

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У СПОРТСМЕНОВ КАК ФАКТОР РИСКА КАРДИОМИОПАТИИ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ

Василенко В.С.¹, Лопатин З.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России Санкт-Петербург, e-mail: zakhar.vadimovich@gmail.com

Исследование влияния оксидативного стресса и дисфункции эндотелия у спортсменов является одним из актуальных направлений в изучении факторов, способствующих развитию кардиомиопатии перенапряжения. Продолжительные тренировки на выносливость могут негативно влиять на антиоксидантный статус спортсмена. Оксидативный стресс при спортивных нагрузках может являться дополнительным патогенетическим механизмом развития эндотелиальной дисфункции. Все чаще появляются сообщения о развитии эндотелиальной дисфункции у спортсменов под влиянием высоких тренировочных нагрузок. В работе на основании анализа специальной научной литературы раскрываются механизмы развития эндотелиальной дисфункции и кардиомиопатии перенапряжения, как следствие оксидативного стресса у спортсменов. Проведен анализ данных современной отечественной и зарубежной научной литературы. В результате изучения научных источников, в которых описываются возможные метаболические изменения, возникающие как итог действия окислительного стресса, особое внимание уделяется влиянию оксидативного стресса на функцию эндотелия. В свою очередь эндотелиальная дисфункция является одним из факторов снижения адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов к физическим нагрузкам и развития кардиомиопатии перенапряжения. Перспективным направлением в кардиологической практике сегодня является коррекция дисфункции эндотелия. Исследование критериев функционального состояния эндотелиоцитов, а также изучение путей медикаментозного воздействия на них могут успешно применяться в качестве диагностики и при лечении кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов.

Ключевые слова: оксидативный стресс, эндотелий, спортсмены, сердце.

OXIDATIVE STRESS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ATHLETES AS A RISK FACTOR FOR CARDIOMYOPATHY OVERSTRAIN

Vasilenko V.S.¹, Lopatin Z.V.¹

¹FGBOU VO St. Petersburg State Pediatric University Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, e-mail: zakhar.vadimovich@gmail.com

The study of the influence of oxidative stress and endothelial dysfunction in athletes is one of the topical directions in the study of factors contributing to the development of cardiomyopathy of overstrain. Long-term endurance training can negatively affect the athlete's antioxidant status. Oxidative stress in sports loads may be an additional pathogenetic mechanism for the development of endothelial dysfunction. Increasingly, there are reports of the development of endothelial dysfunction in athletes under the influence of high training loads. On the basis of the analysis of the special scientific literature, the mechanisms of oxidative stress development in athletes as a result of endothelial dysfunction and cardiomyopathy of overstrain are revealed. The analysis of scientific publications on metabolic changes during the development of oxidative stress has shown the effect of oxidative stress on endothelial function. Endothelial dysfunction is one of the factors reducing the adaptation of the cardiovascular system of athletes to physical exertion and the development of cardiomyopathy overstrain. Correction of endothelial dysfunction is a new direction in cardiology. The study of indicators of endothelial function and their medical correction can be used in the diagnosis and treatment of cardiomyopathy of overstrain in athletes.

Keywords: oxidative stress, endothelium, athletes, heart.

Актуальность. Длительные и сверхинтенсивные физические упражнения способны индуцировать оксидативный стресс у высококвалифицированных спортсменов. Оксидативный стресс при спортивных нагрузках может являться дополнительным патогенетическим механизмом развития целого ряда патологических состояний. В частности, оксидативный стресс может приводить к дисфункции эндотелия, являющейся

одной из причин сердечно-сосудистых нарушений. В связи с этим изучение эндотелиальной дисфункции и методов ее коррекции у спортсменов приобретает на современном этапе особую актуальность.

Цель исследования – анализ литературных данных, касающихся механизмов развития оксидативного стресса и его роли в дисфункции эндотелия и нарушении адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов к физическим нагрузкам.

Материалы и методы исследования – анализ данных современной отечественной и зарубежной научной литературы.

Результаты исследования и их обсуждение. Значительную роль в развитии и поддержании сосудистого повреждения играет оксидативный стресс. Данное явление является одним из звеньев патогенетического процесса большого количества нозологических единиц. При этом провоцирующим моментом запуска оксидативного стресса являются повышенное образование свободнорадикальных соединений в организме и (или) нарушения в работе антиоксидантных систем, что ведет к снижению их эффективности [1].

