

Роль физических нагрузок в развитии атеросклеротических поражений сосудистой стенки

А.М. Маркин¹, Ю.В. Маркина¹, В.Н. Сухоруков^{1,2,3}, А.М. Хайлов¹, А.Н. Орехов^{1,3,4}

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

⁴ Институт исследований атеросклероза, Сколковский инновационный центр, Москва, Россия

В обзоре рассматриваются основные механизмы повреждающего действия чрезмерных физических нагрузок на клеточные структуры эндотелия сосудов и развития связанных с этим процессом системных патологических состояний. Общепринятое мнение о пользе физической активности для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не подвергается сомнению. Тем не менее сегодня широкое распространение получили различные тренировочные программы с дискуссионным соотношением пользы и вреда. Отличительными чертами такого типа физической активности являются высокая степень интенсивности физической нагрузки и большие тренировочные объемы. Нарушение режимов тренировки и отдыха при таком подходе к тренировкам часто приводит к развитию синдрома перетренированности. Понимание причин развития данного состояния на молекулярном и клеточном уровне позволит повысить эффективность планирования тренировочного процесса у соревнующихся атлетов и продлить спортивное долголетие пожилым спортсменам и любителям спорта.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, чрезмерные физические нагрузки, артериальная ригидность.

Для корреспонденции: Александр Михайлович Маркин. E-mail: alexander.markin.34@gmail.com

Для цитирования: Маркин А.М., Маркина Ю.В., Сухоруков В.Н., Хайлов А.М., Орехов А.Н. Роль физических нагрузок в развитии атеросклеротических поражений сосудистой стенки. *Клин. эксп. морфология.* 2019;8(4):25–31. DOI:10.31088/CEM2019.8.4.25-31

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00010).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 24.10.2019. Получена после рецензирования 06.11.2019. Принята в печать 19.11.2019.

The role of physical activity in the development of atherosclerotic lesions of the vascular wall

A.M. Markin¹, Yu.V. Markina¹, V.N. Sukhorukov^{1,2,3}, A.M. Khaylov¹, A.N. Orekhov^{1,3,4}

¹ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

⁴ Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, Moscow, Russia

The main mechanisms of the damaging effect of excessive physical exertion on the cellular structures of the vascular endothelium and the development of systemic pathological conditions associated with this process are covered in this paper. The generally accepted view on the benefits of physical activity for the prevention of cardiovascular disease is not in doubt. However, today various training programs of debatable benefits and risks ratio are widely used. High intensity high volume training is the distinctive feature of this type of physical activity. Violation of the training and rest schedules in this approach often leads to the overtraining syndrome. Understanding the causes of this condition at the molecular and cellular levels may increase the efficiency of training planning for competing athletes and prolong sport participation of the elderly athletes and sports enthusiasts.

Keywords: atherosclerosis, inflammation, excessive exercise, arterial stiffness.

Corresponding author: Alexander M. Markin. Email: alexander.markin.34@gmail.com

For citation: Markin A.M., Markina Yu.V., Sukhorukov V.N., Khaylov A.M., Orekhov A.N. The role of physical activity in the development of atherosclerotic lesions of the vascular wall. *Clin. exp. morphology.* 2019;8(4):25–31. (in Russ.) DOI:10.31088/CEM2019.8.4.25-31

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No.19-15-00010).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 24.10.2019. Received in revised form 06.11.2019. Accepted 19.11.2019.

Введение

Исследования последнего времени показывают высокий процент распространения коронарного атеросклероза среди спортсменов. Как оказалось, у этой группы более высокий показатель кальцификации коронарных артерий и атеросклеротических бляшек по сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни. Установлено, что тяжесть данных поражений зависит от тренировочных объемов, выполняемых атлетом на протяжении всей жизни. Так, высокоинтенсивные тренировки приводят к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В большинстве случаев атеросклеротические поражения артерий длительно тренирующихся атлетов представляют собой кальцифицированные бляшки: относительно стабильные поражения с низким риском разрыва. Механизм, ответственный за образование подобных дефектов, на данный момент неизвестен. По всей видимости, существует зависимость риска развития ССЗ от вида дисциплины тренирующегося спортсмена. По данным V. Aengevaeren et al. [2], распространенность атеросклеротических поражений среди велосипедистов ниже по сравнению с занимающимися бегом атлетами. Причины таких различий неизвестны, особенно учитывая сходный тип физической нагрузки. Это говорит о сложности однозначной интерпретации влияния той или иной физической активности на процессы атерогенеза и развития связанных с ним заболеваний. В связи с этим для оценки вероятности развития атеросклероза у спортсменов необходим комплексный подход к диагностике, основанный на современных теориях развития атеросклероза.

