

# Эндотелиальная дисфункция у спортсменов высокого класса

**М. Д. Дидур, Д. В. Чередниченко, В. Н. Лебедев**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
Санкт-Петербургский государственный университет  
имени академика И. П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению  
и социальному развитию

**Резюме.** Гіпергомоцистеїнемія реєструється у 60 % спортсменів високої кваліфікації, що є однією з характерних ознак раннього розвитку атеросклерозу і тромбоутворення внаслідок несприятливого впливу на судинний ендотелій і фактори згортання крові, включаючи збільшення адгезії тромбоцитів. Зміст D-димерів у крові підвищується в одній третині спортсменів, що є індикатором активації венозного гемостазу.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, спорт, атеросклероз, тромбоз.

**Summary.** Hyperhomocysteinemia is registered at 60 % sportsmen of high category. It is one of signs of development of early atherosclerosis and thrombosis because of adverse action on the vessels' endothelium and factors fibrillation, increase of thrombocytes' adhesion. Content of D-dimers in blood lifts at of one third of sportsmen; it's indicating to activation of venous hemostasis.

**Key world:** endothelial dysfunction, sport, atherosclerosis, trombosis.

**Постановка проблемы.** Спорт высших достижений привлекает внимание исследователей к некардиогенным механизмам развития сердечно-сосудистых заболеваний. Причины этих заболеваний у спортсменов олимпийского уровня, как считают многие авторы, связаны как с проатерогенными сдвигами в липидном спектре сыворотки крови [3, 5—7], так и с эндотелиальной дисфункцией.

Эндотелий представляет собой внутреннюю выстилку кровеносных сосудов, отделяющую кровотоки от более глубоких слоев сосудистой стенки. Это непрерывный монослой эпителиальных клеток, формирующих ткань, масса которой составляет у человека 1,5—2,0 кг. Находясь в постоянном контакте с кровью, эндотелий непрерывно получает «информацию» о состоянии кровотока, тканевого обмена, изменении условий жизнедеятельности клеток, трансформируя ее в «ответные» сигналы [9]. Эндотелий непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, являясь таким образом гигантским паракринным органом, распределенным по всей площади человеческого тела.

Эндотелий участвует в регуляции тонуса сосудов, регулирует процессы адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, баланс профибринолитической и протромбогенной активности. Решающую роль при этом играет образующаяся в эндотелии окись азота (NO). Монооксид азота выполняет важную роль в регуляции коронарного

кровотока, расширяет или сужает просвет сосудов в соответствии с потребностью организма. В процессе физической нагрузки усиление гидродинамического воздействия протекающей крови приводит к механическому раздражению эндотелия и стимулирует синтез NO его клетками.

Эндотелий уязвим к таким факторам, как гиперхолестеринемия, при которой происходит накопление холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, атерогенных) в стенке сосудов. В результате химических реакций холестерин ЛПНП окисляется *in situ* с высвобождением кислородных радикалов, активацией синтеза цитокинов и хемокинов и привлечением моноцитов и лимфоцитов в интиму сосуда. Эти клетки в сосудистой стенке взаимодействуют с окисленными ЛПНП, в результате чего усиливается высвобождение кислородных радикалов, продукция NO, цитокинов и других провоспалительных медиаторов. Таким образом, при гиперхолестеринемии эндотелий оказывается под воздействием окислительного стресса.

В последние годы сформировалось понятие о дисфункции эндотелия, которое включает как структурные, так и функциональные его изменения. В широком смысле, нарушение функции эндотелия может быть определено как неадекватное образование в нем различных биологически активных веществ. При дисфункции эндотелия наблюдаются дисбаланс между факторами, обеспечивающими местные процессы гемостаза,

пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и изменение сосудистого тонуса.

Все большее число авторов указывает на то, что развитие эндотелиальной дисфункции может наблюдаться у спортсменов высокой квалификации в результате физических нагрузок большой интенсивности. Вместе с тем интимные механизмы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции, до конца не изучены.

**Цель исследования** — изучение изменений концентрации факторов, играющих ключевую роль в регуляции функций эндотелия — протеина С, антитромбина III, фактора фон Виллебранда, гомоцистеина, D-димеров.