При снижении эффективности работы антиоксидантных систем на уровне эритроцитарных мембран [2; 3] происходит ингибирование процессов клеточного метаболизма, а также нарушается структурная целостность и функциональная активность цитоплазматических мембран. Таким образом, наблюдается явление «порочного круга» - вышеперечисленные изменения ведут к нарушению функции митохондриальных комплексов [4; 5], что ведет к блокированию аэробного пути ресинтеза АТФ (аденозинтрифосфат).

Рассматривается процесс образования соединений липопероксидов, состоящих из остатков ненасыщенных жирных кислот с гидроксильным радикалом или с синглетным (активированным) кислородом. При отсутствии протекания патологических процессов в организме данные соединения не образуются, но при ишемическом повреждении, а также при нарушениях перфузии тканей выработка липопероксидов значительно увеличивается, что запускает процесс свободнорадикального окисления липидов [6; 7].

Продолжительные тренировки на выносливость могут негативно влиять на антиоксидантный статус спортсмена [8; 9]. Оксидативный стресс при спортивных нагрузках может являться дополнительным патогенетическим механизмом развития эндотелиальной дисфункции.

Все чаще появляются сообщения о развитии эндотелиальной дисфункции у спортсменов под влиянием высоких тренировочных нагрузок [6; 10].

Доказан тот факт, что эндотелиальная выстилка сосудов у юных спортсменов непосредственно принимает участие в процессах физиологической адаптации при физических нагрузках. Были установлены закономерные особенности изменения эндотелия,

свидетельствующие о том, что при грамотном подходе к планированию процесса тренировки получаемая физическая нагрузка будет стимулировать эндотелиальные функции, а не подавлять их, вызывая повреждение эндотелия [6].

В современной литературе одним из ключевых звеньев в патогенезе изменений миокарда у спортсменов считают тканевую гипоксию под влиянием длительных интенсивных физических нагрузок [11]. Тканевая гипоксия в конечном счете вызывает значительное изменение прооксидантно-антиоксидантного баланса, усиливая процессы окисления метаболитов и подавляя систему антиоксидантов [12; 13].

Активные формы кислорода, которые могут участвовать в окислительных процессах, возникают в качестве конечного продукта при наличии широкого спектра условий. Изменение утилизации кислорода с оксидазного на оксигеназный путь осуществляется при избыточной продукции катехоламинов, продуктах их деградации и восстановленных пиридин-нуклеотидов, при ингибировании систем антиоксидантов, при депонировании большого количества ненасыщенных полиеновых жиров и комплексов, содержащих металлы с переменной валентностью [14].

В литературе приводятся сведения о том, что активизация процессов перекисного окисления липидов является физиологической реакцией организма на стрессовые ситуации. Избыточные физические нагрузки будут являться стрессом для организма не только для юных, но также и для высококвалифицированных спортсменов [15].

При активации процессов перекисного окисления продукты реакции липопероксиды (LOOH) могут значительно повреждать эндотелиальную выстилку, провоцируя развитие последующих радикальных реакций на мембранах клеток [16]. Депонирование свободнорадикальных соединений снижают биодоступность оксида азота (NO) и вызывают эндотелий-зависимую вазодилатацию, что приводит к дисфункции сосудов. В равной степени признано, что свободные радикалы угнетают клеточную функцию и регуляцию внутриклеточной передачи сигналов и экспрессии генов. В литературе приводятся данные о существовании маркеров, показывающих связь между процессами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией [17].

Как отмечает Л. Гунина и соавт. (2017), физические нагрузки могут выступать в качестве триггера развития широкого спектра экстракардиальных нарушений во многих системах организма, которые наряду с активацией метаболических процессов в совокупности могут вызывать патологические изменения в миокарде [5]. Авторы приводят примеры специфических (изменения активности миокардиальной фракции креатинфосфокиназы, уровня сердечных тропонинов I и T, а также концевых натрийуретических пептидов) и неспецифических маркеров (показатели нарушения

липидного обмена, опосредованные окислительным стрессом, многочисленные метаболические сдвиги на уровне клеточных и субклеточных мембран кардиомиоцитов и снижение содержания АТФ в них и эритроцитах) [18].

