНК, которая затем переходит на мРНК-мишень (рис. 1).

Пре-микроРНК синтезируется в ядре клетки и проходит первичный процессинг комплексом белков Droscha и DGCR8. Полученная пре-микроРНК длиной 70–120 нуклеотидов при помощи белка экспортина 5 выходит

в цитоплазму, где с помощью белка Dicer проходит дальнейший процессинг с образованием зрелой микроРНК и комплементарной ей «звездчатой» цепи, которая чаще всего деградирует. Зрелая микроРНК в составе рибонуклеопротеинового комплекса RISC взаимодействует с матричной РНК-мишенью, вызывая ее деградацию или ингибирование трансляции.

Обычно нуклеотиды в положениях 2–7 (называемые «затравочной областью») являются наиболее важными для ассоциации с транскриптами-мишенями. Взаимодействие микроРНК-мРНК вызывает деградацию мРНК и, следовательно, ингибирование трансляции, реже ингибирование трансляции без разрушения мРНК. Одна микроРНК способна регулировать сотни генов [31], но верно и обратное: один ген может регулироваться несколькими микроРНК.

Фундаментальная роль регуляторной системы на основе микроРНК была продемонстрирована нокаутом Dicer-1 у мышей, который, как было установлено, приводил к летальному исходу на ранних эмбриональных стадиях [32]. Более того, было показано, что несколько микроРНК выполняют важные функции в регуляции и дифференцировке человеческих эмбриональных стволовых клеток даже на первых стадиях эмбрионального развития [33]. Важность аппарата микроРНК была также продемонстрирована с помощью условного нокаута Dicer в эмбриональных стволовых клетках мышей, что привело к дефектам пролиферации, вызванным отсутствием зрелых микроРНК [34].

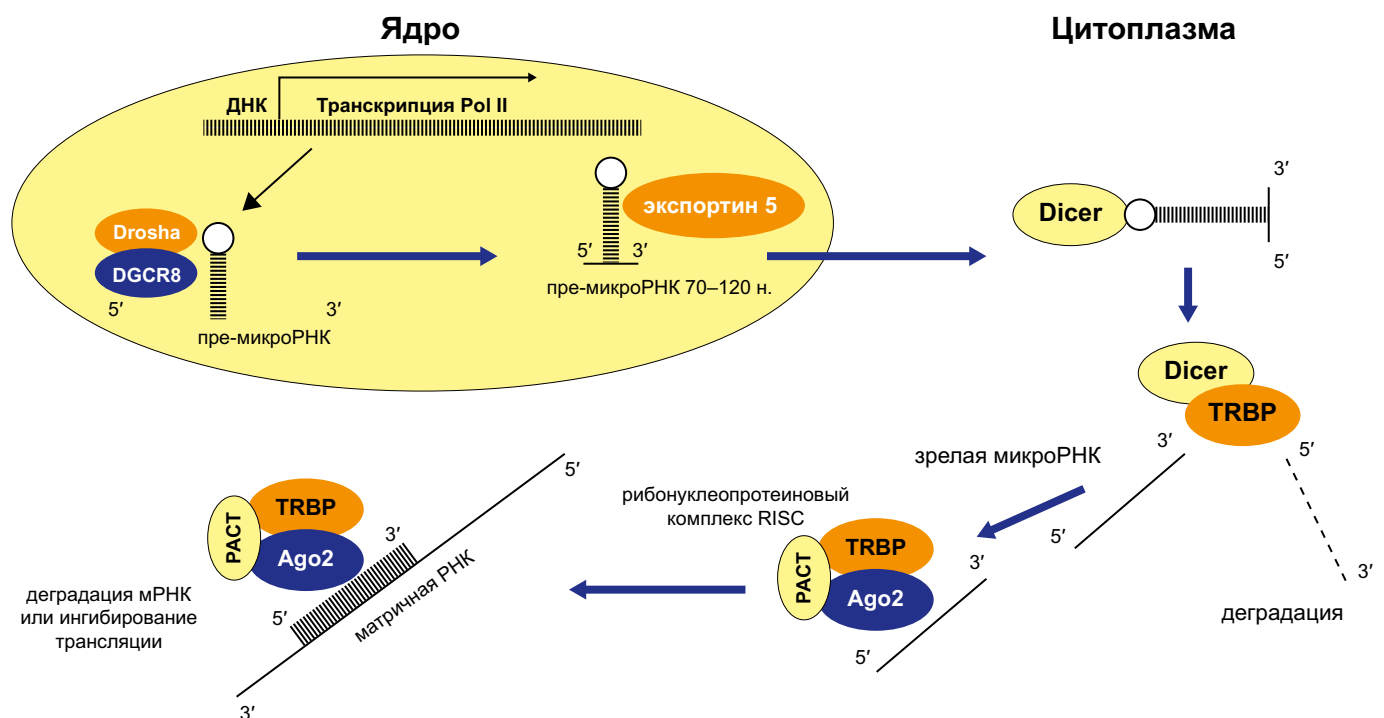


Рис. 1. Схема биогенеза микроРНК
Fig. 1. Scheme of microRNA biogenesis

МикроРНК являются плеiotропными факторами, непосредственно участвующими в регуляции экспрессии генов, позволяющими определять сложные генные сети, управляющие всеми клеточными функциями.

2. МикроРНК как биомаркеры

На основе статьи Morrow и соавт., опубликованной в 2007 году и посвященной проблеме диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, критериями оценки пользы новых биомаркеров являются: 1) возможность их измерения в клинических условиях; 2) проведение подтверждающего анализа в нескольких исследованиях; 3) прямое влияние на постановку диагноза или медицинское заключение [35].

Рассмотрим степень соответствия микроРНК этим критериям.

Критерий измеримости в клинических условиях удовлетворен, поскольку биологические образцы для определения микроРНК можно собирать минимально инвазивно или неинвазивно — это кровь (в том числе, сыворотка и плазма), моча, спинномозговая жидкость, слюна. Анализ вышеприведенных биологических жидкостей можно легко проводить в клинических диагностических лабораториях так же, как и создавать их хранилища для дальнейших исследований. Это особенно полезно в случае изучения состояний, поражающих ткани, которые труднодоступны для биопсии (например, кости) [36].

Выполнение двух других критериев пока ещё затруднено.

В настоящее время сложно выполнить валидацию методов определения уровня экспрессии микроРНК, в основном, из-за отсутствия аналитической стандартизации. Сравнительное исследование количественной оценки внутриклеточных и циркулирующих микроРНК с помощью нескольких ПЦР-платформ и секвенирования следующего поколения продемонстрировало удивительно низкое соответствие между профилями микроРНК, которые были названы дифференциально экспрессируемыми, каждой платформой [37]. Таким образом, при разработке новых потенциальных биомаркеров на основе микроРНК аналитические платформы и протоколы должны оставаться неизменными на протяжении всего периода разработки (от их обнаружения и проверки и до клинических испытаний) и переход на окончательную коммерческую платформу, вероятно, потребует дополнительных валидаций [38].

Другой большой проблемой является тот факт, что большинство данных об экспрессии микроРНК в биожидкостях представляют собой относительные, а не абсолютные значения измеряемого количества на стандартный объем. Это влияет не только на сопоставимость данных между разными лабораториями, но и на сопоставимость данных между разными исследованиями в одной лаборатории.

Среди занимающихся изучением профилей экспрессии микроРНК исследователей нет единого мнения о том, могут ли априори определенные контрольные (референсные) гены использоваться для нормализации данных [36, 38]. Существует понятие тканеспецифичности референсных генов. Некоторые исследователи предпочитают использовать в качестве референсного гена вносимый на определенном этапе внутренний контроль — синтезированный олигонуклеотид с последовательностью, не встречающейся у человека.

Наконец, возможность влияния профиля экспрессии микроРНК на постановку диагноза все еще не полностью установлена из-за неопределенности значения этих молекул и изменения их экспрессии в тех или иных патологических процессах. Образ жизни и болезни: привычки, циркадный ритм, сопутствующие заболевания — вызывают межличностные различия уровней микроРНК в кровотоке, что может ограничивать их клиническую применимость в качестве биомаркеров.

В настоящее время определено, что пол не является основным фактором вариаций уровней циркулирующих микроРНК [39], а физическая активность [17, 18], курение [40], диеты (посредством модуляции липопротеина высокой плотности ЛПВП, носителя микроРНК) [41] и циркадный ритм [42] оказывают значимое влияние на уровни и амплитуду изменений специфических циркулирующих микроРНК. Более того, на уровни циркулирующих микроРНК влияет функция почек (общий уровень циркулирующих микроРНК снижается у пациентов с хроническим заболеванием почек [43]), в то время как зависимость от функциональности печени пока неизвестна [36]. Следовательно, исследования, сфокусированные на циркулирующих микроРНК, требуют четкого определения времени сбора образцов, критериев включения и исключения пациентов, учитывающих самые разнообразные факторы (скорость клубочковой фильтрации, ночное голодание, определенная диета), чтобы свести к минимуму их влияние [36].