**Материал и методы исследования.**

Обследовано 33 спортсмена высокой квалификации (кандидаты и мастера спорта) — учащиеся Коледжа олимпийского резерва № 1 Санкт-Петербурга. Исследования проводились в соответствии с Хельсинской декларацией по правам человека при добровольном согласии участников. Все спортсмены являлись представителями циклических видов спорта (академическая гребля, легкая атлетика, триатлон). Средний возраст спортсменов  $18,4 \pm 0,3$  года. В контрольную группу входили 19 мужчин и 16 женщин аналогичного спортсменам возраста, не занимающихся спортом.

Концентрацию физиологических антикоагулянтов — антитромбина III и протеина С — измеряли с помощью автоматического коагулометрического анализатора ACL-200 и диагностических наборов фирмы «Instrumentation Laboratory» (США). Как фактор, повреждающий эндотелий, оценивали концентрацию в плазме крови гомоцистеина, используя иммуноферментный метод и тест-системы «Axis-Shield». В качестве маркеров дисфункции эндотелия использовали D-димеры, концентрацию которых оценивали иммуноферментным методом с использованием наборов «Technozym» (США), и фактор фон

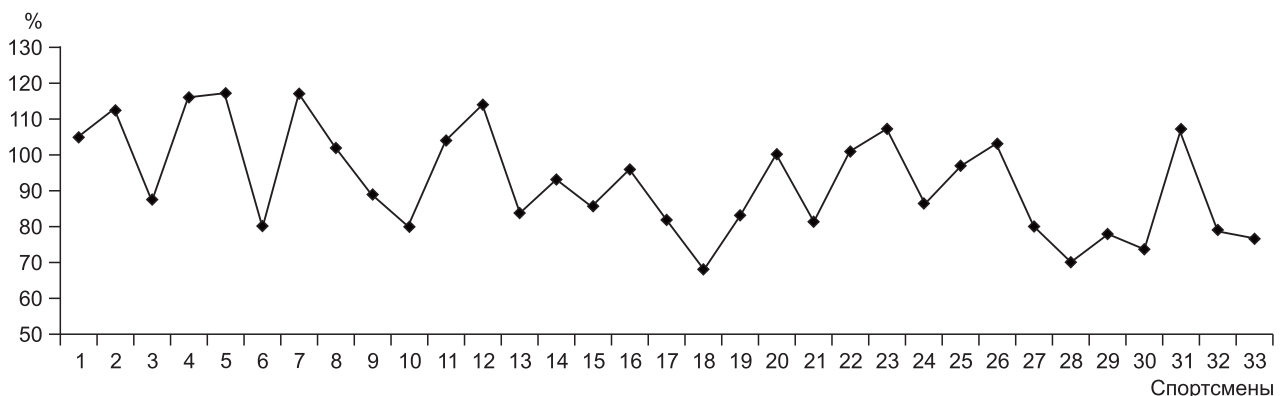
Виллебранда, который оценивали по реакции агрегации тромбоцитов с ристомицином с учетом на агрегометре AP 2110 (Solar, Белоруссия).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Протеин С (норма 65—145 %) относится к витамин К-зависимым протеолитическим ферментам, активируется под действием тромбина. При этом он превращается в активированный протеин С, который способен связываться с протеином S и расщеплять факторы коагуляции. Протеин С обладает выраженной противовоспалительной и антиапоптозной активностью.

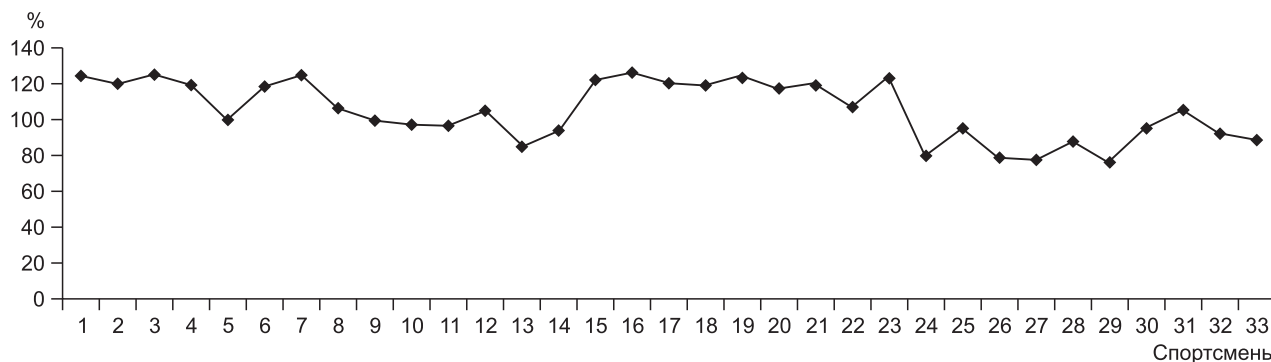
Значения концентрации протеина С были подвержены существенной вариабельности (рис. 1). В целом колебания регистрировались в диапазоне нормальных значений этого показателя и ни у одного спортсмена не вышли за пределы нормы.