Изменения в содержании сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) были изучены в сыворотке крови при окислительном стрессе и сопутствующей гипоксии тканей, вызванной физической нагрузкой. Наибольшая концентрация VEGF - от $122,8 \pm 3,4$ до $126,2 \pm 4,1$ пг/мл была установлена у представителей видов спорта с преимущественно аэробными нагрузками. При выполнении анаэробных нагрузок наблюдали самое низкое значение ангиогенного фактора ($78,5 \pm 5,2$ пг / мл). Обнаружена статистически значимая положительная корреляция между степенью антиоксидантной защиты и содержанием ангиогенного фактора. Сделан вывод, что ангиогенез является одним из механизмов адаптации к гипоксии тканей при физической нагрузке [5].

К факторам риска повреждения эндотелия относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 α и -8, фактора некроза опухоли альфа).

Установлено, что маркеры состояния эндотелия в крови могут играть роль диагностических критериев при определении повреждения миокарда, а также показывать эффективность и целесообразность назначаемой терапии перенапряжения сердечной мышцы у юных спортсменов.

Определение содержания эндогенных регуляторов состояния эндотелиальной системы в крови может использоваться для диагностики степени повреждения сердца и служить дополнительным биохимическим критерием эффективности комплексной терапии перенапряжения миокарда у юных спортсменов [19]. В результате проведенных исследований было установлено, что при количественном увеличении вазоконстрикторов, таких как гомоцистеин и эндотелин, и при изменении соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров в плазме крови подростков с физическим перенапряжением миокарда 2А-стадии, данные показатели будут являться биохимическими маркерами срыва адаптации к пролонгированным нагрузкам у организма ребенка. В настоящее время нет убедительных данных о механизмах, приводящих эндотелий в активное состояние, при физическом перенапряжении миокарда. Неизвестен характер триггерного стимула, который запускает процессы вазоконстрикции и пролиферации сосудов микроциркуляторного русла. Существует гипотеза о том, что эндотелиальное повреждение способно запускать цепную реакцию запрограммированной гибели покоящихся клеток, вызывая процессы дестабилизации в интиме коронарных сосудов и активируя пролиферативные процессы эндотелия. При физическом перенапряжении миокарда эндотелий сосудов запускает

ответную реакцию в виде избыточной выработки коллагена в сосудистой стенке. Также выявленный недостаток компонента антиоксидантной системы, а именно эндотелиального оксида азота и при избыточной продукции вазоконстрикторов гомоцистеина и эндотелина, изменяется соотношение функциональных регуляторов, что будет являться важным патогенетическим звеном физического перенапряжения миокарда и будет определять степень повреждения [19].

Гомоцистеин является аминокислотой, содержащей серу, и образуется в результате биотрансформации метионина путем удаления метильной группы. Подтверждено, что высокий уровень гомоцистеина в крови является фактором риска дисфункции эндотелия и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний [20-23]. Гомоцистеин признан независимым предиктором высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [23-25].

Фактор Виллебранда – сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Впервые в качестве маркера эндотелиальной дисфункции фактор фон Виллебранда был использован В. Вонс и соавт. (1975). В результате исследования, в котором принимали участие пациенты, страдающие периферическим атеросклерозом, была установлена зависимость между уровнем повышения фактора фон Виллебранда и объемом сосудистого повреждения, возникающего в результате данной патологии [26]. Также установлена зависимость между увеличением выработки данного гликопротеина и активацией системы коагуляции, а именно тромбоцитарного и плазменного звена [27]. Увеличение содержания фактора фон Виллебранда будет обнаруживаться при состояниях, сопровождающихся хроническим диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, повреждением эндотелиальной выстилки и активацией тромбоцитов. При этом наблюдается корреляция между количеством высвобождаемого гликопротеина и уровнем повреждения эндотелия [28].

Антитромбин III – белок крови, синтезирующийся в клетках печени и сосудистом эндотелии. Оказывает угнетающее действие на процесс свертывания крови, препятствует образованию тромбов и способствует поддержанию нормального гемостаза. Риск тромбообразования пропорционально увеличивается снижению количества данного белка [29].

