

УДК 612.766.1 (470.1/.2)

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У СПОРТСМЕНОВ – УРОЖЕНЦЕВ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

© 2016 г. ^{1,2}Н. А. Бушуева, ^{1,3}Н. А. Воробьева

¹Северный государственный медицинский университет, ²Архангельский центр лечебной физкультуры и спортивной медицины, ³Северный филиал Гематологического научного центра Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

Физическая нагрузка, действуя на организм, приводит к изменению состояния системы гемостаза, и в частности фибринолитической активности. Целью исследования явилось сопоставление генетических особенностей спортсменов – уроженцев Европейского Севера с фенотипическими маркерами состояния системы гемостаза. Метод формирования выборки – сплошной, в исследовании приняли участие спортсмены, занятые в разных видах спорта, имеющие спортивный разряд от первого и выше, наблюдающиеся в Архангельском центре спортивной медицины. С использованием ПЦР- и ИФА-методов оценены показатели системы фибринолиза и полиморфизмы шести генов белков системы гемостаза. Исследование гемостазиологического статуса и генетических полиморфизмов некоторых белков системы гемостаза у группы спортсменов выявило наличие предрасположенности к снижению активности системы фибринолиза и повышению коагуляционного потенциала крови. Причина в более высокой по сравнению с европейской частотой встречаемости неблагоприятных в отношении фенотипических проявлений полиморфизмов генов фибриногена – 40,5 % спортсменов (ДИ: 30,3–51,1 %) против 20 % в европейской популяции, тромбоцитарного рецептора фибриногена – 25 % (ДИ: 16,3–34,8 %) против 13 % в европейской популяции, ингибитора активатора плазминогена – 77,4 % спортсменов (ДИ: 67,9–85,7 %) против 53–61 % в европейской популяции. Выявлена прямая корреляционная связь между наличием неблагоприятного полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена-1 и данным фактором в плазме крови, что свидетельствует о фенотипическом проявлении генетически обусловленной депрессией системы фибринолиза.

Ключевые слова: спортивная генетика, гемостаз у спортсменов, фибринолиз у спортсменов

PHENOTYPIC AND GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM IN ATHLETES FROM THE EUROPEAN NORTH

^{1,2}Natalia Bushueva, ^{1,3}Nadezda Vorobyeva

¹Northern State Medical University, ²Arkhangelsk Center of Therapeutic Physical Culture and Sport Medicine, ³Northern Department of Hematologic Scientific Center, Arkhangelsk, Russia

Exercise is a stress factor, acting on the body, leads to changes in the hemostatic system and in particular - the fibrinolytic activity. The aim of the study was to compare the genetic characteristics of the athletes, the natives of the European north, with phenotypic markers of hemostasis. Method of sampling - continuous. The study involved athletes engaged in different sports, with sports category of the first and above, followed by the Arkhangelsk center of sports medicine. Using PCR and ELISA methods indicators of fibrinolysis and six polymorphisms of genes of the hemostatic system proteins have been evaluated. Research of hemostasiological status and genetic polymorphisms of some hemostatic system proteins in the group of athletes have revealed susceptibility to decreased activity of fibrinolysis and increase blood coagulation potential. The reason for the differences due to the higher, compared with the European, incidence of adverse associated trait in relation to polymorphisms of fibrinogen - 40.5 % in the athletes (CI: 30.3 - 51.1 %) against 20 % in the European population; platelet fibrinogen receptor - 25% (CI: 16.3 - 34.8 %) against 13 % in the European population, plasminogen activator inhibitor - 77.4 % in the athletes (CI: 67.9 - 85.7 %) against 53-61 % in the European population. A direct correlation between the presence of adverse gene polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 and this factor was revealed, which indicates the phenotypic expression of genetically determined depression of fibrinolysis.