Границы нормы антитромбина III составили 80—120 % (рис. 2). У большинства спортсменов его концентрация находилась в пределах нормы, однако у семи человек она была повышена и у трех — понижена. Таким образом, данный показатель отличается большей вариабельностью по сравнению с протеином С. Антитромбин III синтезируется главным образом в сосудистом эндотелии и клетках печени. Его основная функция связана с инактивацией тромбина путем образования комплекса, в котором молекула антитромбина III необратимо связывается с молекулой тромбина.

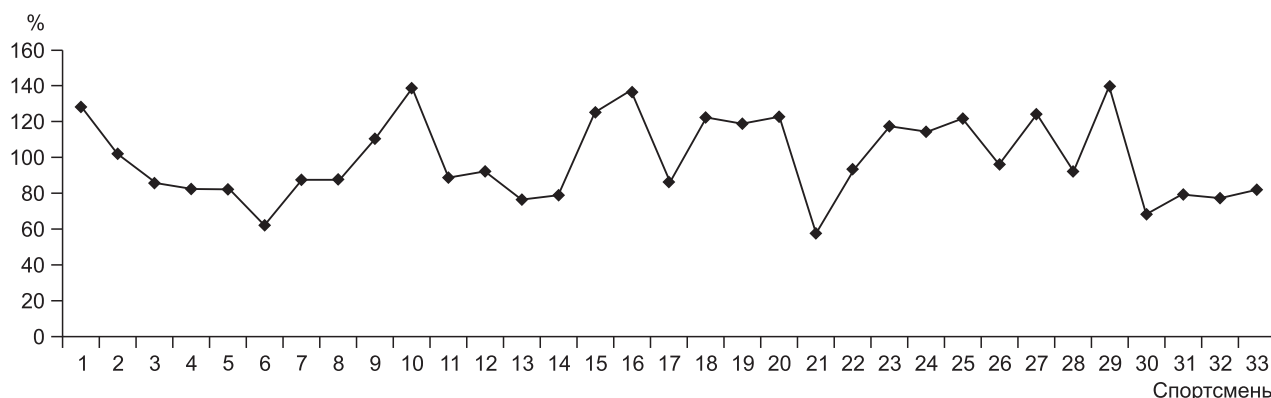
На рисунке 3 представлены результаты измерения концентрации фактора фон Виллебранда у спортсменов. Повышенное содержание фактора фон Виллебранда, как известно, отмечается как острофазовая реакция, а также при состояниях, сопровождающихся повреждением сосудистой стенки. Фактор фон Виллебранда является специфичным маркером повреждения сосудистой стенки и свидетельствует об активации гемостатических процессов. Данные рисунка 3 свидетельствуют,



**Рисунок 1** — Индивидуальные показатели концентрации протеина С в крови обследованных спортсменов (норма — 65—145 %)



**Рисунок 2** — Индивидуальные показатели концентрации антитромбина III в крови обследованных спортсменов (норма — 65—145 %)