Аномальная экспрессия отдельных микроРНК или их семейств была обнаружена при нескольких заболеваниях, включая рак, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные и аутоиммунные заболевания, а также при многих других [44, 45]. Экспрессия микроРНК изменяется в опухолях по сравнению с нормальной тканью, и некоторые из них могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров специфической неоплазии [46]. Профиль экспрессии микроРНК (miRNome) имеет большой диагностический потенциал, поскольку он может быть специфичным для любого заболевания или любого физиологического изменения. Несмотря на накопление знаний по участию микроРНК в физиологических и патофизиологических процессах, их использование в клинической практике крайне ограничено. В настоящее время продолжают исследования роли микроРНК как регуляторов в различных сигнальных путях в клетке.

Реализация использования микроРНК как биомаркеров, помимо оптимизации аналитических методов, влечет за собой огромные усилия по стандартизации операционных процедур для их правильного определения [47], а также систематическую оценку чувствительности методов к преаналитическим факторам — факторам образа жизни, — чтобы определить надежный протокол для последующих клинических исследований.

3. МикроРНК и физические нагрузки

Физическая активность — один из наиболее эффективных способов в долгосрочной перспективе улучшения качества жизни, учитывая ее положительное влияние на сердечно-сосудистую, когнитивную и иммунную функции, процессы костного и энергетического обмена [48].

Физические упражнения благодаря механической стимуляции и метаболической активации модулируют экспрессию генов, кодирующих как структурные, так и функциональные белки [49] в скелетных и сердечных мышечных волокнах. Многие из продуктов экспрессии этих генов обнаруживаются в кровотоке ввиду усиления окислительных процессов и, как следствие, повышения проницаемости мембран миоцитов, гибели миофибрилл в результате физиологического обновления или повреждения и т.д. и могут использоваться в качестве потенциальных маркеров мышечной активности или повреждения [50]. Помимо белков сокращающиеся или поврежденные миоциты высвобождают в кровоток и другие биологически активные молекулы, в том числе микроРНК. В научных исследованиях циркулирующие микроРНК являются новыми маркерами молекулярных механизмов адаптации организма к физическим нагрузкам [16–18]. В нескольких исследованиях были идентифицированы группы микроРНК, специфичных для скелетных и сердечной мышц, в их числе miR-1, miR-133a, miR-206, miR-208a, miR-208b и miR-499, которые регулируют такие биологические процессы в мышцах, как рост, развитие, метаболическая адаптация и восстановление. У здоровых людей они присутствуют в очень низких количествах, а их повышенный уровень в кровотоке может использоваться в качестве биомаркера для определения эффективности тренировочных схем, специально разработанных для улучшения конкретных функций, а также для ранней диагностики аномального ответа организма на высокую тренировочную нагрузку или заболевания сердца (например, инфаркт миокарда и какие-либо патологии органа) [51–53].

Baggish и соавт. [16] проанализировали циркулирующие микроРНК в плазме крови молодых здоровых спортсменов до и после 90 дней интенсивных тренировок по академической гребле, ориентированных на выносливость. Авторы обнаружили корреляцию между пиковыми уровнями miR-146a и максимальными объемами относительного потребления кислорода на кг массы тела (VO_{2max}). Повышение уровня циркулирующей miR-146a

после упражнений на выносливость также было продемонстрировано Wardle [54]. Baggish и др. [16] смогли обнаружить прямую корреляцию между изменениями в экспрессии miR-20a до и после тренировки и относительным увеличением максимального потребления кислорода, вызванным тренировкой, указывая тем самым, что изменения концентрации микроРНК действительно могут служить маркерами для адаптации к тренировке [55].

В нескольких исследованиях продемонстрирована повышенная регуляция циркулирующих miR-1 и miR-133a в ответ на единожды выполняемый комплекс физических упражнений и длительный цикл тренировок, независимо от типа упражнений — на выносливость или на силу (сопротивление) [56, 57]. Поскольку эти две микроРНК специфичны для мышечных клеток, то вполне вероятно, что они могут высвобождаться за счет сокращения скелетных мышц или обновления мышечных волокон.

В других исследованиях в зависимости от участника эксперимента, типа физической нагрузки, ее продолжительности и интенсивности изменяется экспрессия широкого спектра микроРНК [58, 59].

Обнаружено, что уровни экспрессии miR-21, miR-221, miR-222 и miR-146a, принимающих непосредственное участие в процессах воспаления, ангиогенеза, ответа на гипоксию и дифференцировке мышц [16], временно увеличивались после интенсивных тренировок, требующих выносливости, состоящих из циклических тестов при максимальном потреблении кислорода (VO_{2max}). В некоторых работах, напротив, отмечалось значительное уменьшение уровней miR-146a и miR-221 в сыворотке после того же типа тренировок [60, 61].

В частности, уровень miR-486, активно экспрессируемой в скелетных мышцах и тканях сердечной мышцы, заметно снижается после цикла упражнений на велотренажере при показателе аэробной выносливости VO_{2max} около 70 % в течение 60 минут и возвращается к исходным уровням в течение 24 часов. Кроме того, была обнаружена достоверная корреляция циркулирующей miR-486 с VO_{2max} , указывая на зависимость уровней экспрессии вышеупомянутой микроРНК от аэробной производительности у здоровых людей [60].

После марафонского забега были значительно увеличены уровни циркулирующих miR-1, miR-133a, miR-206, miR-208a и miR-499; все эти микроРНК связаны с дифференцировкой и функционированием мышечных клеток. Было выявлено, что увеличение уровня этих микроРНК может быть связано с усилением процессов деструкции тканей и индукцией апоптоза клеток в качестве прямого механического ответа на устойчивую сократительную активность (микроразрывы мышц) или с усилением внутриклеточного процессинга предшественников микроРНК, приводящим к их секреции из клетки, как метаболический ответ непрерывно активируемых миофибрилл [62, 63]. Yin и соавт. [17] также показали,

что бег на длинные дистанции (8 км) изменяет уровни мышечно-специфических miR-1, miR-133a и их корреляцию с другими биомаркерами: лактатом, миоглобином, тропонином. Было отмечено, что уровни hsa-miR-1-3p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b значительно увеличиваются сразу после забега, а концентрация hsa-miR-133a-3p продолжает повышаться даже спустя 24 часа после. Кроме того, изменение содержания hsa-miR-1-3p и hsa-miR-133a-3p в кровотоке коррелировало с уровнями миоглобина.

С другой стороны, в исследовании Moogen и соавт. [62] 1 час циклического теста при 65 % VO_{2max} не повлиял на уровни циркулирующих микроРНК. Однако в том же исследовании авторы обнаружили корреляцию между уровнями miR-1, miR-133a, miR-206 и аэробной способностью спортсмена, предполагая их возможную роль в качестве биомаркеров в этом контексте.

С другой стороны, пока еще остается неизученным, как изменяются уровни циркулирующих микроРНК при хронических физических нагрузках. У выступающих профессиональных спортсменов уровень miR-20a, опосредующей ангиогенез, в плазме был значительно выше после 3-месячного периода непрерывных тренировок, тогда как в период отдыха он коррелировал с VO_{2max} спортсмена; эти данные предполагают возможную роль miR-20a как биомаркера кардиореспираторной выносливости [16]. В том же исследовании было показано, что ни одна из микроРНК, уровень которых изменялся под влиянием разовой интенсивной тренировки на велотренажере, не меняла экспрессию под влиянием длительного тренировочного процесса [16]. С другой стороны, в исследовании Aoi и соавт. после разовой интенсивной тренировки на велотренажере при 70 % VO_{2max} в течение 60 минут концентрация miR-486 в сыворотке снижалась так же, как при длительном тренировочном процессе (3 дня в неделю в течение 4 недель) [60].

В большинстве исследований изучается влияние физических упражнений на экспрессию циркулирующих микроРНК скелетных мышц, однако встречаются сообщения и о влиянии физической нагрузки на изменение профилей других тканеспецифичных микроРНК. Radom-Aizik и соавт. [64] изучили изменения профилей экспрессии микроРНК, выделенных из мононуклеарных клеток периферической крови двадцати молодых людей до и после одного сеанса интенсивных физических нагрузок, а именно десяти 2-минутных циклов с 1-минутным перерывом между ними на велотренажере с эргометром с постоянной среднецикловой скоростью. При анализе на микрочипах они наблюдали изменения в 34 микроРНК, многие из которых участвуют в воспалительных процессах, например, miR-125b, let-7e (подавление экспрессии) и miR-132 (возрастание экспрессии) в регуляции toll-подобных рецепторов (TLRs) моноцитов; miR-181 (повышение экспрессии) в регуляции функций Т-клеток; miR-31 (понижение экспрессии) участвует в регуляторных функциях Т-лимфоцитов;

miR-21 (повышение экспрессии) в снижении метилирования ДНК в CD4⁺ Т-клеток; miR-125a-5p (понижение экспрессии) и miR-132 (повышение экспрессии) играют роль в заболеваниях, естественное течение которых изменяется в результате физических упражнений (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит) [64]. Интересно, Drummond и соавт. изучили, как анаболические стимулы (упражнения на выносливость при принятии 20 г раствора незаменимых аминокислот, обогащенного лейцином) резко изменяют профиль микроРНК в скелетной мускулатуре (в образцах мышечной биопсии) у пожилых людей по сравнению с молодыми испытуемыми. Следует отметить, что в данной работе изучались уровни предшественников микроРНК, а не сами зрелые микроРНК. Авторы обнаружили, что исходная экспрессия pri-miR-1-1, pri-miR-1-2, pri-miR-133a-1 и pri-miR-133a-2 повышена у пожилых людей в сравнении с молодыми людьми. По сравнению с исходными значениями уровни микроРНК снижались через 6 часов после тренировки только у молодых добровольцев, тогда как pri-miRNA-206 индуцировалась нагрузками как у пожилых, так и у молодых испытуемых [65].