Keywords: sport genetics, hemostasis in athletes, fibrinolysis in athletes, physical activity and hemostasis system, stress and hemostasis, hemostasis genes, pathology in sport

Библиографическая ссылка:

Бушуева Н. А., Воробьева Н. А. Фенотипические и генотипические особенности системы гемостаза у спортсменов – уроженцев Европейского Севера // Экология человека. 2016. № 10. С. 17–22.

Bushueva Natalia, Vorobyeva Nadezda. Phenotypic and Genotypic Characteristics of the Hemostatic System in Athletes from the European North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 10, pp. 17-22.

Физическая нагрузка и занятие спортом вызывают развитие неспецифических адаптационных реакций организма. В трудах Н. Selye [19] неспецифический ответ организма на любой раздражающий фактор определяется термином «стресс», он является важнейшим процессом адаптации и тренировки ор-

ганизма, призванным повышать сопротивляемость, тренировать защитные механизмы тела и психики.

Физическая нагрузка может быть рассмотрена в качестве стрессорного агента при достижении адаптационного порога ее воздействия на организм [1, 6]. В большей степени выраженным повреждающим

действием обладает мультифакториальное действие стрессорных агентов, таких как травмы, неблагоприятные условия внешней среды Европейского Севера, режим питания, инфекции, генетические особенности и др. [7, 9, 12, 15].

Система гемостаза активно участвует в ответной реакции организма на внешнее воздействие, реализуя поддержание постоянства внутренней среды. Изменения ее показателей в процессе адаптации к физической нагрузке направлены на сохранение жидкого состояния крови в сосудах и обеспечение целостности сосудов [4]. По данным многочисленных исследований [4, 10, 14], в физиологических условиях при адекватности физической нагрузки адаптационным возможностям системы гемостаза происходит повышение коагулирующих и фибринолитических свойств крови. Определены показатели риска тромботических осложнений у спортсменов [3], установлено влияние физической нагрузки на компоненты системы гемостаза [5, 8, 11, 13], а также рассмотрены некоторые аспекты спортивной генетики [2].

В то же время практически отсутствуют материалы по исследованиям, объединяющим данные изменений показателей системы гемостаза в ответ на физические нагрузки в соответствии с генотипом исследуемого организма. Возникает необходимость оценить влияние высоких физических и психических нагрузок, которым подвергаются спортсмены, в совокупности с изучением генотипических особенностей организма спортсмена; определить изменения показателей системы гемостаза, тесно связанной с работой сердечно-сосудистой системы. Актуальным также является изучение работы системы гемостаза у спортсменов, проживающих в суровых условиях приарктической зоны (Европейский Север), и определение состояния нормы и патологии, характерных для организма, находящегося в этих условиях.

Целью представленного исследования явилось выявление генотипических особенностей системы гемостаза у спортсменов Европейского Севера, соотношение их с некоторыми фенотипическими параметрами системы гемостаза.

Методы

В рамках исследования определены аллели ряда генов белков системы гемостаза. Оценены некоторые показатели системы фибринолиза. Соотнесены генотипические и фенотипические особенности системы гемостаза у спортсменов.

Тип проведенного исследования — поперечное. Принцип формирования групп в исследовании — стратифицированный. Группы были разделены в зависимости от спортивного мастерства исследуемых, от вида физических нагрузок (циклические, силовые, единоборства и т. д.), этапа тренировочной или соревновательной деятельности. Критериями включения в основную группу явились: постоянное занятие спортивной деятельностью, наличие спортивного разряда, посещение центра спортивной

медицины для прохождения углубленного медицинского обследования. Виды спорта, представленные обследованными атлетами, — бокс, лыжи, борьба, хоккей, гимнастика, пауэрлифтинг, легкая атлетика, фигурное катание и др.

Критерии исключения: отсутствие регулярной тренировочной деятельности, отсутствие согласия на участие в исследовании.