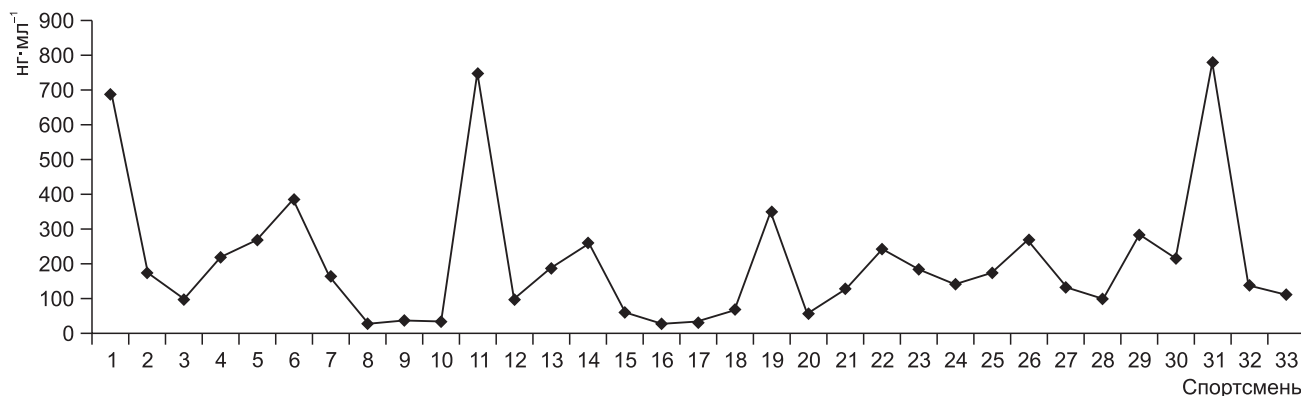


**Рисунок 3** — Индивидуальные показатели содержания фактора фон Виллебранда в крови обследованных спортсменов (норма — 50—150 %)

что этот показатель у спортсменов не выходит за пределы нормы. У всех 33 обследованных концентрация фактора фон Виллебранда находилась в пределах от 50 до 150 %.

Результаты измерения индивидуальных концентраций D-димеров в крови спортсменов приведены на рисунке 4. D-димеры являются продуктом расщепления плазмином поперечно-сшитого (нерастворимого) фибрина. Фибринолитическая система в основном адаптирована к лизису фибрина и растворимых фибрин-мономерных комплексов.

Плазмин вызывает расщепление фибриногена и фибрина. В отличие от конечных продуктов расщепления фибриногена, которые представлены в виде отдельных фрагментов D и E, при расщеплении поперечно-сшитых волокон фибрина образуются более крупные фрагменты — D-димеры и тримеры D-E-D, поскольку плазмин не способен разорвать ковалентную связь между D-доменами. D-димеры являются маркером тромбообразования и рассматриваются как показатель дисфункции эндотелия [1, 4].