Эпидемиология и патогенез ССЗ. Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в статистике смертности населения развитых стран [3, 4]. В Российской Федерации это наиболее частая причина госпитализации, потери трудоспособности и смерти. Основными способами борьбы с развитием заболеваний данной группы и вызываемых ими осложнений являются антиатеросклеротическая терапия, направленная на снижение уровня холестерина в крови, и немедикаментозные методы профилактики, основанные на предупреждении развития заболевания путем изменения образа жизни [5]. Тем не менее в многочисленных исследованиях показано, что уровень холестерина не всегда четко коррелирует с развитием атеросклероза и риском развития осложнений и смерти [6, 7]. Именно поэтому во всем мире помимо широко используемых стратегий коррекции нарушений липидного обмена ведется разработка методов, основанных на противодействии развитию воспалительных процессов в стенке сосуда на клеточном уровне. О состоятельности такого метода свидетельствует теория локального воспаления, согласно которой старт развития атеросклеротического поражения начинается в интиме артерий крупного и среднего калибра, особенно в местах бифуркаций. Стенки сосудов в таких областях испытывают по-

вышенное напряжение вследствие турбулентного воздействия тока крови. Это вызывает повреждение эндотелиального слоя интимы, что сопровождается повреждением эндотелиальных клеток (ЭК), которые посредством продукции молекул адгезии привлекают в очаг повреждения лимфоциты и моноциты [8]. В то же время подвергшиеся модификации липопротеины низкой плотности (ЛПНП), например десалирированные ЛПНП [9, 10], способны проникать и накапливаться в субэндотелиальном слое артериальной стенки, где они дополнительно могут подвергаться окислению, превращаясь в окисленные ЛПНП (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL). Привлеченные эндотелиальными клетками моноциты в интимальном пространстве дифференцируются в макрофаги и поглощают oxLDL. Однако в случае нарушения метаболизма холестерина макрофаги трансформируются в пенные клетки [11, 12].

При развитии атеросклеротической бляшки клетки, задействованные в патологическом процессе, высвобождают цитокины, хемокины, биологически активные липидные соединения и молекулы адгезии. Все это поддерживает и усиливает местное воспаление в стенке сосуда и провоцирует прогрессирование атеросклеротических поражений. Маркеры воспаления, принимающие участие в этом процессе, могут быть использованы в диагностике и прогнозировании развития ССЗ. По данным последних исследований, наиболее значимыми показателями являются значения С-реактивного белка (СРБ), TNF α , IL-1, IL-6, IL-18, моноцитарного хемоатрактантного белка (MCP-1), CD40L, миелопероксидазы и ряд других белков и ферментов, участвующих в воспалении [13–16]. Согласно современной концепции, центральную роль в образовании и прогрессировании атеросклеротической бляшки играет активация каскадов иммунных и воспалительных реакций. В попытке оказать влияние на эти процессы в последнее время появилось множество новых стратегий лечения атеросклероза, основанных на проведении противовоспалительной терапии, как дополнение к общепринятым методам лечения, базирующимся на применении гиполипидемических и антигипертензивных препаратов [17, 18].

Запуск процесса развития атеросклеротической бляшки начинается с повреждения эндотелия стенки артерии от воздействия различных факторов: гидродинамического удара, повышенного уровня глюкозы и ЛПНП в крови, курения, гипертонии, медиаторов воспаления – цитокинов и хемокинов. Подобные влияния приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, которая через цепь последовательных изменений ведет к развитию атеросклеротической бляшки [19].

Риск развития атеросклероза и физическая активность. Среди факторов риска развития атеросклероза, согласно Европейскому руководству по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention), находятся курение (наиболее опасный фактор), гиперлипо-

протеинемия (общий холестерин >5 ммоль/л, ЛПНП >3 ммоль/л, ЛП(а) >50 мг/дл), артериальная гипертензия (систолическое АД >140 мм рт. ст., диастолическое АД >90 мм рт. ст.), сахарный диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни (гиподинамия), эмоциональное перенапряжение, наследственная предрасположенность, гиперфибриногенемия, гомоцистеинурия и гомоцистеинемия. При этом кроме общеизвестных групп риска, подверженных развитию ССЗ, существует еще одна группа – профессиональные спортсмены и любители спорта.

