

II. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ И СПОРТИВНОГО РЕЗЕРВА

РЕДОКС-СТРЕСС И РЕГУЛЯЦИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ (МЕХАНИЗМЫ, ГИПОТЕЗА «РЕДОКС-СТРЕССА», МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ)

А.Г. Давыдовский, канд. биол. наук

*В работе обоснована гипотеза окислительно-восстановительного стресса (редокс-стресса) как функционально-метаболического состояния, играющего важную роль в регуляции физической работоспособности. Предложена математическая модель различных состояний физической работоспособности спортсмена. Проанализирована возможность оценки и мониторинга физической работоспособности высококвалифицированных спортсменов на основе лабораторной оценки физико-химических характеристик эритроцитов с помощью комплекса тест-систем *in vitro*.*

Введение. Одной из актуальных задач медико-биологического обеспечения спорта высших достижений является разработка критериев и способов мониторинга надежности физической работоспособности высококвалифицированных спортсменов. В связи с этим целью работы является обоснование гипотезы окислительно-восстановительного стресса как функционально-метаболического состояния, принципиально важного для регуляции физической работоспособности, а также изучение возможности оценки надежности физической работоспособности на основе оценки физико-химических свойств эритроцитов.

Следует отметить, что данная работа во многом является дискуссионной и ни в коей мере не претендует на исчерпывающее рассмотрение столь сложной проблемы как оценка и прогнозирование физической работоспособности высококвалифицированных спортсменов на основе комплексной лабораторной оценки физико-химических характеристик эритроцитарной системы.

Гипотеза окислительно-восстановительного стресса (редокс-стресса) как функционально-метаболического состояния. Циклические и статические физические упражнения в аэробных и анаэробных условиях приводят к значительным изменениям функционирования физико-химической системы «перекисное окисление липидов – антиокислительная активность» (ФХС ПОЛ-АОА), сопровождаются интенсивным накоплением продуктов свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ) на фоне прогрессирующего сокращения резервов эндогенных антиоксидантов (АО), включая аскорбат, альфа-токоферол, ретинол, снижения соотношение «восстановлен-

ный глутатион/окисленный глутатион» (GSH/GSSG), общие сульфгидрильные группы (SH-группы) и угнетения активности глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). При этом явный дисбаланс между про- и антиоксидантными факторами в значительной степени обуславливает нарушения функционирования мембранозависимых молекулярных механизмов ионного транспорта, процессов энергетического обмена, анаболизма и катаболизма, рецепции регуляторных биомолекул и внутриклеточной сигнальной трансдукции обусловленных ими регуляторных сигналов. В последнее десятилетие интенсивную физическую активность принято рассматривать как важный «метаболический стрессор», способствующий развитию такого функционально-метаболического состояния, как «окислительный стресс» [1–3].

Следует отметить, что значительную роль в регуляции процессов анаболизма и катаболизма, поддержании химического, антигенного и информационного гомеостаза организма играют эритроциты. При интенсивных физических нагрузках маркеры окислительного стресса накапливаются в эритроцитах [2, 3]. В настоящее время этим термином обозначается определенный функционально-метаболический феномен, развивающийся, как правило, на клеточном уровне [4]. Биомаркерами «окислительного стресса» являются изопростаны (возрастание уровня в моче более чем в 3 раза), на 56 % и более возрастание уровня альдегидных продуктов ПОЛ, увеличение карбонильных групп на 73 % и более, повышение активности каталазы на 96 % и более, снижение активности глутатионпероксидазы на 25 % и более на фоне снижения содержания восстановленного глутатиона (31 % от нормы), снижение уровня коэффициента GSH/GSSG (56 % от нормы) при значительном снижении общей антиоксидантной активности (АОА). Уровень изопростанов коррелирует с величиной изменения индекса GSH/GSSG ($r=0,764-0,911$). Маркеры окислительного стресса изменяются пропорционально интенсивности физических нагрузок [2]. Важнейшее значение для обеспечения физической работоспособности имеет поддержание баланса прооксидантных и антиоксидантных процессов в эритроцитах и кислотно-щелочного состояния (КЩС) в крови [3]. Но при интенсивных физических нагрузках, помимо «окислительного стресса», происходят изменения показателей КЩС крови, включая нарушения pH, парциальное давление кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), содержание калия (K^+) и кальция (Ca^{2+}), а также уровень гематокрита (Hct), содержание общего (T-Hb), оксигенированного (O_2 -Hb) и восстановленного (Red-Hb) гемоглобина). Нарушение КЩС сопряжено с нарушениями деятельности карбонатно-бикарбонатной, фосфатной, аммиачно-аммонийной, белковой и гемоглобиновой буферных систем организма [5, 6].