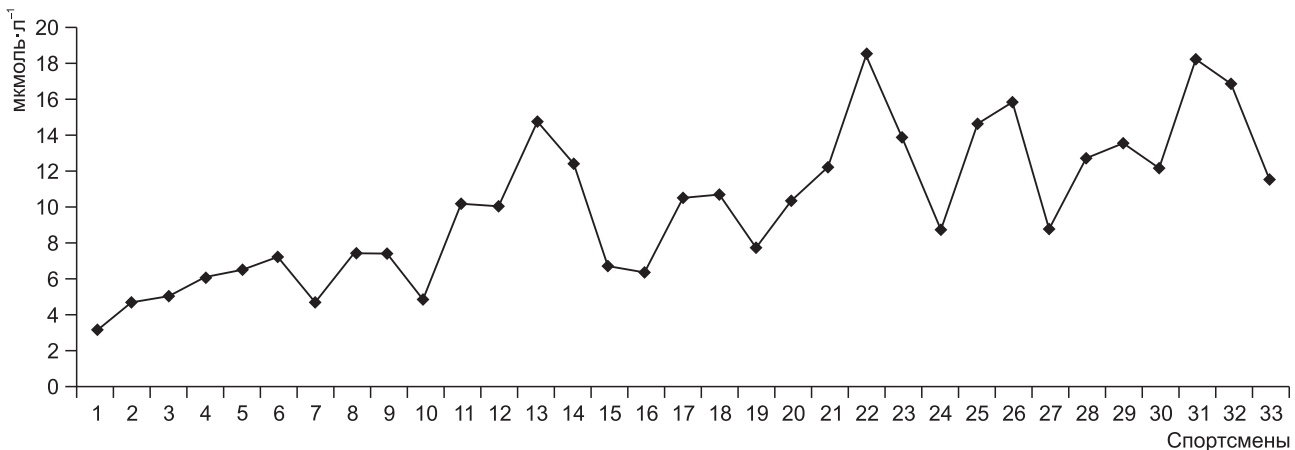


**Рисунок 4** — Индивидуальные показатели содержания D-димеров в крови обследованных спортсменов (норма — 0—250 %)

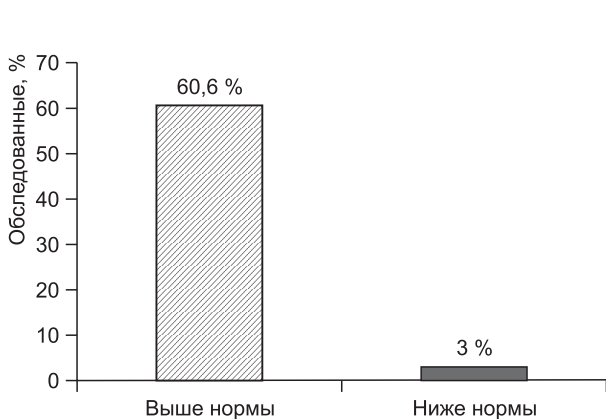


**Рисунок 5** — Повышение уровня D-димеров у обследованных спортсменов (норма — 0—250 нг·мл<sup>-1</sup>)

Результаты оценки D-димеров показали, что у значительного числа спортсменов их содержание существенно отличается от нормы, которая составляет от 0 до 250 нг·мл<sup>-1</sup>. У 10 спортсменов (30 %) концентрация D-димеров превышала верхнюю границу нормы. Более детальный анализ распределения D-димеров у спортсменов представлен на рисунке 5. Можно увидеть, что у 27,3 % спортсменов содержание D-димеров выше нормы.



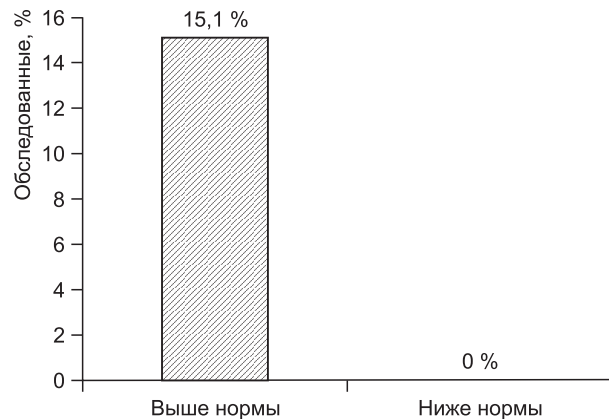
**Рисунок 6** — Индивидуальные показатели содержания гомоцистеина в крови обследованных спортсменов (норма — 4,5—8 мкмоль·л<sup>-1</sup>)



**Рисунок 7** — Повышение уровня гомоцистеина у обследованных спортсменов (норма — 4,5—8 мкмоль·л<sup>-1</sup>)

На рисунке 6 приведены результаты измерения в плазме крови спортсменов концентрации гомоцистеина, являющегося повреждающим эндотелий фактором [2, 8]. Нормальные значения гомоцистеина в крови контрольных лиц составили 4,5—8 мкмоль·л<sup>-1</sup>. Индивидуальные значения гомоцистеина у большинства спортсменов (у 20 человек из 33) были выше верхней границы нормы. Как видно из рисунка 7, число спортсменов с повышенным уровнем гомоцистеина составило 60,6 %. Эти данные указывают на то, что для спортсменов характерны высокие концентрации гомоцистеина, с которыми может быть связана эндотелиальная дисфункция.

Высокое содержание гомоцистеина и D-димеров следует рассматривать как показатель высокого риска развития сосудистых нарушений и развития раннего атеросклероза. Гомоцистеин и D-димеры далеко не всегда коррелируют между собой. Уровень D-димеров, относящихся к продуктам деградации фибрина, возрастает в результате активации фибринолиза. Гипергомоцистеинемия является одним из характерных признаков



**Рисунок 8** — Частота одновременного повышения гомоцистеина и D-димеров у обследованных спортсменов

развития раннего атеросклероза и тромбообразования вследствие неблагоприятного воздействия на эндотелий сосудов.

Одновременное повышение концентрации гомоцистеина и D-димеров наблюдается у 15,1 % спортсменов (рис. 8), что составляет существенную величину и заставляет обратить пристальное внимание на дальнейшее углубленное изучение механизмов образования гомоцистеина и D-димеров при интенсивных физических нагрузках и роли этих факторов в развитии эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у спортсменов высокой квалификации.

