

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У СПОРТСМЕНОВ

Я.А. Пушкина, И.В. Сычев, Л.Н. Гончарова, Н.П. Сергутова, О.И. Шепелева

*ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва
430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68*

Цель исследования – выявить взаимосвязь между выполнением высокоинтенсивной физической нагрузки и развитием дисфункции эндотелия у лиц, занимающихся профессиональным спортом. Возникновение эндотелиальной дисфункции как одного из основных маркеров атеросклеротического поражения сосудистой стенки у спортсменов представляет актуальную проблему в современной медицине в связи с бессимптомным течением и непредсказуемостью развития сердечно-сосудистых осложнений. **Материал и методы.** Проанализированы публикации по теме научного обзора с 2010 по 2020 г. Для поиска использовались электронные базы данных Академии Google (<https://scholar.google.ru/>), UpToDate (www.uptodate.com), Oxford Medicine Online (<https://oxfordmedicine.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), научная электронная библиотека «КиберЛенинка» и зарубежные журналы Springer (<https://www.springer.com/gp>), Journal of the American College of Cardiology (<https://imaging.onlinejacc.org/>). **Результаты.** Зарубежные и отечественные исследования, проведенные в последнее время, показывают относительно высокую взаимосвязь между уровнем физической нагрузки и развитием коронарного атеросклероза у профессиональных спортсменов. **Заключение.** При выполнении длительных и чрезмерных физических нагрузок у подготовленных спортсменов часто возникает окислительный стресс, наличие которого обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции, что с современных позиций является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. Дальнейшее изучение механизма атерогенеза будет способствовать применению новых методов диагностики в прогнозировании заболевания на ранней стадии и его лечения, позволяя сохранить здоровье спортсмена.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, высокоинтенсивные физические нагрузки, внезапная смерть.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения науки и усилия практического здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) не уступают лидирующего положения по распространенности как среди населения Российской Федерации, так и во многих странах мира, будучи основной причиной развития фатальных осложнений –

около 18 миллионов смертей в год (31 % от общей смертности). Главной нозологической формой в структуре болезней и смертности системы кровообращения является ишемическая болезнь сердца (ИБС), составляющая почти 45 % всех случаев [1]. «ИБС достигла такой распространенности, что в последующие годы приведет человечество к величайшей эпидемии, если мы не

Пушкина Яна Александровна – аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», e-mail: frokina1992yana@mail.ru

Сычев Иван Витальевич – аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», e-mail: godsgiftof@gmail.com

Гончарова Людмила Никитична – д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», e-mail: glnsm@mail.ru

Сергутова Наталья Петровна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», e-mail: sergutovanp@mail.ru

Шепелева Ольга Ивановна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», e-mail: shepeleva-oi@rambler.ru

будем в состоянии изменить эту тенденцию путем настойчивых исследований по выяснению причин возникновения и путей профилактики данного заболевания» [2]. Одним из вариантов предупреждения развития ССЗ является физическая активность.

Уже многие годы существуют доказательства, что физическая нагрузка (ФН), выбранная адекватно в соответствии с возможностями организма в плане продолжительности и регулярности тренировочного процесса, дозированной физической активности, полезна для общего здоровья и влияет на снижение риска ССЗ [3–5]. Регулярные физические упражнения приводят к уменьшению в сосудах окислительного стресса, улучшают липидный профиль, ингибируют выработку макрофагами и моноцитами провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), увеличивают физиологическую гипертрофию сердца [6, 7]. Кроме того, у ветеранов спорта смертность от инфаркта миокарда ниже, чем в общей популяции, что обусловлено развитием коллатеральной сети коронарных артерий и, соответственно, лучшим снабжением миокарда кровью [8].

В последние годы изменилась методика подготовки спортсменов, в результате резко возросла интенсивность тренировочных нагрузок [9]. Одним из характерных примеров в современном спорте является велогонка «Тур де Франс», общая продолжительность которой составляет 85 ч, а средняя скорость – 40 км/ч. Нагрузка одного соревновательного дня в 8–10 раз увеличивает сердечный выброс, который составляет 30–35 л/мин и более.