Нарушение КЩС со смещением pH как в кислую, так и в щелочную сторону происходит при сбое гомеостатических механизмов. При этом смещение КЩС внутренней среды организма в кислую сторону вызывает нарушение снабжения тканей и внутренних органов кислородом с накоплением избыточного положительного электрического заряда тела. Положительный заряд тела свидетельствует о наличии в нем избытка положительных ионов металла, в том числе

тяжелых. Длительное отклонение КЩС в кислую сторону приводит к развитию полипов кишечника и других отделов желудочно-кишечного тракта, гинекологических заболеваний, простатита, онкологических заболеваний внутренних органов. Кроме физических нагрузок, причиной «закисления» организма могут быть неправильное питание, нарушение электрического контакта тела с внешней ионизированной средой. Длительное отклонение КЩС организма в щелочную сторону сопровождается общим отрицательным электрическим зарядом тела, что при соответствующих условиях внешней среды обуславливает развитие инфекционных болезней, злокачественных заболеваний крови (например, лейкозов), иммунодефицитных состояний, психических расстройств, обострения сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. Устранение щелочной реакции внутренней среды является естественным методом профилактики и лечения этих заболеваний [5, 6]. Под влиянием факторов «окислительного стресса» и вследствие нарушений КЩС неизбежно нарушаются вязкостно-эластические свойства эритроцитов, включая их деформируемость (степень упаковки эритроцитов), агрегационную активность (степень, скорость и время агрегации), осмотическую резистентность эритроцитов. Это отражается на газотранспортной функции крови, которая важна для надежного обеспечения высокой физической работоспособности.

Таким образом, представляется достаточно обоснованной и актуальной ***гипотеза окислительно-восстановительного стресса (редокс-стресса) как функционально-метаболического состояния, развивающегося при интенсивных физических нагрузках и регулирующего физическую работоспособность.***

Одним из важнейших аспектов редокс-стресса является функционально-метаболическое состояние «окислительного стресса» вследствие дисбаланса про- и антиокислительных процессов при нарушениях ФХС «ПОЛ-АОА» на мембранно-клеточном уровне. Другим важным аспектом «редокс-стресса» является нарушение КЩС в крови и других тканях с закислением/защелачиванием внутренней среды организма. Как отдельное функционально-метаболическое состояние, редокс-стресс не ограничивается изменениями внутриклеточных или мембранных механизмов, факторов и событий. При «окислительном стрессе» развиваются изменения на молекулярно-клеточном уровне, тогда как редокс-стресс как функционально-метаболическое состояние охватывает события, явления и процессы в тканях, органах, функциональных системах организма и его внутренней среде в целом. Как окислительный стресс, так и нарушения КЩС тесно взаимосвязаны и разворачиваются во времени в определенной последовательности. Например, нарушения КЩС вызывают изменения ФХС «ПОЛ-АОА» и дисбаланс про- и антиокислительных процессов. Повышение рН в клетках и тканях стимулирует проокислительную активность, а снижение – антиокислительную.

Кроме того, нарушения баланса про- и антиоксидантных процессов, сдвиги параметров КЩС в эритроцитах при интенсивных физических нагрузках неизбежно способствуют развитию функционально-метаболического состояния редокс-стресса эритроцита как сложной клеточной биосистемы, обеспечивающей газотранспортную функцию крови и газообмен в тканях. При редокс-стрессе значительные изменения претерпевают эритроцитарные мембраны. В частно-

сти, ухудшается их микровязкость при возрастании ригидности и угнетении газотранспортной функции эритроцита.

Следует отметить, что в дальнейшем для характеристики и анализа феномена редокс-стресса как функционально-метаболического состояния, реализуемого на уровне функциональных систем и целостного организма, может быть использован понятийный аппарат учения об общем адаптационном синдроме и стрессе, разработанного Г. Селье [5]. Разумеется, столь многогранный функционально-метаболический феномен требует всестороннего и глубокого исследования. Тем не менее уже теперь ясно, что развитие редокс-стресса влияет на физическую работоспособность при интенсивных физических нагрузках. В наибольшей степени это влияние может прослеживаться при нагрузках в условиях, неблагоприятных для организма, например, при гипоксии.