#### Литература

1. *Hegde S. S.* Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run / S. S. Hegde, A. H. Goldfarb, S. Hegde // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2001. — Vol. 33, N 6. — P. 887—892.
2. *Okura T.* Effect of regular exercise on homocysteine concentrations: the HERITAGE Family Study / T. Okura, T. Rankinen, J. Gagnon et al. // *Eur. J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 98, N 4. — P. 394—401.
3. *Sanada K.* Differences in body composition and risk of lifestyle-related diseases between young and older male rowers and sedentary controls / K. Sanada, M. Miyachi, I. Tabata // *J. Sports Sci.* — 2009. — Vol. 27, N 10. — P. 1027—1034.
4. *Smith J. E.* Effects of prolonged strenuous exercise (marathon running) on biochemical and haematological markers used in the investigation of patients in the emergency department / J. E. Smith, G. Garbutt, P. Lopes et al. // *Br. J. Sports Med.* — 2004. — Vol. 38, N 3. — P. 292—294.
5. *Tanaka H.* Swimming exercise: impact of aquatic exercise on cardiovascular health / H. Tanaka // *Sports Med.* — 2009. — Vol. 39, N 5. — P. 377—387.
6. *Teramoto M.* Regular exercise and plasma lipid levels associated with the risk of coronary heart disease: a 20-year longitudinal study / M. Teramoto, L. A. Golding // *Res. Q. Exerc. Sport.* — 2009. — Vol. 80, N 2. — P. 138—145.
7. *Tucker A. M.* Prevalence of cardiovascular disease risk factors among National Football League players / A. M. Tucker, R. A. Vogel, A. E. Lincoln et al. // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301, N 20. — P. 2111—2119.
8. *Unt E.* Homocysteine status in former top-level male athletes: possible effect of physical activity and physical fitness / E. Unt, K. Zilmer, A. Mдgi et al. // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* — 2008. — Vol. 18, N 3. — P. 360—366.
9. *Verma S.* Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease / S. Verma, M. R. Buchanan, T. J. Anderson // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, N 17. — P. 2054—2059.

#### Выводы:

1. Гипергомоцистеинемия, являющаяся одним из характерных признаков развития раннего атеросклероза и тромбообразования вследствие неблагоприятного воздействия на эндотелий сосудов и факторы свертывания крови, усиления адгезии тромбоцитов, выявляется у 60,5 % спортсменов.

2. Повышение в крови концентрации D-димеров — продуктов расщепления фибрина, являющихся характерным признаком активации венозного гемостаза (тромбообразования), — выявляется у 27,3 % спортсменов.

#### References

1. *Hegde S. S.* Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run / S. S. Hegde, A. H. Goldfarb, S. Hegde // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2001. — Vol. 33, N 6. — P. 887—892.
2. *Okura T.* Effect of regular exercise on homocysteine concentrations: the HERITAGE Family Study / T. Okura, T. Rankinen, J. Gagnon et al. // *Eur. J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 98, N 4. — P. 394—401.
3. *Sanada K.* Differences in body composition and risk of lifestyle-related diseases between young and older male rowers and sedentary controls / K. Sanada, M. Miyachi, I. Tabata // *J. Sports Sci.* — 2009. — Vol. 27, N 10. — P. 1027—1034.
4. *Smith J. E.* Effects of prolonged strenuous exercise (marathon running) on biochemical and haematological markers used in the investigation of patients in the emergency department / J. E. Smith, G. Garbutt, P. Lopes et al. // *Br. J. Sports Med.* — 2004. — Vol. 38, N 3. — P. 292—294.
5. *Tanaka H.* Swimming exercise: impact of aquatic exercise on cardiovascular health / H. Tanaka // *Sports Med.* — 2009. — Vol. 39, N 5. — P. 377—387.
6. *Teramoto M.* Regular exercise and plasma lipid levels associated with the risk of coronary heart disease: a 20-year longitudinal study / M. Teramoto, L. A. Golding // *Res. Q. Exerc. Sport.* — 2009. — Vol. 80, N 2. — P. 138—145.
7. *Tucker A. M.* Prevalence of cardiovascular disease risk factors among National Football League players / A. M. Tucker, R. A. Vogel, A. E. Lincoln et al. // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301, N 20. — P. 2111—2119.
8. *Unt E.* Homocysteine status in former top-level male athletes: possible effect of physical activity and physical fitness / E. Unt, K. Zilmer, A. Mдgi et al. // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* — 2008. — Vol. 18, N 3. — P. 360—366.
9. *Verma S.* Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease / S. Verma, M. R. Buchanan, T. J. Anderson // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, N 17. — P. 2054—2059.

Надійшла 17.04.2012