D-димер - маркер тромбообразования и фибринолизиса. Это продукт деградации нерастворимого фибрина (составляющего основу тромба) под действием плазмина. Его концентрация прямо пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина, поэтому он позволяет судить о наличии процесса тромбообразования и активности фибринолиза. У здоровых людей концентрация D-димера не превышает 500 нг/мл. Однако

концентрация данного компонента может значительно повышаться при ряде патологических состояний, к которым относятся: травмы, онкологические заболевания, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, инфекционные заболевания, тромбоэмболии, мерцательная аритмия, в том числе фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, желудочно-кишечные кровотечения [30].

Протеин С играет важную роль в процессе активации белков в каскаде свертывания крови. Это важнейший компонент антикоагулянтной системы. Под действием тромбина и тромбомодулина он превращается в активированный витамин К-зависимый протеолитический фермент - сериновую протеазу [31].

В работе L.M. Biasucci (2004) описано, что протеин С активно участвует в формировании воспалительного ответа организма, активирует систему комплемента, под его влиянием переходят в функциональное состояние моноциты, усиливается выработка цитокинов и молекул адгезии на эндотелиальной выстилке, также С-реактивный белок участвует в процессах нейтрализации бактериальных токсинов [32].

Недостаточная выработка эндотелиального оксида азота (NO) сегодня также является маркером дисфункции эндотелия. NO – один из важнейших вазодилататоров, вызывающий снижение тонуса сосудистой стенки путем расслабления мышечных структур. Важнейшим компонентом выработки эндотелиального NO являются NO-синтазы, которые катализируют реакции образования данного компонента из аргинина и цитруллина. Также NO участвует в процессах сокращения сердечной мышцы, влияет на клеточную пролиферацию и состояние коагулянтной системы [33]. Vallance P. и соавт. (1989) экспериментально выяснили, что при ингибировании выработки оксида азота происходит закономерное повышение давления и вазоконстрикция [34].

Хроническое перенапряжение сердечно-сосудистой системы у спортсменов может сопровождаться нарушениями липидного спектра. Необходимо учитывать, что липидный профиль спортсменов значительно отличается от профиля здоровых, но нетренированных людей. Так, для спортсменов характерно снижение общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, но при этом увеличивается содержание липопротеидов высокой плотности [35].

По данным Д.В. Чердниченко и соавт. (2013), нарушение липидного обмена у спортсменов может сказываться негативным образом на процессах адаптации сердечно-сосудистой системы к условиям спортивной деятельности и вносить свой вклад в развитие кардиальной патологии за счет ухудшения кислородного снабжения сосудистой стенки, а также микроциркуляции, что в условиях мышечной деятельности способствует ишемии миокарда [36].

В исследованиях Ю.А. Дылевой (2014) показано, что высокое содержание окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности отрицательно воздействует на эндотелиоциты, поскольку данные липопротеиды способны индуцировать некроз и апоптоз эндотелиальных клеток, при этом они вызывают активацию иммунных клеток, что приводит к аутосенсibilизации организма и депонированию аутоантител. Эндотелий также дополнительно повреждается от воздействия комплексов окислительно-модифицированный липопротеид-антитело [37]. По данным автора, одной из возможных причин накопления окислительно-модифицированных липопротеинов низкой плотности в крови является смещение баланса в прооксидантной-антиоксидантной системе в сторону преобладания перекисного окисления липидов [37].

Установлено, что окисленный липопротеин низкой плотности (LDL) участвует в звеньях патогенетического процесса образования атеросклероза и атеротромбоза, воздействуя на клетки моноцитарного ряда, а также на гладкомышечные клетки. Также окисленный LDL вызывает активацию запрограммированного уничтожения клеток эндотелиальной выстилки и нарушает баланс в антикоагулянтной системе. Именно поэтому данный метаболит рассматривается в качестве маркера сердечного повреждения [38].

Установлено, что атеросклеротический процесс, протекающий в организме, связан с нарушением активности цитокинов, которые в свою очередь обуславливают процессы хронизации воспаления.