Высокоинтенсивные ФН, превышающие возможности организма без учета морфологической стороны процесса адаптации, увеличивают риск внезапной смерти (ВС) в 10–17 раз, частота данных случаев ежегодно возрастает на 6 % [10]. По статистике 75 % случаев ВС происходит во время физической тренировки или сразу после нее [11–13]. В период усиленной ФН в организме возникает ряд процессов, негативно влияющих на здоровье, в том числе уменьшение метаболизма миокарда, нарушение состава электролитов и активности ферментов, гипоксия. Это становится триггером развития атеросклероза и способствует возникновению инфаркта миокарда [14–16]. Выявлена зависимость развития ССЗ от вида спортивной дисциплины: на уровень липидов крови спортсменов влияет направленность тренировочного процесса и спортивная квалификация [17]; у занимающихся велосипедным спортом распространенность атеросклеротических поражений (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,19–0,87)

меньше, чем у занимающихся бегом (95 % ДИ 0,26–1,16) [18]; риск развития ВС среди мужчин-баскетболистов в 10 раз выше, чем в общей популяции спортсменов (соответственно 1:5200 и 1:53 703 человека в год) [19]. Причины таких различий в настоящее время неизвестны. Следует отметить, что при анализе морфологии бляшек у спортсменов обнаружено преобладание (73 %) кальцифицированных (обызвествленных) бляшек [20].

Также отмечено, что у мужчин-спортсменов атеросклероз коронарных артерий встречается чаще и риск ВС выше, чем у женщин-спортсменок (как и в популяции), что может быть обусловлено влиянием эстрогенов [19].

Распознать атеросклероз коронарных сосудов без клинически выраженных нарушений кровоснабжения сердца, особенно у лиц, занимающихся спортом, достаточно трудно. Скрыто протекающий процесс может проявиться спазмом или тромбозом коронарных артерий и инфарктом миокарда, особенно при выполнении спортсменом максимальной ФН. Поэтому своевременное понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития атеросклероза у спортсменов, в частности эндотелиальной дисфункции (ЭД), поможет определить стратегию выбора профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, повысить эффективность физических тренировок и продлить спортивное долголетие спортсменам разных возрастных групп.

Цель научного обзора – проанализировать и обобщить литературные данные о возможных патогенетических механизмах, приводящих к развитию атеросклероза у спортсменов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ опубликованных статей по теме научного обзора с 2010 по 2020 г. Поиск осуществлен с использованием электронных баз данных Академии Google (<https://scholar.google.ru/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), UpToDate (<https://www.uptodate.com/>), Oxford Medicine Online (<https://oxfordmedicine.com/>), научной электронной библиотеки «КиберЛенинка», отечественных и зарубежных журналов: («Вестник Российской академии медицинских наук», «Клиническая и экспериментальная морфология», «Современные проблемы науки и образования», «Архив внутренней медицины», «Патология кровообращения и кардиохирургия», Springer (<https://www.springer.com/gp>), Journal of the American College of Cardiology).

Для поиска использовали комбинацию ключевых слов и терминов: спортсмены (athletes), чрезмерные физические нагрузки (excessive phy-

sical activity), воспаление (inflammation), цитокины (cytokines), липидный спектр (lipid spectrum), сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular disease), атеросклероз (atherosclerosis).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Физическая нагрузка спортсмена, ее вид, продолжительность и регулярность неоднозначно влияют на адаптацию, возникающие изменения и функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС), реакцию эндотелия, регуляторные процессы на молекулярном уровне [21, 22].

При выполнении ФН вследствие повышенной активации симпатической нервной системы в плазме крови увеличивается содержание катехоламинов (около 80 % адреналина и 20 % норадреналина), что приводит к возрастанию систолического артериального давления [23]. В результате действия давления на стенку сосудов происходят изменения в клетках эндотелия по типу растяжения, которые сопровождаются активацией внутриклеточных сигнальных каскадов. При регулярном воздействии на эндотелий увеличивается продукция активных форм кислорода, на начальных этапах под действием сдвигового стресса экспрессия эндотелиальной формы синтазы оксида азота (NOS) и, соответственно, генерация NO возрастают [24]. Понижение выработки eNOS является маркером ЭД [25]. Все это в совокупности может отражать процесс развития атеросклероза [26, 27]. Изменение содержания eNOS в крови спортсменов, занимающихся разными видами спорта, имеет различия из-за особенностей регионарной гемодинамики: при динамических нагрузках она усиливается, при статических за счет окклюзии сосудов — снижается [28].

Еще одним фактором, влияющим на экспрессию и активность eNOS, является мутация в участке хромосомы 7q35-36, где расположен кодирующий ее ген. Однонуклеотидные замены T-786C (rs2070744) в промоторной области гена *eNOS* и G894T (rs1799983) в 7-м экзоне, а также полиморфизм числа tandemных повторов из 27 пар нуклеотидов в 4-м экзоне (4a) связаны с атеросклерозом. В норме эти локусы не дают о себе знать, но при нарушении процессов саморегуляции в организме действие патологического гена усиливается, что может привести к существенным метаболическим структурным изменениям, способствующим развитию заболевания, а также стрессорных поражений ССС спортсмена. Существует закономерность взаимного влияния генов и ФН [29]. Отмечено, что выраженность заболевания не всегда коррелирует с интенсивностью ФН, а зависит от состояния

стрессоустойчивости генетически детерминированного «слабого звена» [30, 31].