Без сомнения, адекватные и дозированные физические нагрузки полезны для здоровья человека и состояния сердечно-сосудистой системы. Физическая активность уменьшает окислительный стресс в сосуде, модифицирует липидный профиль, ингибирует выработку макрофагами и моноцитами провоспалительного цитокина TNF α [20, 21]. Активная пропаганда здорового образа жизни, а главное – доходность сектора фитнес-услуг способствуют увеличению числа лиц, посещающих тренажерные залы и фитнес-клубы [22].

С другой стороны, начиная с 1960-х годов и до сегодняшнего дня ведутся активные споры о взаимосвязи уровня и типа физической активности и сердечно-сосудистых заболеваний. Активно звучат предположения, что большие объемы упражнений способны ускорять развитие дисфункции эндотелия и провоцировать атеросклероз и ССЗ. Наибольшее количество исследований на эту тему посвящено оценкам уровня риска ССЗ у спортсменов подросткового возраста, атлетов высокого профессионального уровня и длительно тренирующихся людей среднего возраста [23–26], причем тяжелые тренировки можно наблюдать в любой группе атлетов вне зависимости от профессиональных навыков и тренировочного стажа. Отсутствие контроля со стороны квалифицированного тренера, специалиста по спортивной медицине и несоблюдение объемов тренировочных нагрузок часто приводят к развитию синдрома перетренированности.

В этой ситуации в крови происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IL-8 и IL-12p40 [27]. Обычно в течение двух недель их количество снижается до нормального, но при наличии дисбаланса между нагрузкой и восстановлением продолжает нарастать. Показано, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, в частности IL-6, приводит к стрессу эндоплазматического ретикулаума клеток скелетных мышц, что, в свою очередь, может привести к запуску процесса апоптоза [28]. Индуцируемое цитокинами воспаление нарушает нормальные процессы функционирования митохондрий, их синтеза и митофагии [29], что также ведет к апоптозу. Перечисленные эффекты способствуют длительной циркуляции провоспалительных агентов в сосудистом русле, что может дополнительно стимулировать запуск каскада воспалительных реакций в месте повреждения эндотелия сосудов. Сосудистый

эндотелий выполняет роль клеточного барьера между интимой сосудов и различными веществами и клетками крови. Поддержание этой функции осуществляется путем синтеза ряда биологически активных соединений. Это вазодилататоры, вазоконстрикторы, а также гепарин, активаторы пламиногена, тромбомодулин, брадикинин, факторы роста и т.д. Перечисленные вещества регулируют транспорт растворенных веществ в клетки сосудистой стенки и рост этих клеток; участвуют в формировании внеклеточного матрикса, осуществляют защиту сосудов от неблагоприятного действия циркулирующих клеток и субстанций, регулируют хемотаксические, воспалительные и репаративные процессы в ответ на локальное повреждение [30].

Процесс повреждения сосудов связывают с предшествующим развитием эндотелиальной дисфункции, начинающейся с нарушения равновесия эндогенных вазодилататоров (NO, натрийуретический пептид типа C) и вазоконстрикторов (эндотелин-1, простагландин F $_{2\alpha}$). Среди перечисленных веществ наиболее интересен оксид азота (NO), обладающий помимо дилатирующих свойств противовоспалительной активностью. NO способен ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, привлекающих моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчающих их проникновение в сосудистую стенку, инициируя в нем атеросклеротический процесс [31, 32].

Нарушение гомеостаза в сосудистом эндотелии сопровождается выделением различных воспалительных и апоптотических факторов, синтезируемых иммунными клетками, активированными по воспалительному пути. Так, например, высокая концентрация TNF α может запустить процесс апоптоза клеток эндотелия сосудов посредством нарушения баланса между активностью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и индуцируемой NO-синтазы (iNOS). Такое разобщение нормального функционирования данных ферментных комплексов приводит к появлению проапоптотической активности NO. В этом случае происходит образование избытка NO и его реакция с супероксид-анионом с последующим образованием пероксинитрита (ONOO). ONOO провоцирует дальнейшее развитие сосудистого окислительного стресса при спортивных нагрузках, который может являться дополнительным патогенетическим механизмом развития эндотелиальной дисфункции.