В работе Inoue T. et al. (2008) рассматривается увеличение интерлейкина-8 как прогностического параметра кардиоваскулярных событий [39]. Также акцентируется внимание на том, что восстановление перфузии миокарда после ишемии сопровождается активной выработкой цитокинов [40]. Установлена параллельная и взаимосвязанная активация триггеров иммунного ответа, таких как провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкины с факторами гипертрофического ремоделирования миокарда. Имеются данные о роли ФНО- α в прогрессировании миокардиальной дисфункции и кардиомегалии [41].

В настоящее время уже получены данные об изменениях показателей эндотелиальной дисфункции при физическом перенапряжении миокарда у спортсменов путем количественного анализа содержания в крови ангиогенина, фактора роста эндотелия сосудов, гомоцистеина, эндотелина и оксида азота [19; 42]. По мнению Л. Гуниной и соавт. [18], выявление ключевых звеньев метаболических перестроек открывает путь к разработке патогенетически обоснованных путей профилактики и коррекции перенапряжения сердца у спортсменов [43; 44].

Наряду с изменениями объема и электрической активности сердца, динамика

содержания эндогенных показателей дисфункции эндотелия в плазме крови спортсменов характеризует фазу дезадаптации, приводящую к снижению производительности сердца и ухудшению показателей спортивной работоспособности. Это необходимо учитывать при планировании и своевременной реализации организационно-методических и индивидуальных терапевтических мероприятий [19].

Регулярная профессиональная физическая активность модулирует функцию эндотелия, но не тромбоцитов, и поэтому может оказывать влияние на общий сердечно-сосудистый риск. Авторами показано, что при правильно организованном тренировочном процессе физические нагрузки инициируют стимуляцию эндотелиальной функции, а не ее повреждение, что соответствует данным зарубежных исследователей [45]. Это также согласуется с представлением о том, что адаптивная реакция сосудистой системы определяется состоянием эндотелиальной функции и уровнем ее молекулярной регуляции, обеспечивающих необходимый физиологический оптимум [6].

По данным Т.В. Бершовой и соавт., адекватность адаптации при физических нагрузках разной интенсивности у спортсменов можно оценивать по динамике изменений уровня физиологически активных регуляторов состояния сосудистого эндотелия: ангиогенина, васкулоэндотелиального фактора, фактора роста эндотелия, эндотелина, тромбоспондина [6].

Заключение. Из представленного обзора следует, что соотношение реакционно-активных форм кислорода и способности антиоксидантной системы организма их обезвреживать может быть определяющим при нарушениях метаболических процессов, ведущих к патологическим изменениям у спортсменов. При этом маркеры состояния эндотелиальной функции у спортсменов могут использоваться для определения адекватности адаптации при физических нагрузках разной интенсивности. Также определение уровня эндогенных регуляторов состояния эндотелиальной системы может рассматриваться в качестве дополнительного биохимического критерия при диагностике кардиомиопатии перенапряжения и определении эффективности ее терапии у спортсменов. Однако, несмотря на актуальность исследований в этой области, эндотелиальная дисфункция, как следствие оксидативного стресса, и сопровождающие ее изменения у высококвалифицированных спортсменов представлены в литературе недостаточно.

Список литературы

1. Саенко Ю.В., Шутов А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек (Сообщение I. Патофизиология оксидативного