В исследовании приняли участие 98 спортсменов, из которых 64 % составили юноши и 36 % — девушки. Спортсмены имели спортивный разряд от первого и выше, проходили углубленное медицинское обследование на базе ГБУЗ АО «Архангельский центр лечебной физкультуры и спортивной медицины» города Архангельска. Все дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Лабораторная часть выполнялась на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» г. Архангельска и ФГБУ «Северный филиал Гематологического научного центра» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Определены полиморфизмы шести генов: ген фактора V (Лейден-мутация), ген метилентетрагидрофолатредуктазы (полиморфизм 677 C>T), ген протромбина (полиморфизм G20210-A), ген ингибитора активатора плазминогена (полиморфизм 675 5G>4G), ген фибриногена (полиморфизм G/A-455), ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GpIIb (полиморфизм 1565 T>C). Проведена оценка трех параметров системы фибринолиза: количественное определение активности тканевого активатора плазминогена, урокиназного активатора плазминогена и комплекса плазмин — антиплазмин.

Материалом исследования являлась венозная ЭДТА кровь, цитратная плазма. Для выявления полиморфизмов использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией на агарозном геле, для количественной оценки параметров системы фибринолиза — метод иммуноферментного анализа (ИФА). Оборудование — амплификатор «ДНК-технология» (Россия). Реагенты — НПФ «Литех» наборы для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата. Реагенты для оценки факторов системы фибринолиза: TECHNOZYM® PAPComplexELISAKit, TECHNOZYM® t-PAELISAKit, TECHNOZYM® u-PAELISAKit («Technoclonе», Австрия).

Для выполнения исследований забиралась кровь из локтевой вены натошак в вакуумные одноразовые пробирки. Условия взятия, транспортировки, первичной обработки образцов соответствовали требованиям ГОСТ Р 53079.4-2008 «Обеспечение качества клинических лабораторных исследований», часть 4 — правила ведения преаналитического этапа.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Excel и SPSS17 с учетом распределения признаков в группах. Проверка проводилась по показателям асимметрии и эксцесса, а

также более точно по тесту Колмогорова – Смирнова и χ_2 -критерию. В случае нормального распределения для сравнения признаков использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, если признаки не подчинялись нормальному закону распределения, то использовали непараметрический тест Краскела – Уоллиса. Применялись методы описательной статистики качественных данных и их интервальная оценка методами Вальда с коррекцией по Агрести – Коулу, Уилсона, Клоппера – Пирсона.

Результаты

Исходя из полученных результатов, с 95 % вероятностью было выявлено, что уровень тканевого активатора плазминогена у спортсменов находился в интервале 0,61–0,88 нг/мл. На основании результатов одностороннего *t*-критерия Стьюдента можно отвергнуть нулевую гипотезу о равенстве среднего значения уровня тканевого активатора плазминогена у спортсменов и средним значением референтного диапазона данного параметра (2–8 нг/мл).

Уровень урокиназного активатора плазминогена варьировал в пределах от 0,96 до 9,66 (Me = 1,78) нг/мл. У 50 % спортсменов он находился в границах 1,3–3,13 нг/мл. При сравнении с принятым референтным диапазоном (1,2–2,4 нг/мл) можно говорить о повышении данного показателя у ряда (26 %) спортсменов. Уровень комплекса плазмин – антиплазмин изменялся у исследуемой группы спортсменов от 10,21 до 260,79 нг/мл (Me = 88,45). У 50 % спортсменов он находился в пределах 41,87–187,03 нг/мл. Граница референтного диапазона (0–520 нг/мл) не была превышена ни у одного из обследованных спортсменов, что в соответствии с характеристикой данного показателя как маркера внутрисосудистого свертывания позволяет судить о его отсутствии у выборки спортсменов.

Далее спортсмены были разделены на группы по видам спорта и уровню спортивного мастерства (в зависимости от спортивного разряда). При сравнении групп спортсменов, разделенных по видам спорта, статистически значимых различий в уровне тканевого активатора плазминогена обнаружено не было. Использовался критерий Краскела – Уоллиса, достигнутый уровень значимости различий $p = 0,075$. Были выявлены высокие ранги у силовых видов спорта и тенниса, низкие у плавания и легкой атлетики.