Известно, что физическая активность влияет на метаболизм костей, и ее влияние зависит от типа, интенсивности и продолжительности нагрузки, т.е. от разных схем тренировок [66]. Некоторые связанные с обменом энергии гормоны, такие как миокины, адипокины и нейротрансмиттеры, также участвуют в тонкой регуляции обмена костной ткани [48], причем новые данные показывают, что многочисленные микроРНК модулируют образование и резорбцию костей, воздействуя на регуляторы остеогенной дифференциации [67]. Изменения уровней экспрессии микроРНК могут быть связаны с метаболическими болезнями костей и риском переломов, направленное изменение их экспрессии может играть потенциальную терапевтическую роль [68]. О влиянии физических нагрузок на экспрессию микроРНК, связанных с обменом костной ткани и риском переломов, известно мало. Недавно было продемонстрировано, что 8-недельная схема повторяющихся спринтерских тренировок с высокой интенсивностью приводит к подавлению уровней циркулирующих miR-23a-3p, miR-100-5p и miR-125b-5p [69], которые связаны с риском переломов [70, 71].

В статье Rullman и соавт. описывается влияние 21-дневного постельного режима на экспрессию микроРНК в скелетных мышцах (биопсия бралась из латеральной вены) у 13 здоровых мужчин. Это представляет особый интерес для космонавтов, участвующих в длительных космических полетах в условиях микрогравитации. Из 4000 проанализированных микроРНК 16 были активированы, а 3 — подавлены при постельном режиме, все они так или иначе участвуют в реакции клеток / мышечных волокон скелетных мышц на механическую нагрузку [72].

Интересно, что экспрессия двух представителей семейства miR-15 увеличивается при постельном режиме, как и у пациентов с диабетом типа II [73]. Было высказано предположение, что эти микроРНК участвуют в развитии инсулинорезистентности и экспрессии рецептора инсулина [74]. Инсулинорезистентность в большинстве случаев остаётся не распознанной до возникновения метаболических нарушений, поэтому обнаружение микроРНК-маркеров данного состояния является весьма актуальным. Два представителя семейства miR-25 и семейство miR-199 (miR-199a-3p и miR-199b-3p), экспрессия которых была активирована в результате эксперимента, тоже имеют связь с диабетом, но в случае диабета их экспрессия подавляется [73, 75]. Семейство miR-199 участвует в синтезе или деградации белков скелетных мышц и может быть связано с зависимой от постельного режима мышечной атрофией [72]. Семейство miR-25 в основном имеет гены-мишени, связанные с метаболизмом кальция (SERCA, ATP2A2) и ангиогенезом (VEGF, CD31 и Tie2), ингибирование экспрессии этих микроРНК увеличивает сократимость сердца [76]. После 12 недель регулярных тренировок, ориентированных на выносливость, уровни циркулирующих микроРНК семейства miR-25 снижаются [61].

Хотя вышеприведенные данные нуждаются в дальнейшем подтверждении, сложная сеть различных изменений профиля микроРНК в крови и тканях демонстрирует, что эти малые молекулы играют ключевую роль в регуляции физиологического ответа на различные физические нагрузки [77].

4. Важность преаналитической фазы в спортивной медицине

При считывании аналитических результатов важно учитывать изменчивость параметра у одного и того же индивидуума (суточную, сезонную и др.), а также изменчивость параметра между индивидуумами [78]. Вариативность экспрессии микроРНК еще до конца не изучена и не стандартизирована. Разными методами с разной чувствительностью исследователи получают широкий диапазон трудно сопоставимых результатов в абсолютном выражении. Более того, сопоставимость результатов еще более затрудняется из-за отсутствия общепризнанного механизма обработки данных, который можно было бы использовать для нормализации данных, как обсуждалось выше [79].

Ошибки в преаналитической фазе приводят к основной части неверных лабораторных результатов [80–82]. В спортивной медицине преаналитические проблемы ощущаются еще больше, чем в обычной лабораторной медицине. Помимо вопросов, связанных с идентификацией образцов [83, 84], собранных вне стационара, физическая активность, сама по себе является преаналитической переменной, причем прочно связанной с другими переменными, возможно, влияющими на анализируемые показатели, такими как напряженность тренировки,

диета (или голодание [85]) и состояние гидратации/дегидратации организма спортсмена [86].

Процедура флеботомии сама по себе является источником вариаций, особенно при ее проведении вне медицинских кабинетов, как часто бывает при взятии крови у спортсменов. В такой ситуации простые действия, на которые часто не обращают внимание при взятии проб, могут серьезно модифицировать аналитический выход. Например, Lima-Oliveira и соавт. продемонстрировали, что сжатый или расслабленный кулак во время взятия крови приводили к изменению концентраций 8 из 26 аналитов, которые в основном связаны с сокращением мышц (электролиты, мышечные ферменты) и гемолизом (свободный гемоглобин) [87].

Гемолиз остается значимым фактором при выполнении исследований в пробах крови и вне зависимости от причины возникновения является основным критерием отбраковки образцов для проведения исследования в клинической лабораторной диагностике. При гемолизе из разрушенных эритроцитов в плазму попадают внутриклеточные микроРНК, которые смещают профиль обнаруживаемых при исследовании свободно циркулирующих микроРНК [88].

Даже наложение жгута должно быть стандартизировано, как указано в документе [89]. Он вызывает венозный стазис, который способствует выходу водной фракции, диффузных ионов и низкомолекулярных веществ из сосуда. Концентрация различных аналитов в крови увеличивается на пунктированном участке, что искажает результат анализа [90]. Часто недооцениваются другие фундаментальные источники варибельности результатов: выбор анализируемой матрицы (сыворотка, плазма или цельная кровь), время между взятием крови и первичной обработкой образца (центрифугированием для получения сыворотки или плазмы), длительность и температура хранения образца — многие из этих параметров требуют валидации согласно техническим документам WADA [91]. Задержка в первичной обработке образца (например, отделение плазмы от клеток крови) может быть фундаментальной переменной при определении нестабильных соединений [92, 93] и причиной незаметного глазу частичного гемолиза, а выбор матрицы для определения аналита может повлиять на выход более стабильных маркеров [94, 95].

Технический прогресс и увеличивающиеся знания о роли микроРНК в организме делают их возможными инструментами будущего для использования в антидопинговых целях [96]. Примером использования в допинг-контроле может быть определение профиля микроРНК как части биологического паспорта спортсмена, при чтении которого необходимо учитывать повседневную жизнь спортсмена [97, 98], возможные (и очень многие) модифицирующие факторы, зависящие от конкретного субъекта и образа жизни, как упоминалось выше. Все это следует учитывать при определении микроРНК, присутствующих в пробах крови в очень низких концентрациях [77].

5. Особенности определения циркулирующих микроРНК

Как уже было сказано выше, одной из ключевых особенностей биомаркеров должна быть относительная доступность и минимальная инвазивность при отборе образца для определения данного биомаркера.

Присутствующие практически во всех жидкостях организма (в крови, в слюне, в моче и др.) микроРНК полностью удовлетворяют этому требованию. Тем не менее, в отличие от тканей и клеток, различные биологические жидкости содержат микроРНК в более низких концентрациях [99].

Циркулирующие микроРНК имеют разное происхождение: они могут высвобождаться из разрушенных клеток, могут активно секретироваться в макро-везикулах или в ассоциации с РНК-связывающим белком и липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). Циркулирующие микроРНК также могут быть связаны с другими РНК-связывающими белками, такими как Ago2 и нуклеофозмин-1 (NPM-1) [100]. С макро-везикулами ассоциирована меньшая часть циркулирующих микроРНК, большая часть (до 90 %) связана с Ago2 и образует комплекс Ago2-miRNA, который обладает высокой устойчивостью к протеазам [101, 102]. Концентрация микроРНК в плазме оценивалась с помощью количественной ПЦР в различных исследованиях, результаты которых сильно различаются. Nefzawy и соавт. обнаружили концентрации от 1 до 10 мкг/л [103], в то время как Weber и соавт. сообщали о 308 мкг/л в той же матрице [1]. Важно отметить, что эта изменчивость считается физиологической у здоровых людей [104, 105]. Следовательно, любые контролируемые и неконтролируемые вариации во взятии и обработке образцов крови будут влиять на результаты анализа экспрессии микроРНК [106].