- стресса) // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6, № 1. С. 47-53.
2. Гунина Л.М. Эритроциты за окислительного стресса при физических нагрузках (обзор лит-ры) // Перспективы медицины и биологии. 2013. Т. 5. № 1. С. 7–13.
 3. Luneva O.G., Sidorenko S.V., Ponomarchuk O.O., Tverskoy A.M., Cherkashin A.A. Deoxygenation Affects Composition of Membrane-Bound Proteins in Human Erythrocytes. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016. Vol. 39. No 1. P. 81–88.
 4. Гунина Л.М., Винничук Ю.Д. Тканевая гипоксия и ассоциированные с ней изменения гомеостаза при вибрационных нагрузках у спортсменов: влияние на физическую работоспособность // Физиологический журнал. 2014. Т. 60. № 4. С. 61–69.
 5. Vinnichuck J.D., Gunina L.M. Vascular Endothelial Growth Factor at Physical Load with Different Mechanisms of Energy Supply to Working Muscles. *Int. J. Physiol.&Pathophysiol.* 2016. Vol. 7. iss.1. P. 51–60.
 6. 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 // Российский педиатрический журнал. 2016. № 19 (1). С.14-18.
 7. Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effectors action in biological systems. *J. Lipid. Res.* 1998. No 39. P. 1529-1542.
 8. Leelarungrayub D., Saidee K., Pothongsunun P., Pratanaphon S., YanKai A., Bloomer R.J. Six weeks of aerobic dance exercise improves blood oxidative stress status and increases interleukin-2 in previously sedentary women. *Journal of Bodywork and Movement Therapies.* 2011. Vol. 15. P. 355-362.
 9. Veskokoukis A.S. Nikolaidis M.G., Kyparos A., Kouretas D. Blood reflects tissue oxidative stress depending on biomarker and tissue studied. *Free Radical Biology and Medicine.* 2009. Vol. 47. P. 1371-1374.
 10. Дидур М.Д., Чередниченко Д.В., Лебедев В.Н. Эндотелиальная дисфункция у спортсменов высокого класса // Спортивная медицина. 2012. № 2. С.26-30.
 11. Bloomer R.J., Cole B., Fisher-Wellman K.H. Racial differences in postprandial oxidative stress with and without acute exercise. *Int. J. Sport Nutr. and Exercise Metabol.* 2009. Vol. 19 (5). P. 457–472.
 12. Bonekamp N.A., Vökl A., Fahimi H.D., Schrader M. Reactive oxygen species and peroxisomes: struggling for balance. *Biofactors.* 2009. Vol. 35. No 4. P. 346–355.
 13. Kadaja L., Eimre M., Paju K., Roosimaa M., Põdranägi T., Kaasik P., Pehme A., Orlova E., Mudist M., Peet N., Piirsoo A., Seene T., Gellerich F.N., Seppet E.K. Impaired oxidative phosphorylation in overtrained rat myocardium. *Exp. Clin. cardiol.* 2010. Vol. 15 (4). P. 116-127.

14. Friedlander A.L., Jacobs K.A., Fattor J.A., Horning M.A., Hagobian T.A., Bauer T.A., Wolfel E.E., Brooks G.A. Contributions of working muscle to whole body lipid metabolism are altered by exercise intensity and training. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. No 1. P. 107-116.
15. Djordjevic D., Cubrilo D., Macura M., Barudzic N., Djuric D., Jakovljevic V. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players. *Mol. Cell. Biochem.* 2011. Vol. 351. No 1-2. P. 251-259.
16. Henning B., Chow C.K. Lipid peroxidation and endothelial cell in-jury: Implications in atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med.* 1988. No 4. P. 9–100.
17. Annuk M., Zilmer M., Lind L., Linde T., Fellström B. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. No 12 (12). P. 2747-2752.
18. Гунина Л., Безуглая В., Носач Е. Синдром перенапряжения у спортсменов: миокардиальные биохимические маркеры // *Наука в олимпийском спорте.* 2017. № 4. С. 27-25.
19. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Поляков С.Д., Сорокина Т.Е., Бершова Т.В., Баканов М.И. Медиаторы эндотелиальной дисфункции при физическом перенапряжении миокарда у юных спортсменов // *Российский педиатрический журнал.* 2015. № 5. С. 21-25.
20. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н. Гомоцистеин - предиктор патологических изменений в организме человека. *Российский медицинский журнал.* 2009. № 4 (17). С. 224-227.
21. Шмелева В.М., Смирнова О.А., Салтыкова Н.Б., Матвиенко О.Ю., Силина Н.Н., Гуржий А.А., Папаян Л.П. Гипергомоцистеинемия - фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний или маркер остроты процесса? // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2010. № 4 (44). С. 67-74.
22. Скворцов Ю.И., Королькова А.С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС) // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011. № 3 (7). С. 619-624.
23. Снежицкий В.А., Яцкевич Е.С., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Долгошей Т.С., Рубинский А.Ю. Гомоцистеин как прогностический маркер предсердного ремоделирования и клинического течения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий // *Клиническая медицина.* 2016. № 1 (94). С. 16-22.
24. Дзугкоева Ф.С., Дзугкоев С.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в нарушении функции висцеральных органов и патологически обоснованный способ коррекции // *Фундаментальные исследования.* 2010. № 11. С. 42-46.
25. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // *Фундаментальные исследования.* 2014. № 4. С. 198-204.