При сравнении групп спортсменов, разделенных по видам спорта, статистически значимых различий в уровне урокиназного активатора плазминогена обнаружено не было. Использовался критерий Краскела – Уоллиса, достигнутый уровень значимости различий $p = 0,641$. Наиболее высокие ранги наблюдались у силовых видов спорта, наименьшие – у гимнастики и тенниса.

При сравнении групп спортсменов, разделенных по видам спорта, статистически значимых различий в уровне комплекса плазмин – антиплазмин обнаружено не было. Использовался критерий Краскела –

Уоллиса, достигнутый уровень значимости различий $p = 0,042$. Наибольшие значения в рангах наблюдались у лыжников, наименьшие у спортсменов, занимающихся силовой борьбой.

Разделение спортсменов на группы в зависимости от уровня спортивного мастерства (спортивного разряда) с использованием критерия Краскела – Уоллиса не выявило статистически значимых различий в уровне тканевого активатора плазминогена ($p = 0,384$), в уровне урокиназного активатора плазминогена ($p = 0,104$), в уровне комплекса плазмин – антиплазмин ($p = 0,920$).

Уровень ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) варьировал в пределах от 3,1 до 133,4 (Me = 29,89) нг/мл. Уровень PAI-1 у 50 % спортсменов находился в границах 22,3–47,3 нг/мл. Согласно установленным референтным значениям концентрация ингибитора активатора плазминогена в норме составляет 7–43 нг/мл. Концентрация PAI-1 свыше 100 нг/мл, как правило, свидетельствует об опасности возникновения тромбозов и угнетении фибринолитической системы.

При сравнении групп спортсменов, разделенных по видам спорта, статистически значимых различий в уровне ингибитора активатора плазминогена обнаружено не было. Использовался критерий Краскела – Уоллиса, достигнутый уровень значимости различий $p = 0,125$. Наиболее высокие ранги наблюдались у силовиков и у борцов (среднее 57,2 и 55,8), наименьшие – у пловцов и легкоатлетов (среднее 23,0 и 25,1). Разделение спортсменов на группы в зависимости от уровня спортивного мастерства (спортивного разряда) не выявило статистически значимых различий в уровне ингибитора активатора плазминогена. Применен критерий Краскела – Уоллиса, достигнутый уровень значимости различий $p = 0,227$ (табл. 1).

Таблица 1
Результаты оценки показателей фибринолитической системы

Показатель	Нормальные значения, нг/мл	Результат (среднее), нг/мл	Примечание
Тканевой активатор плазминогена	2,0–8,0	0,73	95 % ДИ: 0,61–0,88 нг/мл
Урокиназный активатор плазминогена	1,2–2,4	1,78	Q1=1,3; Q3=3,13
Плазмин-антиплазминовый комплекс	0–520,0	88,45	Q1=41,87; Q3=187,03
Ингибитор активатора плазминогена 1	7,0–43,0	34,77	Q1=22,3; Q3=47,3

Генетическое типирование по системе гемостаза у исследуемых спортсменов позволило получить следующие результаты по исследованным шести генам.

Известно, что Лейден-мутация – мутация гена (замена в одном из положений аденина на гуанин), кодирующего V фактор свертывания крови, приводит к замещению в его молекуле аргинина глутамином в положении 506. По результатам проведенного ис-

следования 3,6 % спортсменов (ДИ: 0,6–8,5 %) имели данный полиморфизм.

Далее мы изучили полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы – замена основания цитозина (С) на тимин (Т) в положении 677. По результатам исследования, у 45,2 % спортсменов (ДИ: 34,1–56,5 %) встречается данный вид полиморфизма. Исследование полиморфизма G20210A гена белка протромбина (замена гуанина на аденин в некодирующей области гена PRT) не выявило его в изучаемой нами выборке.