В крови атлетов обнаружена значительно более высокая концентрация активных форм кислорода и азота (ROS и NOS), а также 3-нитротирозина, TNF α , других провоспалительных цитокинов, окисленных липопротеинов низкой плотности (oxLDL) [33, 34]. Накопление этих продуктов приводит к повреждению эндотелия сосудов из-за запуска каскада свободнорадикальных реакций на мембранах клеток, что, в свою очередь, угнетает функцию эндотелиальных клеток, регуляцию внутриклеточной передачи сигналов и экспрессию генов [35].

Существует гипотеза, что развитие эндотелиальной дисфункции при физическом перенапряжении способно запускать реакцию запрограммированной гибели клеток путем дестабилизации физиологических процессов в интиме сосудов и активации пролиферативных процессов в эндотелии [36]. Маркером такого острого повреждения эндотелиального слоя сосудистой стенки и предиктором дальнейшего развития патологических изменений является циркулирующая в крови внеклеточная ДНК (вкДНК). вкДНК высвобождается в плазму при апоптозе эндотелиальных клеток и циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (EPCs), а также при нетозе иммунных клеток. Тем не менее исследования, посвященные роли вкДНК в оценке состояния клеток сосудистой стенки, противоречивы. Сегодня сложно делать точные выводы о влиянии различных тренировочных режимов на механизм высвобождения вкДНК. Дискуссионным остается вопрос о влиянии воспалительных процессов на накопление вкДНК. Возможно, высвобождение вкДНК происходит как иммунная реакция на воспаление [37]. По всей видимости, существует два механизма: первый – резкое высвобождение большого количества вкДНК из нейтрофильных внеклеточных ловушек, экзосом, микровезикул и фрагментов ДНК с поверхности клеток как реакция на острый стресс, вызванный чрезмерной физической нагрузкой; второй – медленное постоянное высвобождение ДНК из-за апоптоза и некроза при хроническом стрессе. Подобное состояние наблюдается также при онкологических и аутоиммунных заболеваниях [38].

Анализ циркулирующей ДНК в плазме крови здоровых испытуемых показал, что ее количество не должно превышать 3,6–5,0 нг/мл, а состоит она из фрагментов средней длины ~180 пар нуклеотидов (п. н.). В таком виде вкДНК представлена в составе апоптотических телец, сформированных из клеток, подвергшихся апоптозу в физиологических условиях. Фрагменты ДНК размером более ~10 000 п.н. наблюдаются при разрушении клеток при некрозе [39, 40].

Определение уровня перечисленных молекул может служить эффективным индикатором воспаления, вызванного перетренированностью. Длительное существование подобных нарушений вызывает развитие дегенеративных процессов, затрагивающих главным образом внеклеточный матрикс эластических артерий и приводящих к изменению артериальной ригидности. Дальнейшее изменение соотношения белков внеклеточного матрикса – эластина и коллагена приводит к изменению механических свойств стенки сосуда, что запускает ряд каскадных механизмов воспалительного, протеазного и оксидативного сдвига и замыкает порочный круг. Последующие изменения приводят к развитию различных патологий, в том числе атеросклероза [41, 42].

Оценка риска развития осложнений течения атеросклероза у атлетов. Перечисленные выше показате-

тели можно использовать для оценки состояния атлета в попытке избежать развития угрожающих жизни состояний, вызванных чрезмерной нагрузкой. Среди них важной проблемой профессионального и любительского спорта является развитие синдрома внезапной смерти. Истинные причины во многих случаях остаются неизвестными, но ретроспективные исследования показывают определенную закономерность. В возрасте до 35 лет чаще всего причиной внезапной смерти становятся гипертрофическая кардиомиопатия и врожденные пороки сердца, у лиц старше 35 лет наиболее частая причина смерти – атеросклероз [43–45].