Флеботомия сама по себе является потенциальной причиной попадания в пробирку для забора крови микроРНК из клеток эндотелия сосудов и тканей, окружающих сосуды [105, 106]. Загрязнению способствуют игла для взятия крови, точнее клетки, присутствующие в кожной пробке в игле [105] и гемолиз [107]. Поскольку концентрация микроРНК в клетках в несколько раз выше, чем свободно циркулирующих в крови, сигнал, полученный от контаминантов, может легко увеличивать или маскировать сигнал, исходящий от циркулирующих микроРНК. Кроме того, микроРНК может высвобождаться тромбоцитами во время коагуляции [107, 108]. В этом последнем случае использование отношения ΔCT miR-23a-to-miR-451 может быть полезным для проверки событий микрогемолиза, так как ранее было показано, что уровень обнаруживаемой miR-23a практически не меняется в гемолизной плазме/сыворотке, в то время как miR-451 специфична для эритроцитов, и ее уровень в пробе с гемолизом значительно возрастает [109].

Выбор правильной матрицы последующего анализа образцов с помощью обратной транскрипции и ПЦР является сложной задачей при поиске новых биомаркеров, и с практической точки зрения, имеет очень важные последствия для конечного результата, т.е. аналитического выхода [110, 111].

Chen и соавт. продемонстрировали, что микроРНК в сыворотке стабильны, определение уровней их экспрессии возможно и сами уровни экспрессии микроРНК приблизительно одинаковы среди индивидуумов одного и того же вида [39], в то время как Mitchell и соавт. продемонстрировали аналогичные результаты при анализе циркулирующих микроРНК в плазме [104]. При анализе экспрессии микроРНК в плазме крайне важным является выбор антикоагулянта (гепарин, калиевые соли этилендиаминотетрауксусной кислоты (K2/K3 EDTA), цитрат натрия или фторид натрия/оксалат калия (NaF/KOx)) для сбора образцов. Поскольку гепарин [112, 113], как и цитрат, мешает ферментативной активности полимеразы в анализах на основе ПЦР, оба они не рекомендуются для количественного определения микроРНК [36]. ЭДТА является лучшим антикоагулянтом для профилирования микроРНК в исследованиях на основе ПЦР [114]. Плазма, собранная в пробирки с NaF/KOx, считается подходящей альтернативой ЭДТА-плазме, но в ней могут быть детектированы избыточные микроРНК [115]. В одной из работ Kim и его коллеги сравнили пробирки Vacutainer (Becton Dickinson, Inc.), содержащие ЭДТА, гепарин, цитрат натрия, NaF/KOx или не содержащие антикоагулянт (сыворотка), и измерили содержание микроРНК с помощью количественной ПЦР. Плазма с гепарином показала самые низкие уровни miR-16 и miR-223, однако обработка гепариной иногда улучшала результаты. В сыворотке и ЭДТА-плазме miR-16 обнаруживалась на сопоставимых уровнях, которые были немного выше уровней в плазме с гепарином, в то время как в цитратной и в NaF/KOx-плазме выход был значительно выше. Напротив, miR-223 была обнаружена в более высоких концентрациях в ЭДТА и цитратной плазме и в ещё больших в NaF/KOx-плазме. Очень интересно, что при добавлении фторида натрия и оксалата калия к замороженным образцам, сыворотки или плазмы с ЭДТА, уровни miR-16 удваивались в плазме с ЭДТА и утраивались в сыворотке [115]. Сводная информация об обнаружении микроРНК в различных матрицах образцов представлена в таблице 1.

Ранее считалось, что микроРНК стабильнее, чем мРНК, поскольку не подвергаются эндогенной деградации РНКазами благодаря небольшой длине [104]. Более поздние наблюдения продемонстрировали восприимчивость синтетических микроРНК к расщеплению РНКазами, а их относительная стабильность была приписана инкапсуляции в везикулы, покрытые мембраной (например, экзосомы). Однако ещё позже было выяснено, что только небольшое количество циркулирующих микроРНК связано с экзосомами, в основном

Таблица 1

Влияние матрицы образца на определение циркулирующих микроРНК (взято из статьи [116])

Table 1

Influence of the sample matrix on the determination of circulating microRNAs (taken from [116])

Матрица образца	Влияние на микроРНК	Ссылка
Плазма / ЭДТА	ЭДТА — лучший антикоагулянт для профилирования микроРНК с помощью ПЦР. Обнаружены самые высокие концентрации miR-223 в сравнении с другими матрицами	[114] [115]
Плазма / гепарин	Гепарин мешает работе ферментов (ДНК-полимеразе) в методах на основе ПЦР. Самые низкие уровни miR-16 и miR-223	[36] [115]
Плазма с NaF/КОх	Подходящая альтернатива ЭДТА, но может приводить к избыточному (ложному) определению микроРНК	[115]
Плазма с цитратом Na	Цитрат Na снижает ферментативную активность ДНК-полимеразы в методах анализа на основе ПЦР	[36]
Сыворотка	Результаты стабильны и воспроизводимы	[39]

же они связаны с рибонуклеопротеидным комплексом Ago2 [101]. Было высказано предположение, что именно этот комплекс обеспечивает определенную степень защиты микроРНК [117]. Однако, несмотря на защиту, обеспечиваемую ассоциацией с белками, стабильность циркулирующих микроРНК все же зависит от условий хранения [77].

После отбора проб циркулирующие микроРНК проявляют относительную стабильность в биологических жидкостях до 24 часов при комнатной температуре [104]. Это делает их использование выгодным в спортивной медицине, когда пробы, собранные в полевых условиях, должны быть доставлены в лабораторию и проанализированы максимум в течение 60 часов согласно рекомендациям ВАДА для антидопингового тестирования [91]. Более того, воздействие растворов с низким и высоким рН, повторяющиеся циклы замораживания и оттаивания, по-видимому, не ставят под угрозу стабильность микроРНК в сыворотке [39]. Однако поскольку, с одной стороны, количество вновь обнаруженных микроРНК постоянно растет, а с другой стороны, только ограниченное количество микроРНК было протестировано на их стабильность, рекомендуется минимизировать преаналитические отклонения от установленных стандартов [106].

Время до центрифугирования, а также скорость центрифугирования критически влияют на конечную концентрацию микроРНК в образцах ЭДТА-плазмы, так как это может вызвать контаминацию микроРНК, выходящими из тромбоцитов [106]. В этом контексте анализ экспрессии микроРНК в сыворотке менее чувствителен к вариациям предварительной обработки [36].

Наконец, надлежащее хранение при низкой температуре (т.е. ниже -70°C) позволяет сохранять высокое качество образцов и получать надежные данные даже из ретроспективных исследований, продолжающихся десятилетия [114].

6. Высота над уровнем моря

Тренировки в условиях среднегорья и высокогорья широко используются элитными спортсменами, тренерами и спортивными организациями как один из ключевых компонентов тренировочных схем. Основная концепция их заключается в том, что гипоксия, возникающая в условиях разреженного воздуха высокогорья, стимулирует выработку эритроцитов за счет индукции синтеза гормона эритропоэтина (ЭПО) и, таким образом, увеличивает общую кислородную емкость крови.

Влияние гипоксии на экспрессию микроРНК продемонстрировано как *in vitro*, так и *in vivo*. Например, в клеточной линии НТ-29 карциномы толстой кишки человека гипоксия влияла на модуляцию 53 микроРНК из 640 протестированных, из которых у 28 экспрессия была активирована, а у 25 подавлена. Десять из этих микроРНК были известны как реагирующие на гипоксию (т.е. miR-23a, miR-23b, miR-27b, miR-30d, miR-191, miR-210, miR-213, miR-155, miR-200a, miR-181b) [118].

У четырех альпинистов, участвовавших в экспедиции на гору Шишабангма в Центральных Гималаях (8027 м), отбирали кровь для изучения динамических изменений профилей микроРНК на четырех различных этапах восхождения [119]. В результате исследований была отмечена активация экспрессии ряда микроРНК miR-629, miR-1308, miR-124 и miR-320c, а miR-33b, miR-301a, miR-142-3p, miR-21* и, напротив, зафиксировано снижение экспрессии miR-487b на экстремальной высоте по сравнению с уровнем этих микроРНК на меньших высотах. Принимая во внимание большое количество и высокую значимость генов-мишеней, miR-124, miR-320b/c/d, miR-340 и miR-142-3p, по всей видимости, являются важными регуляторами генных сетей, участвующих в усилении дифференцировки и созревании эритроцитов из гемопоэтических стволовых клеток, функционировании рибосом, создании цитоскелета и процессах защиты от патогенов. В соответствии с их регулирующей ролью

микроРНК преимущественно нацелены на факторы транскрипции, а не непосредственно на гены, указывая тем самым, что они могут регулировать экспрессию генов косвенно в ответ на гипоксию, возникающую на экстремальной высоте [119].