Заслуживают внимание результаты по изучению полиморфизма гена SERPINE1 (белок ингибитор активатора плазминогена-1), проявляющегося в изменении количества повторов гуанина (G) в промоторной (регуляторной) области гена. Существуют два варианта гена с разным количеством повторов гуанина в позиции –675: 5G обозначает наличие последовательности из пяти оснований гуанина; 4G обозначает наличие последовательности из четырех оснований гуанина – это неблагоприятный вариант, приводящий к ослаблению фибринолитической активности крови. По данным, полученным нами в исследовании, 77,4 % спортсменов (ДИ: 67,9–85,7%) имели данный полиморфизм. Последующий корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена (0,29) показал прямую связь между наличием полиморфизма 5G>4G гена PAI и повышением концентрации PAI-1.

Полиморфизм –455 G->A гена фибриногена связан с заменой нуклеотида гуанин (G) на аденин (A) в промоторном участке гена, где вариант A сопровождается повышенной экспрессией гена, что приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и повышает вероятность образования тромбов

[15]. В нашем исследовании 40,5 % спортсменов (ДИ: 30,3–51,1 %) имели рассматриваемый полиморфизм.

В качестве тромбоцитарного компонента изучили белок интегрин бета-3 (ITGB3) – мембранный тромбоцитарный гликопротеин IIIa. Известно, что на мембране тромбоцитов GPIIa образует комплекс с GPIIb, представляющий собой тромбоцитарный рецептор фибриногена. Полиморфизм проявляется в замене тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 1565. Маркер связан с изменением свойств рецептора фибриногена и изменением агрегации тромбоцитов. По результатам лабораторного теста, у спортсменов частота встречаемости этого полиморфизма составила 25 % (ДИ: 16,3–34,8 %). Общие сведения по генотипированию белков системы гемостаза представлены в табл. 2.

Обсуждение результатов

Оценка отдельных параметров системы фибринолиза, включавшая в себя определение тканевого и урокиназного активаторов плазминогена, комплекса плазмин – антиплазмин, ингибитора активатора плазминогена, позволила нам сделать следующие заключения.

В выборке исследуемых спортсменов отмечено значительное снижение уровня тканевого активатора плазминогена, являющегося наиболее ценным показателем активности фибринолиза. Полученный результат противоречит литературным данным о нормальной реакции фибринолитической системы на стресс и свидетельствует об ее угнетении [11, 18, 20].

Таким образом, полученные результаты предполагают наличие угнетения фибринолитической системы у спортсменов, проживающих на Европейском Севере, проявляющееся в снижении уровня тканевого активатора плазминогена. Однако нормальный и в отдельных случаях повышенный уровень урокиназного активатора плазминогена может предполагать компенсацию низкого уровня тканевого активатора плазминогена. Данных, указывающих на рассогласование систем гемостаза, не получено, так как уровень комплекса плазмин – антиплазмин у спортсменов находился в пределах референсных значений. Различий в состоянии фибринолитической системы у спортсменов, занимающихся разными видами спорта, не обнаружено. Также не выявлено различий в состоянии системы фибринолиза в зависимости от уровня спортивной подготовки.

Со стороны молекулярно-генетического анализа были выявлены следующие особенности. Точечная мутация гена пятого фактора свертывающей системы приводит к тому, что активированная форма фактора V (Va) становится устойчивой к расщепляющему действию активированного протеина С и возникает состояние относительной гиперкоагуляции [16–18]. Частота встречаемости Лейден-мутации у обследованной группы спортсменов соответствует частоте