Предотвратить развитие угрожающих жизни осложнений у профессиональных спортсменов и любителей в возрасте после 35 лет позволит проведение качественного и многостороннего медицинского обследования. Так, в дополнение к сбору анамнеза и физикальному осмотру необходимо проведение инструментальных исследований с применением ЭКГ и эхокардиографии в покое, а также стресс-тестами (стресс-ЭКГ или стресс-эхокардиография). В зависимости от клинических потребностей возможно использование дополнительных тестов, таких как спироэргометрия, суточная ЭКГ, КТ, а для оценки наличия и степени атеросклеротических поражений – дуплексное сканирование магистральных артерий или компьютерная томография коронарных сосудов (кардио-КТ). Обязательны общий и биохимический анализ крови для определения уровня маркеров воспаления: количество лейкоцитов, С-реактивный белок, креатинин, креатинкиназа, аланинаминотрансфераза (АлТ), аспартатаминотрансфераза (АсТ), гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа, отношение ЛПНП/ЛПВП, триглицериды, глюкоза, сывороточное железо, ферритин, кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IL-8 и IL-12p40), вкДНК. Только комплексный подход позволит своевременно обнаружить ранние признаки патологических изменений, сохранить здоровье и продлить спортивное долголетие.

Заключение

Увеличение показателя сердечно-сосудистых заболеваний среди разных групп населения остается одной из основных проблем для систем здравоохранения во всем мире. Последовательное развитие представлений о механизме атерогенеза позволяет применять новые методы диагностики, лечения и прогнозирования развития заболевания. Результаты инновационных исследований находят применение и в спортивной медицине. Повышенный уровень стрессовых воздействий на организм атлета и нарушение периодизации нагрузок и отдыха приводят к развитию синдрома перетренированности (overtraining syndrome). Это состояние вызвано локальным механическим и метаболическим повреждением мышц, воспалительной активацией лейкоцитов. На начальных этапах воспаление локализовано

на ограниченном участке мышечной ткани, но с течением времени при постоянном воздействии чрезмерной нагрузки острый процесс переходит в локальное хроническое воспаление. Следующим этапом становится запуск системного воспалительного процесса, который может провоцировать развитие различных патологических состояний, в частности атеросклероз. Таким образом, измерение уровня воспалительных медиаторов и маркеров повреждения эндотелиальных клеток позволит проводить качественную оценку риска развития атеросклероза у спортсменов и обеспечит комплексный подход к диагностике данного заболевания и предупреждению развития осложнений.