Эритроциты участвуют в системной регуляции физиологических процессов, поддержании редокс-статуса и КЩС во внутренней среде организма [4, 5]. В этой связи целесообразно допустить, что предупреждение развития редокс-стресса на уровне эритроцита может способствовать предотвращению окислительных и других редокс-зависимых повреждений в крови и тканях, значительно уменьшая степень физического утомления и повышая физическую работоспособность. Накопление в крови факторов свободнорадикальной природы, продуктов ПОЛ и ОМБ, катехоламинов и их метаболитов, других биологически активных веществ при интенсивной физической работе сопровождается изменениями физико-химических и функциональных свойств эритроцитов и, как следствие, будет неизбежно приводить к снижению физической работоспособности.

Роль «эффекта эритроцитарного свидетеля» в регуляции физической работоспособности. Развитие редокс-стресса при интенсивной работе тесно связано с феноменом «эффекта эритроцитарного свидетеля», который является одной из причин снижения физической работоспособности. На рисунке 1 представлены важнейшие молекулярно-клеточные, тканевые и системные факторы и события, участвующие в формировании «эффекта эритроцитарного свидетеля» и оказывающие влияние на физическую работоспособность. Эритроцит испытывает модифицирующие влияния АФА и АФК, продуктов ПОЛ (альдегиды, кетоны, кетодиены) и ОМБ (карбонильные группы), лактата и других факторов метаболического ацидоза при интенсивной работе, тем более – в анаэробных условиях. Вследствие такой модификации эритроциты начинают выделять во внеэритроцитарную среду радикальные, ионные и молекулярные факторы, обладающие сигнальными и регуляторными свойствами, включая продукты энергетического обмена (лактат, никотинамида адениндинуклеотид (НАД⁺) фосфат (НАДФ⁺), макроэргические соединения – аденозинди- и трифосфат (АДФ и АТФ), дериваты гемоглобина – Оху-Нб, (СО-Нб, Met-Нб, R-Нб, а также форм гемоглобина с различной степенью окисления иона железа (Нб-Fe(II) и Нб-(III)). Подобная секреция – один из способов защиты клетки от избытка эндогенно образующихся цитотоксических веществ, от которых эритроцит избавляется при помощи регулярного (автоколебательного) процесса формирования и открытия пор

на цитоплазматических мембранах эритроцита. Происходит нормализация концентрационных уровней АФК и АФА, продуктов ПОЛ и ОМБ, НАД⁺ и НАДФ⁺, АДФ и АТФ, общего гемоглобина (Т-Нб) и его дериватов (Оху-Нб, СО-Нб, Met-Нб, R-Нб), а также гемоглобина с различной степенью окисления иона железа (Нб-Fe(II) и Нб-(III)). При этом в эритроцитарной мембране могут формироваться поры определенного диаметра в зависимости от глубины редокс-зависимой модификации эритроцита. Благодаря порам и молекулярным транспортерам в мембранах выравниваются концентрации низкомолекулярных соединений вовне и внутри эритроцита. При этом подвергшийся редокс-зависимой модификации и обладающий «эффектом эритроцитарного свидетеля» эритроцит секретирует вовне биоактивные соединения, участвуя в формировании функциональных систем организма, обеспечивающих надежность физической работоспособности при интенсивных нагрузках.

Вероятно, «эффект эритроцитарного свидетеля» является одним из сравнительно универсальных механизмов развития периферического утомления. Но он же может быть использован как основа фармакологических и физико-химических недопинговых технологий повышения физической работоспособности. Именно этот аспект «эффекта эритроцитарного свидетеля» представляет собой многообещающее направление научных исследований и практических разработок в области медико-биологического обеспечения спорта высших достижений.

Надежность как свойство организма. Надежность организма – это его способность сохранять определенное качество функционирования при определенном диапазоне условий жизнедеятельности. Надежность организма спортсмена характеризуется оптимальным запасом функциональных возможностей, обеспечивающих поддержание высокой физической работоспособности при интенсивных физических нагрузках [7, 8]. По мере нарастания интенсивности физических нагрузок и продолжительности спортивной деятельности параметры важнейших физиологических функций, метаболических процессов и функциональных систем достигают некоторых предельных значений, в результате чего спортсмен может утратить специальную (профессиональную) работоспособность, особенно на фоне физического утомления. В спортивной деятельности могут развиваться три различных варианта отказа: *временный, устойчивый и окончательный.*

Временные отказы – отказы, причина которых является самоустраняющейся или может быть устранена отдыхом и восстановлением работоспособности. **Устойчивые отказы** – это временные отказы функциональных систем, обеспечивающих физическую работоспособность, устранение которых требует специальных медицинских, психологических и психолого-педагогических мероприятий, особых средств, методов и продолжительного времени. **Окончательные отказы** – это отказы необратимые или устранимые только заменой спортсмена. Их причиной может быть старение, болезнь, тяжелая травма, увечье спортсмена, изменение мировоззрения и системы этических ценностей. В соответствии с этими тремя типами отказов можно выделить соответствующие им составляющие надежности – *выносливость, долговечность, восстанавливаемость и реабилитируемость.*