Таблица 2
Результаты определения полиморфизмов генов белков системы гемостаза

Показатель	Европейская частота встречаемости неблагоприятного полиморфизма, %	Частота встречаемости полиморфизма у обследованных спортсменов, %	Примечание
Фактор V, Лейден-мутация	3–7	3,6	ДИ: 0,6–8,5%
Метилентетрагидрофолатредуктаза, полиморфизм 677 С>Т	35–55	45,2	ДИ: 34,1–56,5%
Протромбин, полиморфизм G20210-A	1–4	0	
Ингибитор активатора плазминогена 1, полиморфизм 675 5G>4G	53–61	77,4	ДИ: 67,9–85,7%)
Фибриноген, полиморфизм G/A-455	20	40,5	ДИ: 30,3–51,1%
Тромбоцитарный рецептор фибриногена GrIIIa, полиморфизм 1565 Т>С	13	25	ДИ: 16,3–34,8%

встречаемости в Европе и США (3–7 %). Частота встречаемости полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы у европеоидной расы, по данным литературы [2], 35–55 %, и она совпадает с полученной в ходе исследования.

Известно, что белок ингибитор активатора плазминогена-1 ингибирует работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые, в свою очередь, активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов. Таким образом, SERPINE1 негативно воздействует на фибринолиз и препятствует растворению тромбов, что повышает риск сосудистых осложнений, различных тромбоэмболий [12]. В европейской популяции частота встречаемости рассматриваемого полиморфизма 53–61 %. При сравнении частот можно сделать заключение о повышенной частоте встречаемости полиморфизма 675 5G>4G гена ингибитора активатора плазминогена среди обследованных нами спортсменов.

При сравнении фенотипических и генотипических маркеров системы фибринолиза выявлены: снижение уровня тканевого активатора плазминогена $M = 0,73$ нг/мл (2–8 нг/мл), тенденция к повышению уровня ингибитора активатора плазминогена. Таким образом, у спортсменов наблюдалась депрессия системы фибринолиза, что в условиях стрессовых воздействий может приводить к гиперкоагуляции и опасности тромбозов. Молекулярно-генетическое исследование системы фибринолиза подтвердило высокую вероятность сбоя в работе фибринолитической системы и наличие высокого риска тромбофилических состояний у спортсменов. Так, 77,4 % спортсменов имели неблагоприятный полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 5G>4G.

Сравнительно с европейской частотой встречаемости полиморфизма –455 G->A гена фибриногена 20 % в выборке исследованных спортсменов эта частота была в два раза выше. По данным литературы [2], в европейской популяции частота встречаемости полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора фибриногена GrIIIa (1565 T>C) – 13 %, что при сравнении демонстрирует увеличение частоты встречаемости у группы спортсменов в два раза.

Результатом анализа состояния фибринолитической системы у людей с регулярной высокой физической активностью явилось выявление снижения показателей ее активации. По результатам ранее проведенных другими авторами исследований [8, 10, 12], тканевой активатор плазминогена признан маркером, изменяющимся прямо пропорционально интенсивности и длительности физической нагрузки. Вследствие чего наблюдается разбалансированность в работе свертывающей и фибринолитической систем, несущая опасность тромбообразования. Однако данных о наличии внутрисосудистого свертывания у обследованной группы спортсменов не найдено.

Таким образом, при соотношении результатов оценки состояния системы фибринолиза с генетическим

анализом соответствующих аллелей нами показана предрасположенность у обследованной группы спортсменов к депрессии фибринолитического звена гемостаза. Кроме того, наблюдалась тенденция к усилению коагулирующих свойств крови за счет наличия соответствующих аллелей гена фибриногена и тромбоцитарного рецептора к фибриногену.