В настоящее время среди огромного количества лабораторных маркеров ЭД одно из ведущих мест занимает гомоцистеин — независимый фактор развития ССЗ, оказывающий повреждающее действие на клетки эндотелия, повышение его содержания служит триггером атеросклероза. Высокоинтенсивные ФН при тренировочных и соревновательных моментах у спортсменов сопровождаются стрессовой реакцией и изменением метаболизма гомоцистеина, который угнетает синтез NO и сульфатированных гликозаминогликанов. В работе [32] у 60,5 % спортсменов выявлена гипергомоцистеинемия. Присутствующие наследственные особенности обмена метионина и гомоцистеина при интенсивных спортивных нагрузках и употреблении отдельных спортивных диет приводят к развитию гипергомоцистеинемии. В целях разработки индивидуальных профилактических программ целесообразно проведение скрининга спортсменов на носительство мутаций ферментов обмена метионина. Атлеты, имеющие мутацию C677T в гене *MTHFR*, составляют группу генетического риска формирования гипергомоцистеинемии, однако гетерозиготное носительство мутации A2756G в гене *MTR* предотвращает ее развитие [33].

При выполнении адекватных ФН в крови спортсменов повышается уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40 и TNF- α [34], который в течение двух недель снижается до нормы. В случае отсутствия адаптации организма к ФН возникает синдром перетренированности, и содержание провоспалительных цитокинов начинает нарастать, способствуя не только развитию воспаления, но и активации митофагии, что приводит к апоптозу клеток эндотелия сосудов [35, 36]. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов может быть вызвано и увеличением экспрессии кодирующих их генов [37]. Цитокиновый дисбаланс способствует нарушению метаболизма ССС и развитию хронического воспаления, обусловленного атеросклерозом [38].

Липидный состав крови спортсменов и нетренированных людей имеет отличия [39–41]. У профессиональных спортсменов вследствие хронического перенапряжения ССС происходит изменение липидного спектра, что негативно сказывается на процессах адаптации ССС к ФН. В условиях усиленной мышечной работы нарушается снабжение кислородом сосудистой стенки и микроциркуляторного русла, что приводит к ишемии миокарда [42]. При нарушении работы антиоксидантных систем возникает окислительный стресс. В процессе тренировок увели-

чивается продукция свободных радикалов, которые окисляют молекулы липопротеинов низкой плотности; повышенное содержание в кровотоке окислительно модифицированных липопротеинов низкой плотности токсично для эндотелиоцитов и приводит к их некрозу и апоптозу, что способствует активации иммунокомпетентных клеток и аутосенсibilизации организма [43–47]. Даже однократная ФН динамического характера усиливает вазодилатационную функцию эндотелия [48]. Данное явление, с одной стороны, может рассматриваться как адаптивный процесс к чрезмерным ФН, с другой – служить фактором риска острых сосудистых нарушений.

Существует вероятность, что возникновение ЭД при чрезмерной ФН активирует запрограммированную гибель клеток посредством дестабилизации физиологических процессов во внутренней оболочке сосудов. Оптимальным параметром наступившего повреждения эндотелия и предиктором дальнейшего развития патологических изменений является циркулирующая в крови внеклеточная ДНК (вкДНК), которая высвобождается в плазму при апоптозе эндотелиальных клеток, циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников и при нетозе гранулоцитов [49]. Тем не менее делать выводы о влиянии различных по объему и интенсивности ФН на механизм высвобождения вкДНК сложно, так как в качестве диагностики данный метод стали активно использовать лишь в последнее десятилетие в ходе анализа ДНК и ее различных модификаций, а также в связи с накоплением достаточной информации о геноме и эпигеноме клетки человека как в норме, так и при различных патологиях. Содержание вкДНК в плазме крови здоровых людей составляет 3,6–5,0 нг/мл, а его увеличение наблюдается при некрозе клеток [50–53].

Перечисленные показатели можно применить для оценки состояния ССС спортсмена с целью предотвращения развития ВС, но в некоторых случаях при наличии скрытых заболеваний диагностика затруднена. ФН может выступать как триггер развития внезапной сердечной смерти, где истинные причины остаются неизвестными. В то же время выявлена определенная закономерность развития ССС и от возраста. Так, у лиц младше 35 лет чаще всего причинами ВС становятся гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, аномалии коронарных артерий и поражение миокарда (аритмогенная кардиомиопатия, миокардит), а в возрасте старше 35 лет наиболее частая причина смерти – атеросклероз [54–57].