Литература/References

1. *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:10.1177/2325967119862750.
2. *Aengevaeren VL, Mosterd A, Sharma S, Braber TL, Thompson PD, Velthuis BK et al.* Coronary Atherosclerosis in Athletes: Exploring the Role of Sporting Discipline. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(8 Pt 1):1587–9. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.01.002.
3. Атеросклероз. Современные представления и принципы лечения. Рекомендации ВНОК. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2009;12(67). Atherosclerosis. Modern concepts and principles of treatment. GFCF recommendations. Scientific reports of BelSU. Series: Medicine. Pharmacy. 2009;12(67) (In Russ).
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Российский кардиологический журнал. 2012;(4s1):4–32. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in prevention and management of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. Russian journal of cardiology. 2012;(4s1):4–32 (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2012-4s1-4-32
5. *Жмеренецкий К.В., Ловрикова М.А.* Атеросклероз: Современные представления, принципы диагностики, подходы к лечению дислипидемий. Здравоохранение Дальнего Востока. 2015;2(64):90–97. *Zhmerenetsky KV, Lovrikova MA.* Atherosclerosis: Modern concepts, principles of diagnosis, approaches to the treatment of dyslipidemia. *Healthcare in the Far East.* 2015;2(64):90–97 (In Russ).
6. *Orekhov AN, Ivanova EA.* Introduction of the special issue Atherosclerosis and Related. Diseases. *Vessel Plus* 2017;1:163–5. DOI:10.20517/2574-1209.2017.33.
7. *Grechko AV, Sobenin IA.* Potential use of buccal epithelium for genetic diagnosis of atherosclerosis using mtDNA mutations. *Vessel Plus* 2017;1:145–50. DOI: 10.20517/2574-1209.2016.04.
8. *Koch M, Zerneck A.* The hemostatic system as a regulator of inflammation in atherosclerosis. *IUBMB Life.* 2014;66:735–44. DOI: 10.1002/iub.1333.
9. *Nikifirov NG, Zakiev ER, Elizova NV, Sukhorukov VN, Orekhov AN.* Multiple-modified low-density lipoprotein as atherogenic factor of patients' blood: Development of therapeutic approaches to reduce blood atherogenicity (Review). *Current Pharmaceutical Design.* 2017;23(6):932–6. DOI: 10.2174/1381612823666170124112918.
10. *Alipov VI, Sukhorukov VN, Karagodin VP, Grechko AV, Orekhov AN.* Chemical composition of circulating native and desialylated low density lipoprotein: what is the difference? *Vessel Plus.* 2017;1:107–15. DOI: 10.20517/2574-1209.2017.20.
11. *Pirillo A, Norata GD, Catapano AL.* LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:152786. DOI: 10.1155/2013/152786.
12. *Tabas I, Lichtman AH.* Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity.* 2017;47:621–34. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.09.008.
13. *Taleb S.* Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(12):708–15. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.04.002.
14. *Zakynthinos E, Pappa NJ.* Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Cardiol.* 2009;53(3):317–33. DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.12.007.
15. *Chistiakov DA, Melnichenko AA, Grechko AV, Myasoedova VA, Orekhov AN.* Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol.* 2018;104(2):114–24. DOI: 10.1016/j.yexmp.2018.01.008.
16. *Gowdar S, Syal S, Chhabra L.* Probable protective role of diabetes mellitus in takotsubo cardiomyopathy: a review. *Vessel Plus.* 2017;1:129–36. DOI: 10.20517/2574-1209.2017.12.
17. *Li B, Li W, Li X, Zhou H.* Inflammation: A Novel Therapeutic Target/Direction in Atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2017;23(8):1216–27. DOI:10.2174/1381612822666161230142931.
18. *Chistiakov DA, Grechko AV, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Orekhov AN.* The role of monocytosis and neutrophilia in atherosclerosis. *J Cell Mol Med.* 2018;22(3):1366–82. DOI:10.1111/jcmm.13462.
19. *Koenig W.* Inflammation and coronary heart disease: an overview. *Cardiol Rev.* 2001;9(1):31–5. DOI: 10.1097/00045415-200101000-00007.
20. *Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J.* Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International Journal of Cardiology.* 2010;141:214–21. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.09.548.
21. *Urschel K, Cicha I.* TNF α in the cardiology system: From physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research.* 2015;7:9–25. DOI:10.2147/IJICMR.S64894.
22. *Ефремова М.В., Чкалова О.В., Бошман Т.К.* Анализ российского рынка фитнес-услуг. Экономический анализ: теория и практика. 2015;21(420):25–37. *Efremova MV, Chkalova OV, Bosman TK.* Analysis of the Russian market of fitness services. Economic analysis: theory and practice. 2015;21(420):25–37 (In Russ.).
23. *Spain DM, Bradess VA.* Occupational physical activity and the degree of coronary atherosclerosis in “normal” men. A post-mortem study. *Circulation.* 1960;22:239–42. DOI:10.1161/01.cir.22.2.239.
24. *Aengevaeren VL, Mosterd A, Braber TL, Prakken NHJ, Doevendans PA, Grobbee DE et al.* Relationship Between Lifelong