Список литературы

1. Агаджанян Н. А. Стресс и теория адаптации : монография. Оренбург : ИПК ГОУ ОГУ, 2005. 190 с.
2. Ахметов И. И. Молекулярная генетика спорта. М. : Советский спорт, 2009. С. 119–300.
3. Базарин К. П., Ольховский И. А., Субботина Т. Н. Исследование показателей риска тромбоцических осложнений у спортсменов высокой квалификации // Сборник материалов XIII Всероссийской научно-практической конференции «Физическая культура и спорт в системе образования», Красноярск. 2011. С. 6–11
4. Балуда В. П., Балуда М. В., Деянов Н. И., Тлепушкова И. К. Физиология системы гемостаза. М. : Медицина, 1995. 243 с.
5. Батыштов Б. А., Колотилинская Н. В., Махнычева А. Л. Специфические характеристики здоровых добровольцев с различной реакцией на эмоциональный стресс // Физиология человека. 2002. № 2. С. 55–62.
6. Бескаравайный Е. Б., Гудков А. Б., Белозёров С. П., Бескаравайная А. В. Психомоторные реакции военнослужащих подразделений специального назначения в процессе выполнения служебно-боевых задач // Экология человека. 2014. № 4. С. 52–59.
7. Гаврилова Е. А. Кардиомиопатия со вторичным вовлечением миокарда в условиях воздействия физических и стрессовых перегрузок у спортсменов // Материалы I Всероссийского конгресса «Медицина для спорта» / Северо-западный медицинский университет им. И. И. Мечникова ; СПб НИИ физической культуры, 2011.
8. Гольишенков С. П., Ивенина Г. В., Тайрова М. Р., Лапшина М. В. Роль исходного состояния системы гемостаза в реакции свертывания крови и фибринолиза на физическую нагрузку // Физиология человека. 1999. Т. 25, № 5. С. 92–98.
9. Гудков А. Б., Небученных А. А., Попова О. Н. Показатели деятельности сердечно-сосудистой системы у военнослужащих учебного центра Военно-морского флота России в условиях Европейского Севера // Экология человека. 2008. № 1. С. 39–43.
10. Дрожжин Е. В., Сидоркина О. Н. Динамика изменений в фибринолитической системе гемостаза у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6. С. 74–7.
11. Носова М. Н., Шахматов И. И. Влияние однократной физической нагрузки на параметры гемостаза у спортсменов // Фундаментальные исследования. 2011. № 9 (ч. 1). С. 107–110
12. Balta G., Altay C., Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs // Am. J. Hematol. 2002 Oct. Vol. 71 (2). P. 89–93.
13. Cerneca E., Simeone R., Bruno G. Coagulation parameters in senior athletes practicing endurance sporting activity // Sports Med. Phys. Fitness. 2005 Dec. Vol. 45 (4). P. 576–579.

14. Colman R. W., Marder V. J., Clowes A. W. et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia, 2006

15. Hilberg T., Jeschke D. Hereditary thrombophilia in elite athletes // *Medicine and Science in sports and Exercise*, 2001. P. 218.

16. Kim R. J., Becker R. C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // *Am. Heart J.* 2003 Dec. Vol. 146 (6). P. 948–957. Review.

17. Krzysztof Chizynski, Tadeusz Pietrucha. The –455G/A fibrinogen genetic polymorphism is associated with a risk of coronary artery disease only in population of young people // *Borgis – New Medicine* 3/2003. P. 61–64.

18. Price D. T., Ridker P. M. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective // *Ann Intern Med.* 1997. Vol. 127. P. 895–903.

19. Selye H. Present status of the stress concept // *Clin. Ther.* 1977. Vol. 1 (1). P. 3–15.

20. Smith G. E. Effects of strenuous exercise on haemostasis // *Sports Med.* 2003. Vol. 37. P. 433–435.

References

1. Agadzhanyan N. A. *Stress i teoriya adaptatsii* [Stress and theory of adaptation]. Orenburg, 2005, 190 p.

2. Ahmetov I. I. *Molekuljarnaja genetika sporta* [Molecular genetics of sports]. Moscow, 2009, p. 119-300.

3. Bazarin K. P., Ol'hovskij I. A., Subbotina T. N. Study indicators of risk of thrombotic complications in highly skilled athletes. *Sbornik materialov XIII vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Fizicheskaya kul'tura i sport v sisteme obrazovaniya», Krasnoyarsk* [Coll. mat. XIII All-Russian scientific-practical conference. Conf. "Physical culture and sport in the education system", Krasnoyarsk]. 2011, pp. 6-11.