Поэтому лицам, занимающимся спортом, должно проводиться качественное и многосто-

роннее расширенное обследование с подробным изучением анамнеза жизни, а для лучшего понимания тактики действий необходимо разработать алгоритмы по проведению дополнительных методов обследования. Для оценки функционального состояния эндотелия у спортсменов можно использовать пробу с однократной ФН, а для обнаружения и выявления степени распространения атеросклероза лучше применить дуплексное сканирование магистральных артерий. Для определения уровня маркеров воспаления обязательно комплексное исследование основных клинических и биохимических показателей крови: количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, липидный спектр, содержание С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, вкДНК. Данные рутинные методы исследования позволяют диагностировать атеросклеротическое поражение сосудов при наличии явных морфологических изменений.

При этом современные инновационные методы обследования, используемые в практической медицине (определение сосудистой жесткости, генетическое типирование), с учетом представлений о механизме атерогенеза, дают возможность выявлять ранние признаки изменений в сосудистой стенке на этапе ЭД. Доступность и неинвазивность определения ЭД позволят на всех этапах тренировочного процесса отслеживать динамику сосудистой перестройки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физические упражнения полезны для здоровья людей в любом возрасте и существенно снижают риск ССЗ и смертности. Баланс между риском возникновения ССЗ и преимуществом спортивной активности для здоровья зависит от многих факторов, включая базовый уровень физической подготовки, характер и интенсивность ФН, наличие и степень сердечных заболеваний. В результате анализа исследований, проведенных у спортсменов с чрезмерной ФН и постоянным стрессовым воздействием на организм, выявлены ранние признаки коронарного атеросклероза. Поэтому можно утверждать, что построение тренировочного процесса должно соответствовать функциональному резерву спортсмена. Несмотря на более низкий риск возникновения у спортсменов ССЗ, очевиден парадокс формирования у них коронарного атеросклероза, что предопределяет дальнейшие исследования в этом направлении, так как сохраняется сложность интерпретации влияния физических упражнений с разным типом нагрузки на атерогенез и в последующем – развитие ССЗ и их осложнений.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Eijsvogels T.M., Molossi S., Lee D.C., Emery M.S., Thompson P.D. Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016; 67 (3): 316–329. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.034
- Stamler J. Epidemiology of coronary heart disease. *Med. Clin. North Am.*, 1973; 57 (1): 5–46. doi: 10.1016/s0025-7125(16)32300-8
- Eijsvogels T.M., Thompson P.D. Exercise is medicine: at any dose? *JAMA*, 2015; 314 (18): 1915–1916. doi: 10.1001/jama.2015.10858
- Lee D.C., Pate R.R., Lavie C.J., Sui X., Church T.S., Blair S.N. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 64 (5): 472–481. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.058
- Wen C.P., Wai J.P., Tsai M.K., Yang Y.C., Cheng T.Y., Lee M.C., Chan H.T., Tsao C.K., Tsai S.P., Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*, 2011; 378 (9798): 1244–1253. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6
- Urschel K., Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *Int. J. Interferon Cytokine Mediat. Res.*, 2015; 7: 9–25. doi: 10.2147/IJICMR.S64894
- Машковский Е.В., Богова О.Т., Ачкасов Е.Е., Седерхольм Л.А. Влияние спортивного анамнеза на клинические и эхокардиографические особенности течения ишемической болезни сердца. *Спорт. мед.: наука и практика*, 2013; (2): 41–44. [Mashkovskiy E.V., Bogova O.T., Achkasov E.E., Sederholm L.A. The influence of sports history on the clinical and echocardiographic features of the course of coronary heart disease. *Sports Medicine: Science and Practice*, 2013; 2 (11): 41–44. (In Russ.)].
- Лубышева Л.И. Современный спорт: проблемы и решения. *Человек. Спорт. Медицина*, 2014; 14 (1): 12–14. [Lubysheva L.I. Contemporary sports: problems and solutions. *Human. Sport. Medicine*, 2014; 14 (1): 12–14. (In Russ.)].