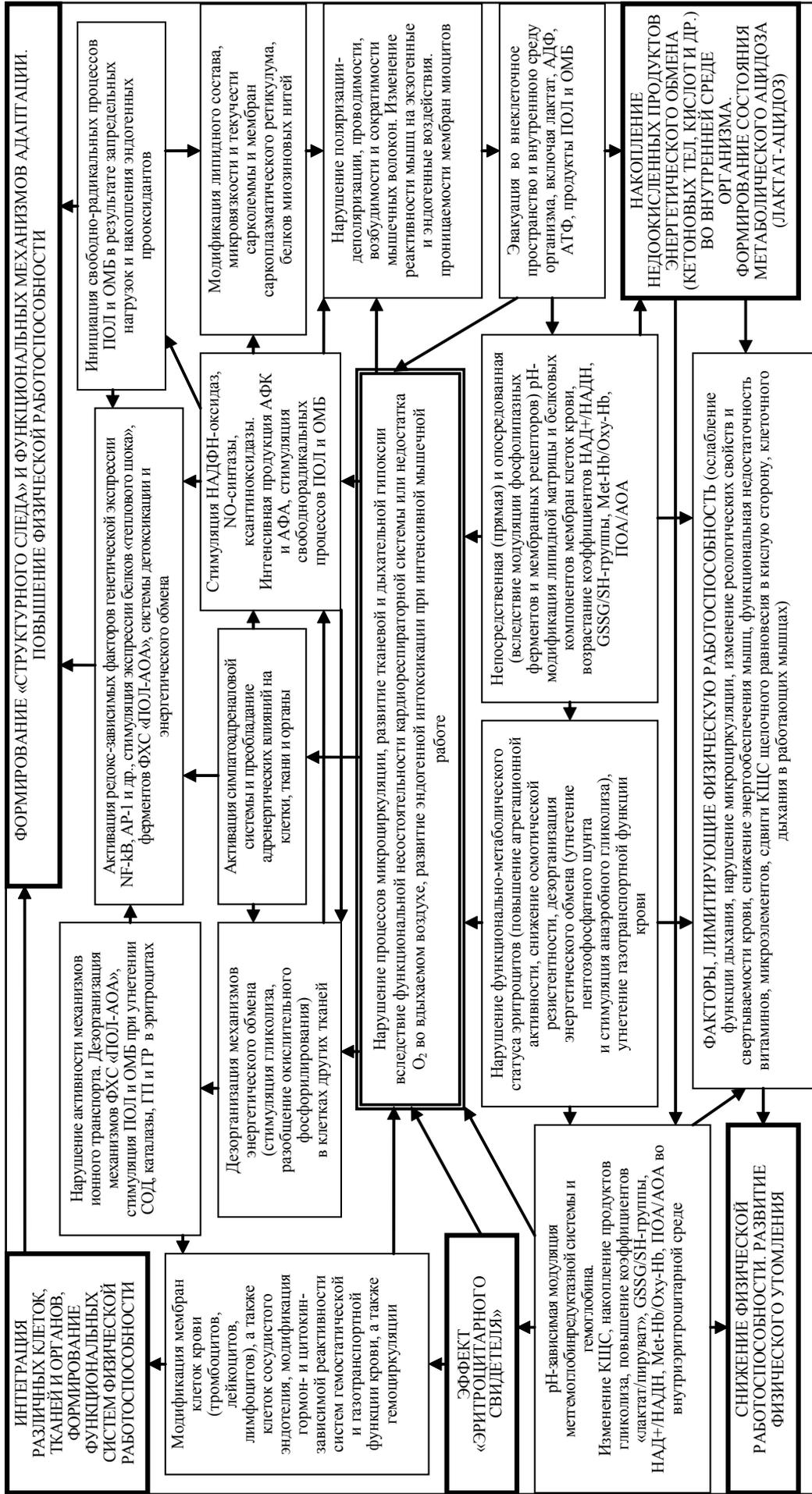


Рисунок 1 – Функциональная роль «эффекта эритроцитарного свидетеля» в системе молекулярно-клеточных, тканевых и системных факторов и событий, участвующих в лимитировании физической работоспособности и развитии физического утомления

Выносливость – свойство спортсмена сохранять работоспособность в течение некоторого интервала времени до момента наступления устойчивого отказа. **Долговечность** – свойство спортсмена сохранять специальную работоспособность в течение некоторого интервала времени до момента наступления окончательного отказа. **Восстанавливаемость** – свойство спортсмена, выражающееся в способности к восстановлению работоспособности и сохранению выносливости. **Реабилитируемость** – свойство спортсмена, направленное на восстановление нарушений спортивной работоспособности и функционального состояния организма.