- Exercise Volume and Coronary Atherosclerosis in Athletes. *Circulation*. 2017;136(2):138–48. DOI: 10.1161/circulationaha.117.027834.
25. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:135. DOI:10.3389/fcvm.2018.00135.
 26. Demirel A, Baykara M, Koca TT, Berk E, Gençay ÖA. Comparison of vascular arterial stiffness parameters of adolescent wrestlers with healthy subjects: Is heavy training harmful for wrestlers? *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2019;32(1):155–60. DOI: 10.3233/BMR-171083.
 27. Lee EC, Fragala MS, Kavouras SA, Queen RM, Pryor JL, Casa DJ. Biomarkers in Sports and Exercise: Tracking Health, Performance, and Recovery in Athletes. *J Strength Cond Res*. 2017;31(10):2920–37. DOI:10.1519/JSC.0000000000002122.
 28. Pinto AP, da Rocha AL, Kohama EB, Gaspar R, Simabuco F, Frantz F et al. Exhaustive acute exercise-induced ER stress is attenuated in IL-6 knockout mice. *J. Endocrinol*. 2019;240(2):181–93. DOI: 10.1530/JOE-18-0404.
 29. da Rocha AL, Pinto AP, Kohama EB, Pauli JR, de Moura LP, Cintra DE et al. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. *Cytokine*. 2019;119:57–61. DOI:10.1016/j.cyt.2019.02.016.
 30. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. *Physiol Rev*. 2017;97(2):495–528. DOI:10.1152/physrev.00014.2016.
 31. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;64(4):7–11.
Popova AA, Berezikova EN, Mayanskaya SD. Mechanism of endothelial dysfunction development. *Siberian medical review*. 2010;64(4):7–11 (In Russ.).
 32. Дорофиевко Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;68:107–116.
Dorofienko NN. The role of vascular endothelium in the organism and the universal mechanisms of changing its activity (review). *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2018;68:107–116 (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210.
 33. Borges GF, Rama L, Pedreiro S, Alves F, Santos A, Massart A et al. Differences in plasma cytokine levels between elite kayakers and nonathletes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:370354. DOI:10.1155/2013/370354.
 34. Zembron-Lacny A, Tylutka A, Zeromska A, Kasperska A, Wolny-Rokicka E. Does High Volume of Exercise Training Increase Aseptic Vascular Inflammation in Male Athletes? *Am J Mens Health*. 2019;13(3):1557988319858838. DOI:10.1177/1557988319858838.
 35. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1591–619. DOI:10.1111/bph.13517.
 36. 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 ZV, Vasilenko VS, Karpovskaya EB. Role of endothelium damage factors in the pathogenesis of cardiomyopathy surge in athletes sports. *Pediatrician*. 2018;9(6):57–62 (In Russ.). DOI: 10.17816/PED9657-62.
 37. Оттева Э.Н., Клинова Е.В., Гарбузова О.Г., Исакова В.Н., Бандурко Е.В. Артериальная ригидность — маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2012;90(1):4–12.
Otteva EN, Klinkova EV, Garbuzova OG, Isakova VN, Bandurko EV. Arterial stiffness is a marker for the development of cardiovascular disease. *Clinical medicine*. 2012;90(1):4–12 (In Russ.).
 38. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascular Pharmacology*. 2016;77:1–7. DOI:10.1016/j.vph.2015.11.083.
 39. Fatouros IG, Jamurtas AZ. Insights into the molecular etiology of exercise-induced inflammation: opportunities for optimizing performance. *J Inflamm Res*. 2016;9:175–86. DOI:10.2147/JIR.S114635.
 40. Breitbach S, Tug S, Simon P. Circulating Cell-Free DNA. *Sports Medicine*. 2012;42(7):565–86. DOI:10.2165/11631380-000000000-00000.
 41. 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):1156–63. DOI:10.5114/aoms.2015.56341.
 42. Vittori LN, Tarozzi A, Latessa PM. Circulating Cell-Free DNA in Physical Activities. *Methods in Molecular Biology*. 2019;1909:183–97. DOI:10.1007/978-1-4939-8973-7_14.
 43. Amsterdam EA. Sudden Death during Exercise. *Cardiology*. 1990;77(5):411–7. DOI:10.1159/000174630.
 44. Suárez-Mier MP, Aguilera B, Mosquera RM, Sánchez-de-León MS. Pathology of sudden death during recreational sports in Spain. *Forensic Sci Int*. 2013;226(1–3):188–96. DOI:10.1016/j.forsciint.2013.01.016.
 45. 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):649–56. DOI:10.1177/2047487315594087.

Информация об авторах

Александр Михайлович Маркин – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микробиологии НИИ морфологии человека.

Юлия Владимировна Маркина – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микробиологии НИИ морфологии человека.

Василий Николаевич Сухоруков – младший научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии НИИ морфологии человека; научный сотрудник лаборатории медицинской генетики НМИЦ кардиологии; младший научный сотрудник НИИ общей патологии и патофизиологии.

Антон Михайлович Хайлов – младший научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии НИИ морфологии человека.

Александр Николаевич Орехов – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии НИИ морфологии человека; директор института исследований атеросклероза, Сколковский инновационный центр; заведующий лабораторией ангиопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии.

Author information

Alexander M. Markin – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology.

<https://orcid.org/0000-0002-6649-7924>

Yulia V. Markina – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology.

<https://orcid.org/0000-0002-3781-6340>

Vasily N. Sukhorukov – Junior Researcher, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology; Junior Researcher, Laboratory of Angiopathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology; Researcher, Laboratory of Medical Genetics, National Medical Research Center of Cardiology.

<https://orcid.org/0000-0002-0312-3773>

Anton M. Khaylov – Junior Researcher, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology.

<https://orcid.org/0000-0001-5465-2563>

Alexander N. Orekhov – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Senior Researcher, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology; Director of the Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center; Head of the Laboratory of Angiopathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology.

<https://orcid.org/0000-0002-6495-1628>