- Горбенко А.В., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Замахина О.В., Шерстюк С.А., Ершов А.В. Спортивное сердце: норма или патология. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 24 (2): 16–25. [Gorbenko A.V., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Zamakhina O.V., Sherstyuk S.A., Ershov A.V. Physiological or pathological hypertrophy of athlete's heart syndrome. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*, 2020; 24(2): 16–25. (In Russ.)].
- Аббасов И.М., Скребов Р.В., Кузьмичев Д.Е., Мисников П.В. Современные представления о причинах внезапной смерти, в том числе в спорте, и их судебно-медицинская диагностика. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*, 2020; (1): 67–81. [Abbasov I.M., Skrebov R.V., Kuzmichev D.E., Misnikov P.V. Modern concepts of the causes of sudden death, including in sports, and their forensic medical diagnostics. *Ugra Health Care: Experience and Innovations*, 2020; 1: 67–81. (In Russ.)].
- Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Внезапная сердечная смерть у спортсменов. *Анналы аритмологии*, 2009; 6 (2): 24–39. [Bockeria L.A., Bockeria O.L., Le T.G. Sudden sportsmen death. *Annals of Arrhythmology*, 2009; 6(2): 24–39. (In Russ.)].
- Berdowski J., de Beus M.F., Blom M., Bardai A., Bots M.L., Doevendans P.A., Grobbee D.E., Tan H.L., Tijssen J.G., Koster R.W., Mosterd A. Exercise-related out-of-hospital cardiac arrest in the general population: incidence and prognosis. *Eur. Heart J.*, 2013; 34 (47): 3616–3623. doi: 10.1093/eurheartj/ehd401
- Олейник С.А., Горчакова Н.А., Гунина Л.М., Гудивок Я.С. Фармакология спорта. Киев: Олимп. лит-ра, 2010. 640 с. [Oleynik S.A., Gorchakova N.A., Gunina L. M., Gudivok Ya.S. Pharmacology of sports. Kiev: Olymp. lit., 2010. P. 640. (In Russ.)].
- Позин С.Н., Ачкасов Е.Е., Богова О.Т., Машковский Е.В. Заболевания сердечно-сосудистой системы у спортсменов-профессионалов. *Мед.-соц. экспертиза и реабилитация*, 2012; (3): 55–57. [Puzin S.N. Achkasov E.E., Bogova O.T., Mashkovsky E.V. Cardiovascular system diseases in professional athletes, 2012; 3: 55-57. (In Russ.)].
- McHugh C., Hind K., Davey D., Wilson F. Cardiovascular health of retired field-based athletes: a systematic review and meta-analysis. *Orthop. J. Sports Med.*, 2019; 7 (8): 2325967119862750. doi: 10.1177/232596711986275
- DeFina L.F., Radford N.B., Barlow C.E., Willis B.L., Leonard D., Haskell W.L., Farrell S.W., Pavlovic A., Abel K., Berry J.D., Khera A., Levine B.D. Association of all-cause and cardiovascular mortality with high levels of physical activity and concurrent coronary artery calcification. *JAMA Cardiol.*, 2019; 4 (2): 174–181. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4628
- Василенко В.С., Семенова Е.С., Семенова Ю.Б. Липиды крови у спортсменов в зависимости от направленности тренировочного процесса. *Педиатр*, 2017; 8 (2): 10–14. [Vasilenko V.S., Semenova E.S., Semenova Yu.B. Blood lipids in athletes depending on the orientation of the training process. *Pediatr*, 2017; 8(2): 10–14. (In Russ.)].
- Aengevaeren V.L., Mosterd A., Sharma S., Braber T.L., Thompson P.D., Velthuis B.K., Eijsvogels T.M.H. Coronary atherosclerosis in athletes: exploring the role of sporting discipline. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2019; 12 (8): 1587–1589. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.002
- Harmon K.G., Drezner J.A., Wilson M.G., Sharma S. Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review. *Heart*, 2014; 100 (16): 1227–1234. doi: 10.1136/heartjnl-2014-093872.rep
- Aengevaeren V.L., Mosterd A., Braber T.L., Prakken N.H.J., Doevendans P.A., Grobbee D.E., Thompson P.D., Eijsvogels T.M.H., Velthuis B.K. Relationship between lifelong exercise volume and coronary atherosclerosis in athletes. *Circulation*, 2017; 136 (2): 138–148. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027834
- Merghani A., Maestrini V., Rosmini S., Cox A.T., Dhutia H., Bastiaenan R., David S., Yeo T.J., Narain R., Malhotra A., Papadakis M., Wilson M.G., Tome M., AlFakih K., Moon J.C., Sharma S. Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile. *Circulation*, 2017; 136 (2): 126–137. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026964
- Braber T.L., Mosterd A., Prakken N.H., Rienks R., Nanthoe H.M., Mali W.P., Doevendans P.A., Backx F.J., Bots M.L., Grobbee D.E., Velthuis B.K. Occult coronary artery disease in middle-aged sportsmen with a low cardiovascular risk score: The Measuring Athlete's Risk of Cardiovascular Events (MARC) study.

- Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2016; 23 (15): 1677–1684. doi: 10.1177/2047487316651825
23. Смоленский А.В., Михайлова А.В., Борисова Ю.А., Белоцерковский З.Б., Любина Б.Г., Татаринова А.Ю. Особенности физиологического ремоделирования спортивного сердца. *Лечеб. физкультура и спорт. медицина*, 2012; (6): 9–14. [Smolenskiy A.V., Mikhaylova A.V., Borisova Yu.A. Belotserkovskiy Z.B., Lyubina B.G., Tatarinova A.Yu. The specific features of a physiological remodeling of an athletes heart. *Physiotherapy and Sports Medicine*, 2012; 6(102): 9–14. (In Russ.)]
 24. Hawley J.A., Hargreaves M., Joyner M.J., Zierath J.R. Integrative biology of exercise. *Cell*, 2014; 159 (4): 738–749. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.029
 25. Franck G., Even G., Gautier A., Salinas M., Loste A., Procopio E., Gaston A.T., Morvan M., Dupont S., Deschildre C., Berissi S., Laschet J., Nataf P., Nicoletti A., Michel J.B., Caligiuri G. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis. *Eur. Heart J.*, 2019; 40: 928–937. doi: 10.1093/eurheartj/ehy822
 26. Бершова Т.В., Баканов М.И., Смирнов И.Е., Санфинова В.М., Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Соловьева Ю.В. Изменения функционального состояния сосудистого эндотелия у юных спортсменов различной квалификации. *Рос. педиатр. журн.*, 2016; 19 (1): 14–19. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-14-19 [Bershova T.V., Bakanov M.I., Smirnov I.E., Sanfirova V.M., Korneeva I.T., Polyakov S.D., Soloveva Yu.V. Changes in the functional state of the vascular endothelium in young athletes of varying skill levels. *Rossiiskiy Pediatricheskiy Zhurnal*, 2016; 19(1): 14–19. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-14-19
 27. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С. Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рац. фармакотерапия в кардиологии*, 2016; 12 (6): 733–742. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742 [Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.U., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S.V. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 12(6): 733–742. (In Russ)]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742
 28. Дьякова Е.Ю., Капилевич Л.В., Захарова А.Н., Кабачкова А.В., Кироненко Т.А., Орлов С.Н. Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме после физических нагрузок различного характера. *Бюл. сиб. мед.*, 2017; 16 (1): 20–26. [Dyakova E.Yu., Kapilevich L.V., Zakharova A.N., Kabachkova A.V., Kironenko T.A., Orlov S.N. Plasma concentrations of endothelial nitric oxide synthase (enos) after different physical exercises. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2017; 16(1): 20–26. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-20-26
 29. Рогозкин В.А., Ахметов И.И., Астратенкова И.В. Перспективы использования ДНК-технологий в спорте. *Теория и практика физ. культуры*, 2006; (7): 45–47. [Rogozkin V.A., Akhmetov I.I., Astratenkova I.V. Perspectives of DNA-technologies usage in sport. *Teoriya i praktika fiz. kultury*, 2006; 7: 45–47. (In Russ.)]
 30. Green D.J., Dawson E.A., Groenewoud H.M., Jones H., Thijssen D.H. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated? A meta-analysis. *Hypertension*, 2014; 63 (2): 376–382. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02044
 31. Линде Е.В., Ахметов И.И., Орджоникидзе З.Г. Генетические факторы и формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов. *Наука и спорт: соврем. тенденции*, 2014; 2 (3): 32–42. [Linde E.V., Akhmetov I.I., Ordzhonikidze Z.G. Genetic factors and the formation of left ventricular hypertrophy in elite athletes. *Science and Sports: Current Trends*, 2014; 2 (3): 32–42].
 32. Дидур М.Д., Чередниченко Д.В., Лебедев В.Н. Эндотелиальная дисфункция у спортсменов высокого класса. *Спорт. медицина*, 2012; (2): 26–30. [Didur M.D., Cherednichenko D.V., Lebedev V.N. Endothelial dysfunction of the high-class athletes. *Sportivnaya Meditsina*, 2012; 2: 26–30. (In Russ.)]
 33. Суховольская М.А., Субботина Т.Н. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови спортсменов-разрядников с мутациями в генах MTHFR и MTR. *Гематология и трансфузиология*, 2012; 57 (Прил.): 81. [Sukhovolskaya M.A., Subbotina T.N. The concentration of homocysteine in the blood serum of athletes-dischargers with mutations in the MTHFR and MTR genes. *Hematology and Transfusiology*, 2012; 57 (Suppl.): 81. (In Russ.)].
 34. 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. doi:10.1519/JSC.0000000000002122
 35. Pinto A.P., da Rocha A.L., Kohama E.B., Gaspar R.C., Simabuco F.M., Frantz F.G., de Moura L.P., Pauli J.R., Cintra D.E., Ropelle E.R., de Freitas E.C., da Silva A.S.R. Exhaustive acute exercise-induced ER stress is attenuated in IL-6 knockout mice. *J. Endocrinol.*, 2019; 240 (2): 181–193. doi: 10.1530/JOE-18-0404
 36. Климушина М.В., Сметнев С.А., Куценко В.А., Мешков А.Н., Гуманова Н.Г., Метельская В.А. Изучение взаимосвязи полиморфных маркеров генов IL-6 и рецептора IL-6 с развитием коронарного атеросклероза. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2019; (Прил. 1): 89. [Klimushina M.V., Smetnev S.A., Kutsenko V.A., Meshkov A.N., Gumanova N.G., Metelskaya V.A. Study of the relationship between polymorphic markers of the IL-6 and IL-6 receptor genes with the development of coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2019; (S1): 89–89. (In Russ.)]
 37. da Rocha A.L., Pinto A.P., Kohama E.B., Pauli J.R., de Moura L.P., Cintra D.E., Ropelle E.R., da Silva A.S. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. *Cytokine*, 2019; 119: 57–61. doi: 10.1016/j.cyt.2019.02.016
 38. Гордеева М.А., Бабаева А.Р., Емельянова А.Л., Давыдов С.И. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца. *Цитокины и воспаление*, 2014; 13 (2): 27–33. [Gordeeva M.A., Babayeva A.R., Emelyanova A.L., Davydov S.I. Assess-