26. Boneu B., Abbal M., Plant J., Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage. *Lancet*. 1975. Vol. 30. P. 325-33.
27. Поливода С.Н., Черепок А.А. Изменение активности факторов транскрипции в клетках сосудистого эндотелия как патофизиологический механизм формирования его дисфункции при гипертонической болезни // *Терапевтический архив*. 2005. № 4. С.59-62.
28. Ибрагимов О.Б., Цибулькин А.П., Минуллина И.Р., Мотина Н.В., Попов Е.Г., Позин Е.Я., Габбасов З.А. Определение активности фактора виллебранда при помощи лазерного анализатора агрегации тромбоцитов // *Клиническая лабораторная диагностика*. 1998. № 3. С. 13-15.
29. Галяутдинов Г.С., Корнилова Ю.Л. Антитромбин III: физиология и клиническое значение // *Гематология и трансфузиология*. 2002. № 6. С. 31-34.
30. Фурман Н.В., Пучиньян Н.Ф., Ансимова О.М., Довгалевский П.Я. Повышенный уровень D-димера в плазме крови как маркер высокого риска артериальных тромбозов // *РФК*. 2008. № 4. С. 80-84.
31. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Биология и физиология протеина С. современные представления о механизмах лечебного действия активированного протеина С // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2009. № 3. С.24-47.
32. Biasucci L. M. CDC/ANA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 560-567.
33. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // *Российский кардиологический журнал*. 2000. № 5. С. 55-63.
34. Vallance P., Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arterial tone in man. *Lancet*. 1989. Vol. 2. P. 997-1000.
35. Викулов А.Д., Маргазин В.А., Каунина Д.В. Липопротеины низкой плотности и физическая работоспособность спортсменов-пловцов // *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2014. № 1 (121). С. 10–16.
36. Чередниченко Д.В., Дидур М.Д., Лебедев В.Н. Проатерогенные и антиатерогенные липопротеины у спортсменов высокого класса // *Спортивная медицина*. 2013. № 2. С.23-26.
37. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Каретникова В.Н. Прогностическая значимость маркеров липидного метаболизма у пациентов с ММnST // *Врач*. 2013. № 10. С. 72-76.
38. Gao S., Zhao D., Wang M., Zhao F., Han X., Qi Y., Liu J. Association Between Circulating Oxidized LDL and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Observational Studies. *Can J Cardiol*. 2017. No 33 (12). P.1624-1632.
39. Inoue T., Komoda H., Nonaka M., Kameda M., Uchida T., Node K. Interleukin-8 as an

independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 124. P.319–325.

40. Джанаева Э.Ф., Шереметова Г.Н., Ширшова С.А. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза // *Фундаментальные исследования.* 2012. № 4–2. С. 264-269.

41. Жданова О.И. Факторы риска и подходы к протекции повреждения миокарда у детей и подростков, занятых в спорте высоких достижений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 26 с.

42. Лопатин З.В., Василенко В.С. Маркеры эндотелиальной дисфункции у спортсменов при тренировочных нагрузках // *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2016. Т. 11. № 1. С. 414-415.

43. Гунина Л. Биохимический и гематологический контроль и его значение для разработки схем фармакологической поддержки тренировочной и соревновательной деятельности спортсменов // *Наука в олимп. Спорте.* 2009. № 1. С. 177–193.

44. Guy J.H., Pyne D.B., Deakin G.B., Miller C.M., Edwards A.M. Acclimation Training Improves Endurance Cycling Performance in the Heat without Inducing Endotoxemia. *Front Physiol.* 2016. Vol. 7. P. 318.

45. Podgórska K., Derkacz A., Szahidewicz-Krupska E., Jasiczek J., Dobrowolski P., Radziwon-Balicka A., Skomro R., Szuba A., Mazur G., Doroszko A. Effect of Regular Aerobic Activity in Young Healthy Athletes on Profile of Endothelial Function and Platelet Activit. *BioMed Research International Volume.* 2017. Article ID 8715909. 9 p.