Yan и соавт. [120] сравнивали профили циркулирующих микроРНК среди коренных тибетцев, адаптированных к жизни на высоте (около 3560 м), мигрантов из числа народности хань, позднее прибывших в Тибет, и китайцев из числа хань, живущих на равнине. В результате было идентифицировано 172 микроРНК, дифференциально экспрессирующихся у тибетской и китайской хань (105 активированы и 67 подавлены). Также были обнаружены значительные изменения в экспрессии микроРНК у тибетцев и китайцев-хань. Восемь из этих микроРНК были достоверно связаны с гипоксией, другие — с продукцией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), сигнальными путями, участвующими в продукции ЭПО и мегакариоцитопозе.

К сожалению, пока не опубликовано никаких исследований, связанных с влиянием высоты на профиль экспрессии микроРНК у профессиональных спортсменов или их связи с возможными изменениями производительности в спорте в условиях высокогорья.

Состав и количество циркулирующих микроРНК в значительной степени зависят от физической активности, и, следовательно, они могут использоваться для мониторинга реакции на определенные режимы тренировочной нагрузки в качестве маркеров производительности или диагностических инструментов раннего выявления патофизиологических состояний. На данный момент эти возможные приложения являются очевидными, но еще не применимыми, поскольку из-за

относительной новизны этой области опубликованные исследования все еще дают сравнительно общий обзор того, как микроРНК реагируют на определяемое состояние или вмешательство.

Важно отметить, что стандартизированные протоколы для выделения и количественного определения циркулирующих микроРНК отсутствуют, что делает сравнения результатов между различными научными работами чрезвычайно трудоемкими. Переменные на преаналитическом этапе, такие как использование плазмы с различными антикоагулянтами, время с момента предыдущей тренировки, диета, условия тренировок, еще больше усложняют эту ситуацию, особенно у спортсменов. В нашей статье подчеркивается важность всестороннего учета преаналитических факторов, используемых при публикации результатов исследований микроРНК для того чтобы другие могли воспроизводить те же эксперименты и валидировать свои результаты, а также необходимо учитывать высокую вариабельность результатов внутри и между анализами при количественном определении циркулирующих микроРНК. Кроме того, когда мы говорим об исследованиях, проводимых на спортсменах, в них часто принимает участие лишь их ограниченное количество. Необходимы дополнительные крупномасштабные исследования для выявления связи между изменением уровней циркулирующих микроРНК в ответ на физические нагрузки, учитывая влияние типа нагрузки, ее продолжительности, интенсивности и результативности конкретной схемы тренировок. Если в ближайшее время будут открыты лежащие в основе этой связи молекулярные механизмы, это откроет дверь к новым, более эффективным персонализированным стратегиям контроля и управления тренировочным процессом.

Вклад авторов:

Постников Павел Викторович — утверждение финальной версии статьи, написание текста статьи, сбор и анализ литературных данных, редактирование статьи.

Пронина Ирина Валерьевна — написание текста статьи, сбор и анализ литературных данных, редактирование статьи и рисунков

Authors' contributions:

Pavel V. Postnikov — approval of the final version of the article, text preparation, collection and analysis of literature data, editing

Irina V. Pronina — text preparation, collection and analysis of literature data, article and pictures editing

References

1. Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S., Huang D.Y., Huang K.H., Lee M.J., Galas D.J., Wang K. The micro RNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem.* 2010;56(11):1733–1741. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147405>
2. Liang H., Gong F., Zhang S., Zhang C.Y., Zen K., Chen X. The origin, function, and diagnostic potential of extracellular microRNAs in human body fluids. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2014; 5(2): 285–300. <https://doi.org/10.1002/wrna.1208>
3. Fazmin I. T., Achercouk Z., Edling C. E., Said A., Jeevaratnam K. Circulating microRNA as a Biomarker for Coronary Artery Disease. *Biomolecules.* 2020;10(10):1354. <https://doi.org/10.3390/biom10101354>
4. Mumford S.L., Towler B.P., Pashler A.L., Gilleard O., Martin Y., Newbury S.F. Circulating MicroRNA Biomarkers in Melano-

ma: Tools and Challenges in Personalised Medicine. *Biomolecules.* 2018;8(2):21. <https://doi.org/10.3390/biom8020021>

5. Butz H., Patócs A. MicroRNAs in endocrine tumors. *EJIF-CC.* 2019;30(2):146–164.

6. do Amaral A.E., Cisilotto J., Creczynski-Pasa T.B., de Lucca Schiavon L. Circulating miRNAs in nontumoral liver diseases. *Pharmacol. Res.* 2018;128:274–287. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.10.002>

7. Felekis K., Papaneophytou C. Challenges in Using Circulating Micro-RNAs as Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(2):561. <https://doi.org/10.3390/ijms21020561>

8. Hüttenhofer A., Mayer G. Circulating miRNAs as biomarkers of kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2017;10(1):27–29. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw075>

9. Grillari J., Mäkitie R. E., Kocijan R., Haschka J., Vázquez D.C., Semmelrock E., Hackl M. Circulating miRNAs in bone health

and disease. *Bone*. 2021;145:115787. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115787>

10. **Xie F., Liu Y.-L., Chen X.-Y., Li Q., Zhong J., Dai B.-Y., Shao X.-F., Wu G.-B.** Role of MicroRNA, LncRNA, and Exosomes in the Progression of Osteoarthritis: A Review of Recent Literature. *Orthop. Surg.* 2020;12(3):708–716. <https://doi.org/10.1111/os.12690>

11. **Tiwari A., Mukherjee B., Dixit M.** MicroRNA Key to Angiogenesis Regulation: MiRNA Biology and Therapy. *Curr. Cancer Drug Targets*. 2018;18(3):266–277. <https://doi.org/10.2174/1568009617666170630142725>

12. **Mahesh G., Biswas R.** MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. *J. Interferon. Cytokine Res.* 2019;39(6):321–330. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0155>

13. **Kamity R., Sharma S., Hanna N.** MicroRNA-Mediated Control of Inflammation and Tolerance in Pregnancy. *Front Immunol.* 2019;10:718. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00718>

14. **Pfaff N., Moritz T., Thum T., Cantz T.** miRNAs involved in the generation, maintenance, and differentiation of pluripotent cells. *J. Mol. Med.* 2012;90(7):747–752. <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0922-z>

15. **Cheng A.M., Byrom M.W., Shelton J., Ford L.P.** Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(4):1290–1297. <https://doi.org/10.1093/nar/gki200>

16. **Baggish A.L., Hale A., Weiner R.B., Lewis G.D., Systrom D., Wang F., Wang T.J., Chan S.Y.** Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J. Physiol.* 2011;589(Pt 16):3983–3994. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.213363>

17. **Yin X., Cui S., Li X., Li W., Lu Q.J., Jiang X.H., Wang H., Chen X., Ma J.Z.** Regulation of Circulatory Muscle-specific MicroRNA during 8 km Run. *Int. J. Sports Med.* 2020; 41(9):582–588. <https://doi.org/10.1055/a-1145-3595>

18. **Caria A.C.I., Nonaka C.K. V., Pereira C.S., Soares M.B.P., Macambira S. G., de Freitas Souza B. S.** Exercise Training-Induced Changes in MicroRNAs: Beneficial Regulatory Effects in Hypertension, Type 2 Diabetes, and Obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3608. <https://doi.org/10.3390/ijms19113608>

19. **Bandara K.V., Michael M.Z., Gleadle J.M.** MicroRNA Biogenesis in Hypoxia. *Microna*. 2017;6(2):80–96. <https://doi.org/10.2174/2211536606666170313114821>

20. **Crosby M.E., Devlin C.M., Glazer P.M., Calin G.A., Ivan M.** Emerging roles of microRNAs in the molecular responses to hypoxia. *Curr. Pharm. Des.* 2009;15(33):3861–3866. <https://doi.org/10.2174/138161209789649367>

21. **Zhao J., Florentin J., Tai Y.-Y., Torrino S., Ohayon L., Brzoska T., et al.** Long Range Endocrine Delivery of Circulating miR-210 to Endothelium Promotes Pulmonary Hypertension. *Circ. Res.* 2020;127(5):677–692. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316398>

22. **Binderup H.G., Madsen J.S., Heegaard N.H.H., Houliand K., Andersen R.F., Brasen C.L.** Quantification of microRNA levels in plasma — Impact of preanalytical and analytical conditions. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201069>

23. **Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V.** The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75(5):843–854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)

24. **Lagos-Quintana M., Rauhut R., Lendeckel W., Tuschl T.** Identification of novel genes coding for small expressed RNAs.