- ment of the cytokine profile in patients with various types of acute coronary syndrome and chronic forms of ischemic heart disease. *Cytokines and Inflammation*, 2014; 13(2): 27–33. (In Russ.)]
39. di Pietro N, Formoso G., Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.*, 2016; 84: 1–7. doi: 10.1016/j.vph.2016.05.013
 40. Каунина Д.В., Викулов А.Д. Физическая работоспособность и липидный обмен спортсменов-пловцов высокой квалификации. *Яросл. пед. вестн.*, 2012; 3 (4): 141–144. [Kaunina D.V., Vikulov A.D. The physical working capacity and blood lipids composition of highly qualified swimmers blood. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin*, 2012; 3(4): 141–144. (In Russ.)]
 41. Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Карпова М.Р., Килина О.Ю., Польша Н.Г., Кулакова Т.С., Ханарин Н.В. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. *Бюл. сиб. мед.*, 2018; 17 (4): 199–207. [Dutova V.S., Saranchina J.V., Karpova M.R., Kilina O.Yu., Polscha N.G., Kulakova T.S., Khanarin N.V. Cytokines and atherosclerosis – new research directions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 199–208. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-199-207
 42. Будко А.Н., Мороз Е.А., Нехвядович А.И. Анализ современных биохимических методов диагностики перенапряжения сердечно-сосудистой системы у спортсменов. *Прикл. спорт. наука*, 2018; 2 (8): 103–108. [Budko A.N., Moroz E.A., Nekhvudovich A.I. Analysis of modern biochemical methods of the cardiovascular systems overexertion diagnostics of athletes. *Applied Sports Science*, 2018; 2(8): 103–108. (In Russ.)].
 43. Чередниченко Д.В., Дидур М.Д., Лебедев В.Н. Проатерогенные и антиатерогенные липопротеины у спортсменов высокого класса. *Спорт. медицина*, 2013; (2): 23–26. [Cherednichenko D.V., Didur M.D., Lebedev V.N. Proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins in high-class athletes. *Sports Medicine*, 2013; 2: 23–26. (In Russ.)]
 44. Викулов А.Д., Маргазин В.А., Каунина Д.В. Липопротеины низкой плотности и физическая работоспособность спортсменов-пловцов. *Лечеб. физкультура и спорт. мед.*, 2014; (1): 10–16. [Vikulov A.D., Margazin V.A., Kaunina D.V. Low-density lipoproteins and physical performance of athletes-swimmers. *Treatment. Physical Education and Sports. Medicine*, 2014; 1 (121): 10–16. (In Russ.)]
 45. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Паличева Е.И., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Салахова А.С., Шурыгина Е.А., Кашталап В.В., Тавлуева Е.В., Барбараш Л.С. Определение окислительно-модифицированных липопротеинов и антител к ним при осложненном течении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Клин. лаб. диагностика*, 2011; (7): 14–17. [Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Palicheva E.I., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.A., Salakhova A.S., Shurygina E.A., Kashtalap V.V., Tavlyueva E.V., Barbarash L.S. Determination of oxidatively modified lipoproteins and antibodies to them in complicated course of myocardial infarction with ST segment elevation. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2011; 7: 14–17. (In Russ.)]
 46. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. *Педиатр*, 2018; 9 (6): 57–62. [Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Role of endothelium damage factors in the pathogenesis of cardiomyopathy surge in athletes sports. *Pediatrician* (St. Petersburg), 2018; 9 (6): 57–62. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED9657-62
 47. Василенко В.С., Лопатин З.В. Оксидативный стресс и дисфункция эндотелия у спортсменов как фактор риска кардиомиопатии перенапряжения. *Соврем. пробл. науки и образ.*, 2019; (1): 18. [Vasilenko V.S., Lopatin Z.V. Oxidative stress and endothelial dysfunction in athletes as a risk factor for overexertion cardiomyopathy. *Modern Problems of Science and Education*, 2019; 1. (In Russ.)].
 48. Кологривова В.В., Захарова А.Н., Пахомова Е.В., Васильев В.Н., Капилевич Л.В. Характеристика эндотелий-зависимой вазодилатации у спортсменов и нетренированных мужчин. *Бюл. сиб. мед.*, 2018; 17 (4): 42–46. [Kologrivova V.V., Zakharova A.N., Pakhomova E.V., Vasilyev V.N., Kapilevich L.V. The characteristic of endothelium-dependent vasodilatation in athletes and untrained volunteers. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2018; 17 (2): 42–46. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-42-46
 49. Palombo C., Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vasc. Pharmacol.*, 2016; 77: 1–7. doi: 10.1016/j.vph.2015.11.083
 50. Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии. *Мед. иммунология*, 2013; 15 (5): 399–412. [Kozlov V.A. Free extracellular DNA in normal state and under pathological conditions. *Medical immunology (Russia)*, 2013; 15 (5): 399–412. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2013-5-399-412
 51. Fatouros I.G., Jamurtas A.Z. Insights into the molecular etiology of exercise-induced inflammation: opportunities for optimizing performance. *J. Inflamm. Res.*, 2016; 9: 175–186. doi: 10.2147/JIR. S114635
 52. Breitbach S., Tug S., Simon P. Circulating Cell-Free DNA. *Sports Med.*, 2012; 42 (7): 565–586. doi: 10.2165/11631380-000000000-00000
 53. Оттева Э.Н., Клинькова Е.В., Гарбузова О.Г., Исакова В.Н., Бандурко Е.В. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин. медицина*, 2012; 90 (1): 4–12. [Otteva E.N., Klinkova E.V., Garbuzova O.G., Isakova V.N., Bandurko E.V. Arterial rigidity, a marker of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine*, 2012; 90 (1): 4–12. (In Russ.)]
 54. Pokrywka A., Zembron-Lacny A., Baldy-Chudzik K., Orysiak J., Sitkowski D., Banach M. The influence of hypoxic physical activity on cfDNA as a new marker of vascular inflammation. *Arch. Med. Sci.*, 2015; 11 (6): 1156–1163. doi:10.5114/aoms.2015.56341
 55. Vittori L.N., Tarozzi A., Latessa P.M. Circulating cell-free DNA in physical activities. *Methods Mol. Biol.*, 2019; 1909: 183–197. doi: 10.1007/978-1-4939-8973-7_14
 56. Bachi A.L., Sierra A.P., Rios F.J., Gonzalves D.A., Ghorayeb N., Abud R.L., Victorino A.B., Dos Santos J.M., Kiss M.A., Pithon-Curi T.C., Vaisberg M. Athletes with higher VO_{2max} present reduced oxLDL after a marathon race. *BMJ Open Sport Exerc. Med.*, 2015; 1 (1). doi: 10.1136/bmjsem-2015-000014