4. Baluda V. P., Baluda M. V., Dejanov N. I., Tlepshukov I. K. *Fiziologija sistemy gemostaza* [Physiology of hemostasis]. Moscow, 1995, 243 p.

5. Batsyhtov B. A. Specific characteristics of healthy volunteers with different response to emotional stress. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology]. 2002, 2, pp. 55-62 [in Russian]

6. Beskaravaynyy E. B., Gudkov A. B., Belozherov S. P., Beskaravaynaya A. V. Psychomotor reactions of servicemen of unconventional units in progress of service and combat missions. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 4, pp. 52-59. [in Russian]

7. Gavrilova E. A. Kardiomiopatiya so vtorichnym вовлечением миокарда v usloviyah vozdejstviya fizicheskikh i stressovyh peregruzok u sportsmenov [Cardiomyopathy with secondary involvement of the myocardium under conditions of stress and physical overload in athletes]. *Materialy I Vserossijskogo kongressa «Medicina dlja sporta» Severo-zapadnyj medicinskij universitet im. I. I. Mechnikova; SPb NII fizicheskoy kul'tury* [Materials of the I All-Russian Congress "Sports Medicine" Northwest Medical University. II Mechnikov]. Saint Petersburg, 2011.

8. Golyshevnikov S. P., Ivenina G. V., Tajrova M. R., Lapshina M. V. The role of the initial state of the hemostatic system in the reaction of blood coagulation and fibrinolysis to exercise. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology]. 1999, 25 (5), pp. 92-98. [in Russian]

9. Gudkov A. B., Nebuchennykh A. A., Popova O. N. Indices of cardiovascular system activity in military men from Russian navy training center in conditions of European North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008, 1, pp. 39-43. [in Russian]

10. Drozhzhin E. V., Sidorkina O. N. Dynamics of changes in the fibrinolytic system of hemostasis in patients with the syndrome of critical lower limb ischemia. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2012, 6, pp. 74-75. [in Russian]

11. Nosova M. N., Shahmatov I. I. Effect of physical activity on the parameters of hemostasis at sportsmen. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic Research]. 2011, 9 (pt. 1), pp. 107-110. [in Russian]

12. Balta G., Altay C., Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am. J. Hematol.* 2002 Oct, 71 (2), pp. 89-93.

13. Cerneca E., Simeone R., Bruno G. Coagulation parameters in senior athletes practicing endurance sporting activity. *Sports. Med. Phys Fitness.* 2005 Dec, 45 (4), pp. 576-9.

14. Colman R. W., Marder V. J., Clowes A. W. et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia, 2006

15. Hilberg T., Jeschke D. Hereditary thrombophilia in elite athletes. *Medicine and Science in sports and Exercise*. 2001, p. 218.

16. Kim R. J., Becker R. C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J.* 2003 Dec, 146 (6), pp. 948-57. Review.

17. Krzysztof Chizynski, Tadeusz Pietrucha. The –455G/A fibrinogen genetic polymorphism is associated with a risk of coronary artery disease only in population of young people. *Borgis - New Medicine* 3/2003, pp. 61-64.

18. Price D. T., Ridker P. M. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann. Intern Med.* 1997, 127, pp. 895-903.

19. Selye H. Present status of the stress concept. *Clin. Ther.* 1977, 1 (1), pp. 3-15.

20. Smith G. E. Effects of strenuous exercise on haemostasis. *Sports Med.* 2003, 37, pp. 433-435.

Контактная информация:

Воробьева Надежда Александровна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

E-mail: nadejdav0@gmail.com