Science. 2001;294(5543):853–858. <https://doi.org/10.1126/science.1064921>

25. **Reinhart B.J., Weinstein E.G., Rhoades M.W., Bartel B., Bartel D.P.** MicroRNAs in plants. *Genes Dev.* 2002;16(13):1616–1626. <https://doi.org/10.1101/gad.1004402>

26. **Grundhoff A., Sullivan C.S.** Virus-encoded microRNAs. *Virology*. 2011;411(2):325–343. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.01.002>

27. **Griffiths-Jones S., Grocock R.J., van Dongen S., Bateman A., Enright A.J.** miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:140–144. <https://doi.org/10.1093/nar/gkj112>

28. **Kim V.N., Nam J.W.** Genomics of microRNA. *Trends Genet.* 2006;22(3):165–173. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2006.01.003>

29. **Ghorai A., Ghosh U.** miRNA gene counts in chromosomes vary widely in a species and biogenesis of miRNA largely depends on transcription or post-transcriptional processing of coding genes. *Front. Genet.* 2014;5:100. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00100>

30. **Lujambio A., Calin G.A., Villanueva A., Ropero S., Sanchez-Cespedes M., Blanco D., et al.** A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008;105(36):13556–13561. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803055105>

31. **Hammond S.M.** An overview of microRNAs. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015;87:3–14. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.05.001>

32. **Bernstein E., Kim S.Y., Carmell M.A., Murchison E.P., Alcorn H., Li M.Z., et al.** Dicer is essential for mouse development. *Nat. Genet.* 2003;35(3):215–217. <https://doi.org/10.1038/ng1253>

33. **Suh M.R., Lee Y., Kim J.Y., Kim S.K., Moon S.H., Lee J.Y., et al.** Human embryonic stem cells express a unique set of microRNAs. *Dev. Biol.* 2004;270(2):488–498. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.02.019>

34. **Murchison E.P., Partridge J.F., Tam O.H., Cheloufi S., Hannon G.J.** Characterization of Dicer-deficient murine embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005;102(34):12135–12140. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505479102>

35. **Morrow D.A., de Lemos J.A.** Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949–952. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110>

36. **Hackl M., Heilmeier U., Weilner S., Grillari J.** Circulating microRNAs as novel biomarkers for bone diseases — complex signatures for multifactorial diseases? *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016;432:83–95. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.10.015>

37. **Mestdagh P., Hartmann N., Baeriswyl L., Andreasen D., Bernard N., Chen C., et al.** Evaluation of quantitative miRNA expression platforms in the microRNA quality control (miRQC) study. *Nat. Methods*. 2014;11(8):809–815. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3014>

38. **Nelson P.T., Wang W.X., Wilfred B.R., Tang G.** Technical variables in high throughput miRNA expression profiling: much work remains to be done. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008;1779(11):758–765. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2008.03.012>

39. **Chen X., Ba Y., Ma L., Cai X., Yin Y., Wang K., et al.** Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008;18(10):997–1006. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.282>

40. **Takahashi K., Yokota S., Tsumi N., Fukami T., Yokoi T., Nakajima M.** Cigarette smoking substantially alters plasma microRNA profiles in healthy subjects. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013;272(1):154–160. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.05.018>

41. **Witwer K.W.** XenomiRs and miRNA homeostasis in health and disease: evidence that diet and dietary miRNAs direct-

- ly and indirectly influence circulating miRNA profiles. *RNA Biol.* 2012;9(9):1147–1154. <https://doi.org/10.4161/rna.21619>
42. **Shende V.R., Goldrick M.M., Ramani S., Earnest D.J.** Expression and rhythmic modulation of circulating microRNAs targeting the clock gene *Bmal1* in mice. *PLoS One.* 2011;6(7):e22586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022586>
 43. **Neal C.S., Michael M.Z., Pimlott L.K., Yong T.Y., Li J.Y., Gleadle J.M.** Circulating microRNA expression is reduced in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26(11):3794–3802. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr485>
 44. **Wang J., Chen J., Sen S.** MicroRNA as biomarkers and diagnostics. *J. Cell. Physiol.* 2016;231(1):25–30. <https://doi.org/10.1002/jcp.25056>
 45. **Ardekani A.M., Naeini M.M.** The role of microRNAs in human diseases. *Avicenna J. Med. Biotechnol.* 2010;2(4):161–179.
 46. **Lu J., Getz G., Miska E.A., Alvarez-Saavedra E., Lamb J., Peck D., Sweet-Cordero A., Ebert B. L., Mak R. H., Ferrando A. A., Downing J. R., Jacks T., Horvitz H. R., Golub T. R.** MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature.* 2005;435(7043):834–838. <https://doi.org/10.1038/nature03702>
 47. **Butz H., Patocs A.** Technical aspects related to the analysis of circulating microRNAs. In: *Circulating microRNAs in disease diagnostics and their potential biological relevance.* Basel: Springer; 2015, p. 51–71. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0955-9_3
 48. **Lombardi G., Sanchis-Gomar F., Perego S., Sansoni V., Banfi G.** Implications of exercise-induced adipo-myokines in bone metabolism. *Endocrine.* 2016;54(2):284–305. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0834-0>
 49. **Russell A.P., Hesselink M.K., Lo S.K., Schrauwen P.** Regulation of metabolic transcriptional co-activators and transcription factors with acute exercise. *FASEB J.* 2005;19(8):986–988. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3168fje>
 50. **Banfi G., Colombini A., Lombardi G., Lubkowska A.** Metabolic markers in sports medicine. *Adv. Clin. Chem.* 2012;56:1–54. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394317-0.00015-7>
 51. **Güller I., Russell A.P.** MicroRNAs in skeletal muscle: their role and regulation in development, disease and function. *J. Physiol.* 2010;588(Pt 21):4075–4087. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.194175>
 52. **Ai J., Zhang R., Li Y., Pu J., Lu Y., Jiao J.** Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;391(1):73–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.11.005>
 53. **McCarthy J.J., Esser K.A.** MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. *J. Appl. Physiol.* 2007;102(1):306–313. <https://doi.org/10.1152/jap-physiol.00932.2006>
 54. **Wardle S.L., Bailey M.E.S., Kilikevicius A., Malkova D., Wilson R.H., Venckunas T., Moran C.N.** Plasma microRNA levels differ between endurance and strength athletes. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122107>
 55. **Widmann M., Nieß A.M., Munz B.** Physical Exercise and Epigenetic Modifications in Skeletal Muscle. *Sports Med.* 2019;49(4):509–523. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01070-4>
 56. **Polakovičová M., Musil P., Laczó E., Hamar D., Kyselovič J.** Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers of Exercise Response. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(10):1553. <https://doi.org/10.3390/ijms17101553>
 57. **Silva G.J.J., Bye A., El Azzouzi H., Wisløff U.** MicroRNAs as Important Regulators of Exercise Adaptation. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2017;60(1):130–151. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.06.003>
 58. **Xu T., Liu Q., Yao J., Dai Y., Wang H., Xiao J.** Circulating microRNAs in response to exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015;25(2):149–154. <https://doi.org/10.1111/sms.12421>
 59. **Russell A.P., Lamon S.** Exercise, skeletal muscle and circulating microRNAs. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015;135:471–496. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.018>
 60. **Aoi W., Ichikawa H., Mune K., Tanimura Y., Mizushima K., Naito Y., Yoshikawa T.** Muscle enriched microRNA miR-486 decreases in circulation in response to exercise in young men. *Front. Physiol.* 2013;4:80. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00080>
 61. **Nielsen S., Akerstrom T., Rinnov A., Yfanti C., Scheele C., Pedersen B.K., Laye M.J.** The miRNA plasma signature in response to acute aerobic exercise and endurance training. *PLoS One.* 2014;9(2):e87308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087308>
 62. **Mooren F.C., Viereck J., Kruger K., Thum T.** Circulating microRNAs as potential biomarkers of aerobic exercise capacity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014;306(4):H557–H563. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00711.2013>
 63. **Baggish A.L., Park J., Min P.K., Isaacs S., Parker B.A., Thompson P.D., et al.** Rapid upregulation and clearance of distinct circulating microRNAs after prolonged aerobic exercise. *J. Appl. Physiol.* 2014;116(5):522–531. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01141.2013>
 64. **Radom-Aizik S., Zaldivar Jr F., Leu S.Y., Adams G.R., Oliver S., Cooper D.M.** Effects of exercise on microRNA expression in young males peripheral blood mononuclear cells. *Clin. Transl. Sci.* 2012;5(1):32–38. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2011.00384.x>
 65. **Drummond M.J., McCarthy J.J., Fry C.S., Esser K.A., Rasmussen B.B.** Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008;295(6):E1333–E1340. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90562.2008>
 66. **Xu J., Lombardi G., Jiao W., Banfi G.** Effects of exercise on bone status in female subjects, from young girls to postmenopausal women: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Sports Med.* 2016;46(8):1165–1182. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0494-0>
 67. **Qi Z., Liu W., Lu J.** The mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on bone remodeling: roles of bone-derived cytokines and microRNAs. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2016;122(2):131–139. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.05.010>
 68. **Gamez B., Rodriguez-Carballo E., Ventura F.** MicroRNAs and post-transcriptional regulation of skeletal development. *J. Mol. Endocrinol.* 2014;52(3):R179–R197. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0294>
 69. **Lombardi G., Sansoni V., Perego S., Vernillo G., Bonzanni M., Merati G.** Bone specific circulating miRNA profile changes over an 8-week repeated sprint training protocol. *Endocr. Abstr.* 2016;41:GP31. <https://doi.org/10.1530/endoabs.41.GP31>
 70. **Chen J., Qiu M., Dou C., Cao Z., Dong S.** MicroRNAs in bone balance and osteoporosis. *Drug Dev. Res.* 2015;76(5):235–245. <https://doi.org/10.1002/ddr.21260>
 71. **Seeliger C., Karpinski K., Haug A.T., Vester H., Schmitt A., Bauer J.S., van Griensven M.** Five freely circulating miRNAs and bone tissue miRNAs are associated with osteoporotic fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2014;29(8):1718–1728. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2175>
 72. **Rullman E., Mekjavic I.B., Fischer H., Eiken O.** PlanHab (planetary habitat simulation): the combined and separate effects of