57. Bohm P., Scharhag J., Meyer T. Data from a nationwide registry on sports-related sudden cardiac deaths

in Germany. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2016; 23(6): 649–656. doi: 10.1177/204748731559408

PATHOGENETIC MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT IN ATHLETES

Ya.A. Pushkina, I.V. Sychev, L.N. Goncharova, N.P. Sergutova, O.I. Shepeleva

*National Research Ogarev Mordovia State University
430005, Saransk, Bolshevistskaya str., 68*

Aim of the study was to reveal the relationship between the performance of high-intensity physical activity and the development of endothelial dysfunction in people involved in professional sports. The development of endothelial dysfunction as one of the main markers of atherosclerotic damage to the vascular wall in athletes is an urgent problem in modern medicine in connection with the asymptomatic course and unpredictability of the development of cardiovascular complications. **Material and methods.** The publications on the topic of the scientific review from 2010 to 2020 were analyzed. The electronic databases of the Google Academy (<https://scholar.google.ru/>), UpToDate (www.uptodate.com), Oxford Medicine Online (<https://oxfordmedicine.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), scientific electronic library «Cyberleninka» and foreign journals Springer (<https://www.springer.com/gp>), Journal of the American College of Cardiology (<https://imaging.onlinejacc.org/>). **Results.** Recent foreign and domestic studies show a relatively high relationship between the level of physical activity and the development of coronary atherosclerosis in professional athletes. **Conclusion.** When performing prolonged and excessive physical exertion, trained athletes often experience oxidative stress, the presence of which causes the development of endothelial dysfunction, which from modern positions is a key link in the pathogenesis of atherosclerosis. Further study of the mechanism of atherogenesis will contribute to the use of new diagnostic methods in predicting the disease at an early stage and treating it, thus preserving the health of an athlete.

Keywords: coronary atherosclerosis, high-intensity exercise, sudden death.

*Статья поступила 28 ноября 2020 г.
Принята к печати 15 декабря 2020 г.*