21 days bed rest and hypoxic confinement on human skeletal muscle miRNA expression. *Physiol. Rep.* 2016;4(8):e12753. <https://doi.org/10.14814/phy2.12753>

73. **Bork-Jensen J., Scheele C., Christophersen D.V., Nilsson E., Friedrichsen M., Fernandez-Twinn D.S., et al.** Glucose tolerance is associated with differential expression of microRNAs in skeletal muscle: results from studies of twins with and without type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2015;58(2):363–373. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3434-2>

74. **Alibegovic A.C., Sonne M.P., Hojbjerg L., Bork-Jensen J., Jacobsen S., Nilsson E., et al.** Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010;299(5):E752–E763. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00590.2009>

75. **Gallagher I.J., Scheele C., Keller P., Nielsen A.R., Remenyi J., Fischer C.P., et al.** Integration of microRNA changes in vivo identifies novel molecular features of muscle insulin resistance in type 2 diabetes. *Genome Med.* 2010;2(2):9. <https://doi.org/10.1186/gm130>

76. **Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Munoz A., Kho C., Lee A., Mitsuyama S., et al.** Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature.* 2014;508(7497):531–535. <https://doi.org/10.1038/nature13073>

77. **Becker N., Lockwood C.M.** Pre-analytical variables in miRNA analysis. *Clin. Biochem.* 2013;46(10-11):861–868. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.02.015>

78. **Lombardi G., Lanteri P., Colombini A., Banfi G.** Blood biochemical markers of bone turnover: pre-analytical and technical aspects of sample collection and handling. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012;50(5):771–789. <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0614>

79. **Mestdagh P., Van Vlierberghe P., DeWeer A., Muth D., Westermann F., Speleman F., Vandesompele J.** A novel and universal method for microRNA RT-qPCR data normalization. *Genome Biol.* 2009;10(6):R64. <https://doi.org/10.1186/gb-2009-10-6-r64>

80. **Bonini P., Plebani M., Ceriotti F., Rubboli F.** Errors in laboratory medicine. *Clin. Chem.* 2002;48(5):691–698.

81. **Lippi G., Guidi G.C., Mattiuzzi C., Plebani M.** Preanalytical variability: the darkside of the moon in laboratory testing. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006;44(4):358–365. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.073>

82. **Kavsak P.A.** What is in that sample? A pertinent question when assessing quality for patient laboratory results and beyond. *Clin. Biochem.* 2015;48(7-8):465–466. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.04.010>

83. **van Dongen-Lases E.C., Cornes M.P., Grankvist K., Ibarz M., Kristensen G.B., Lippi G., et al.** Patient identification and tube labelling — a call for harmonization. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016;54(7):1141–1145. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1089>

84. **Lippi G., Chance J.J., Church S., Dazzi P., Fontana R., Giavarina D., et al.** Preanalytical quality improvement: from dream to reality. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011;49(7):1113–1126. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.600>

85. **Supak-Smolcic V., Antoncic D., Ozanic D., Vladilo I., Bilic-Zulle L.** Influence of a prolonged fasting and mild activity on routine laboratory tests. *Clin. Biochem.* 2015;48(1-2):85–88. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.10.005>

86. **Banfi G., Dolci A.** Preanalytical phase of sport biochemistry and haematology. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2003;43(2):223–230.

87. **Lima-Oliveira G., Guidi G.C., Salvagno G.L., Brocco G., Danese E., Lippi G.** Estimation of the imprecision on clinical

chemistry testing due to fist clenching and maintenance during venipuncture. *Clin. Biochem.* 2016;49(18):1364–1367. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.07.007>

88. **Bahtiyar N., Yoldas A., Abbak Y., Dariyerli N., Toplan S.** Erythroid microRNA and oxidant status alterations in l-thyroxine-induced hyperthyroid rats: effects of selenium supplementation. *Minerva Endocrinol. (Torino).* 2021;46(1):107–115. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.20.03154-5>

89. Quality Venipuncture Quick Guide Standard by Clinical and Laboratory Standards Institute [Internet]. Available from: https://www.techstreet.com/standards/clsi-h03-a6-quick-guide?product_id=1732666#jumps

90. **Lima-Oliveira G., Lippi G., Salvagno G.L., Montagnana M., Picheth G., Guidi G.C.** The effective reduction of tourniquet application time after minor modification of the CLSI H03–A6 blood collection procedure. *Biochem. Med.* 2013;23(3):308–315. <https://doi.org/10.11613/bm.2013.037>

91. WADA, The world anti-doping code: athlete biological passport operating guidelines and compilation of required elements [Internet]. Available from: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/guidelines_abp_v8_final.pdf

92. **Lombardi G., Perego S., Luzi L., Banfi G.** A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. *Endocrine.* 2015;48(2):394–404. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0401-0>

93. **Lanteri P., Lombardi G., Colombini A., Banfi G.** Vitamin D in exercise: physiologic and analytical concerns. *Clin. Chim. Acta.* 2013;415:45–53. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.004>

94. **Lombardi G., Banfi G.** Effects of sample matrix and storage conditions on fulllengthvisfatin measurement in blood. *Clin. Chim. Acta.* 2015;440:140–142. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.11.006>

95. **Lanteri P., Lombardi G., Colombini A., Grasso D., Banfi G.** Stability of osteopontin in plasma and serum. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012;50(11):1979–1984. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0177>

96. **Segura J., Lundby C.** Blood doping: potential of blood and urine sampling to detect autologous transfusion. *Br. J. Sports Med.* 2014;48(10):837–841. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093601>

97. **Lombardi G., Colombini A., Lanteri P., Banfi G.** Reticulocytes in sports medicine: an update. *Adv. Clin. Chem.* 2013;59:125–153. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-405211-6.00005-x>

98. **Banfi G., Lombardi G., Colombini A., Lippi G.** Analytical variability in sport hematology: its importance in an antidoping setting. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011;49(5):779–782. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.125>

99. **Jarry J., Schadendorf D., Greenwood C., Spatz A., van Kempen L.C.** The validity of circulating microRNAs in oncology: five years of challenges and contradictions. *Mol. Oncol.* 2014;8(4):819–829. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.02.009>

100. **Chen X., Liang H., Zhang J., Zen K., Zhang C.Y.** Secreted microRNAs: a new form of intercellular communication. *Trends Cell Biol.* 2012;22(3):125–132. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2011.12.001>

101. **Arroyo J.D., Chevillet J.R., Kroh E.M., Ruf I.K., Pritchard C.C., Gibson D.F.** Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011;108(12):5003–5008. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019055108>

102. **Li L., Zhu D., Huang L., Zhang J., Bian Z., Chen X., et al.** Argonaute 2 complexes selectively protect the circulating microRNAs in cell-secreted microvesicles. *PLoS One.* 2012;7(10):e46957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046957>

103. El-Hefnawy T., Raja S., Kelly L., Bigbee W.L., Kirkwood J.M., Luketich J.D. Characterization of amplifiable, circulating RNA in plasma and its potential as a tool for cancer diagnostics. *Clin. Chem.* 2004;50(3):564–573. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.028506>
104. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., Fritz B.R., Wyman S.K., Pogosova-Agadjanian E.L., et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008;105(30):10513–10518. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804549105>
105. Kroh E.M., Parkin R.K., Mitchell P.S., Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods.* 2010;50(4):298–301. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2010.01.032>
106. Cheng H.H., Yi H.S., Kim Y., Kroh E.M., Chien J.W., Eaton K.D., et al. Plasma processing conditions substantially influence circulating microRNA biomarker levels. *PLoS One.* 2013;8(6):e64795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064795>
107. Kirschner M.B., Kao S.C., Edelman J.J., Armstrong N.J., Vallely M.P., van Zandwijk N., Reid G. Haemolysis during sample preparation alters microRNA content of plasma. *PLoS One.* 2011;6(9):e24145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024145>
108. Willeit P., Zampetaki A., Dudek K., Kaudewitz D., King A., Kirkby N.S., et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers for platelet activation. *Circ. Res.* 2013;112(4):595–600. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.300539>
109. Blondal T., Jensby Nielsen S., Baker A., Andreasen D., Mouritzen P., Wrang Teilm M., Dahlsveen I.K. Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids. *Methods.* 2013;59(1):S1–S6. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2012.09.015>
110. Livesey J.H., Ellis M.J., Evans M.J. Pre-analytical requirements. *Clin. Biochem. Rev.* 2008;29(1):S11–S15.
111. Kavsak P.A., Hammett-Stabler C.A. Clinical biochemistry year in review — the clinical “good”, the analytical “bad”, and the “ugly” laboratory practices. *Clin. Biochem.* 2014;47(18):255–256. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.11.015>
112. Boeckel J.N., Thome C.E., Leistner D., Zeiher A.M., Fichtlscherer S., Dimmeler S. Heparin selectively affects the quantification of microRNAs in human blood samples. *Clin. Chem.* 2013;59(7):1125–1127. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.199505>
113. Garcia M.E., Blanco J.L., Caballero J., Gargallo-Viola D. Anticoagulants interfere with PCR used to diagnose invasive aspergillosis. *J. Clin. Microbiol.* 2002;40(4):1567–1568. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.4.1567-1568.2002>
114. Zampetaki A., Mayr M. Analytical challenges and technical limitations in assessing circulating miRNAs. *Thromb. Haemost.* 2012;108(4):592–598. <https://doi.org/10.1160/TH12-02-0097>
115. Kim D.J., Linnstaedt S., Palma J., Park J.C., Ntrivalas E., Kwak-Kim J.Y., et al. Plasma components affect accuracy of circulating cancer-related microRNA quantitation. *J. Mol. Diagn.* 2012;14(1):71–80. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2011.09.002>
116. Lombardi G., Perego S., Sansoni V., Banfi G. Circulating miRNA as fine regulators of the physiological responses to physical activity: Pre-analytical warnings for a novel class of biomarkers. *Clin. Biochem.* 2016;49(18):1331–1339. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.09.017>
117. Turchinovich A., Weiz L., Langheinz A., Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(16):7223–7233. <https://doi.org/10.1093/nar/krk254>
118. Guimbellot J.S., Erickson S.W., Mehta T., Wen H., Page G.P., Sorscher E.J., Hong J. S. Correlation of microRNA levels during hypoxia with predicted target mRNAs through genome-wide microarray analysis. *BMC Med. Genet.* 2009;2:15. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-2-15>
119. Chen F., Zhang W., Liang Y., Huang J., Li K., Green C.D., et al. Transcriptome and network changes in climbers at extreme altitudes. *PLoS One.* 2012;7(2):e31645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031645>
120. Yan Y., Shi Y., Wang C., Guo P., Wang J., Zhang C.Y., Zhang C. Influence of a high altitude hypoxic environment on human plasma microRNA profiles. *Sci. Rep.* 2015;5:15156. <https://doi.org/10.1038/srep15156>

Информация об авторах:

Постников Павел Викторович, к.х.н., начальник отдела допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (НАДЛ МГУ), 105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., 10, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3424-0582> (postnikov@dopingtest.ru)

Пронина Ирина Валерьевна, к.б.н., главный специалист отдела допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (НАДЛ МГУ), 105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., 10, стр. 1; старший научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, 8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801> (pronina@dopingtest.ru)

Information about the authors:

Pavel V. Postnikov, Ph.D. (chemistry), the Head of Doping control Department of the National anti-doping laboratory (Institute) of Moscow State University named after M.V. Lomonosov (NADL MSU), 10, bulding 1, Elizavetinsky per., Moscow, 105005, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3424-0582> (postnikov@dopingtest.ru)

Irina V. Pronina, Ph.D. (biology), the main specialist of Doping control Department of the National anti-doping laboratory (Institute) of Moscow State University named after M.V. Lomonosov (NADL MSU), 10, bulding 1, Elizavetinsky per. Moscow, 105005, Russia, senior scientist of patogenic and transcriptomic Laboratory of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of General Pathology and Pathophysiology”, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801> (pronina@dopingtest.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Blank page with horizontal dashed lines for writing.

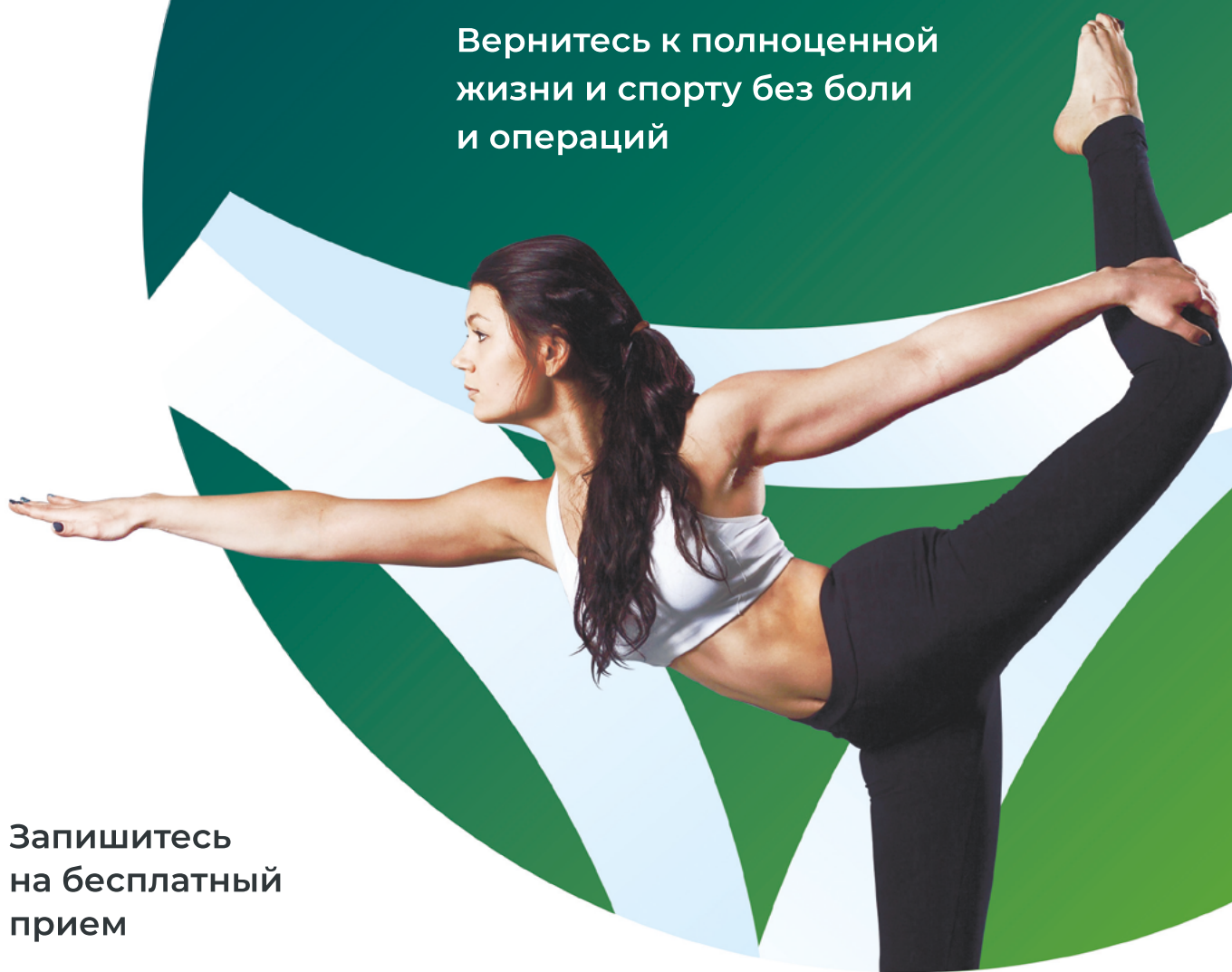


RēMEDICA

Современный
центр спортивной
реабилитации
в Москве

Комплексная медицинская помощь при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата

Вернитесь к полноценной
жизни и спорту без боли
и операций



Запишитесь
на бесплатный
прием

+7 495 741-18-04

Ежедневно с 9:00 – 21:00

Москва,
ул. Архитектора Власова, 6

re-medica.ru



Получите
индивидуальный
план лечения



ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Самое современное оборудование
Лучшие специалисты в области реабилитации
Круглосуточный стационар с палатами класса люкс
Безбарьерная среда для маломобильных пациентов
Полный цикл реабилитации в одном здании



ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9
+7 (977) 860-50-03
www.sechenov.rehab