Математическая модель различных состояний надежности физической работоспособности спортсмена. На рисунке 2 граф-схема различных возможных (вероятных) состояний надежности физической работоспособности спортсмена. Анализ граф-схемы позволяет предложить математическую модель, основанную на системе дифференциальных уравнений (1) – (7), характеризующих одно из состояний физической работоспособности. Так, состояние потенциальной спортивной надежности (P_1) зависит от реабилитации (восстановления) метаболических, физико-химических и биохимических свойств эритроцитов (P_7) – (1):

$$dP_1/dt = -\mu_1 P_1 + \mu_9 P_7. \quad (1)$$

Общая спортивная профессиональная надежность (P_2) зависит от потенциальной профессиональной надежности (P_1) и восстановления физической работоспособности (P_6) – (2):

$$dP_2/dt = \mu_1 P_1 - (\mu_2 + \mu_6) P_2. \quad (2)$$

Состояние ошибочных действий характеризуется «временными отказами» физической работоспособности (P_3) и предопределено общей спортивной профессиональной надежностью (P_2):

$$dP_3/dt = \mu_2 P_2 - (\mu_3 + \mu_5) P_3. \quad (3)$$

Вероятность развития состояний «устойчивых отказов» ($P(t)_4$) описывается уравнением (4):

$$dP_4/dt = \mu_3 P_3 - (\mu_4 + \mu_8) P_4. \quad (4)$$

Вероятность состояния «окончательного отказа» со снижением физической работоспособности и невозможностью совершать физическую работу ($P(t)_5$) характеризуется уравнением (5):

$$dP_5/dt = \mu_4 P_4. \quad (5)$$

Способность организма восстанавливать физическую работоспособность (P_6) предопределяет общую спортивную профессиональную надежность ($P(t)_2$), состояние ошибочных действий с «временными отказами» физической работоспособности ($P(t)_3$) и «устойчивых отказов» физической работоспособности ($P(t)_4$):

$$dP/dt = \mu_6 P(t)_2 + \mu_8 P(t)_3 + \mu_8 P(t)_4. \quad (6)$$

Реабилитация метаболических, физико-химических, биохимических и биофизических свойств клеток крови, участвующих в обеспечении и поддержании высокой физической работоспособности (P_7):

$$dP_7/dt = \mu_7 P(t)_6 - \mu_9 P_7. \quad (7)$$



Рисунок 2 – Граф-схема различных возможных (вероятных) состояний надежности физической работоспособности

Из уравнений (1) – (7) следует, что вероятность состояния высокой потенциальной спортивной надежности P_1 пропорциональна вероятности реабилитации нарушений метаболических, физико-химических, биохимических и биофизических свойств клеток крови P_7 , участвующих в обеспечении и поддержании высокой физической работоспособности:

$$P_1 = k_1 P_7, \quad (8)$$

Вероятность состояния текущей (рабочей) спортивной надежности P_2 пропорциональна вероятности потенциальной спортивной надежности P_1 :

$$P_2 = k_2 P_1, \quad (9)$$

и, кроме того, пропорциональна вероятности развития состояния ошибочных действий вследствие развития состояния «временных отказов» физической работоспособности P_3 :

$$P_2 = k_3 P_3, \quad (10)$$

которая, в свою очередь, пропорциональна вероятности развития состояния устойчивых отказов P_4 :

$$P_3 = k_4 P_4. \quad (11)$$

Из уравнения (11) следует, что состояние устойчивых отказов P_4 предопределяет вероятность состояния «окончательного отказа» P_5 . Вместе с тем восстановление общей работоспособности P_6 зависит от восстановления редокс-зависимых функционально-метаболических нарушений на уровне эритроцитарной системы крови P_7 :

$$P_6 = k_5 P_7. \quad (12)$$

Итак, восстановление редокс-зависимых метаболических нарушений в эритроцитах позволит повысить общую физическую работоспособность.

Заключение. Возможность оценки надежности физической работоспособности. Индивидуальная надежность физической работоспособности спортсмена при редокс-стрессе может быть оценена с использованием эритроцитов и плазмы, выделенных из собственной крови спортсмена в условиях тест-систем на основе «окислительного стресса», «индуцированной метгемоглобинемии» и «метаболического ацидоза» *in vitro*. Наиболее интересными при этом являются физико-химические параметры, характеризующие редокс-зависимые состояния эритроцитов, такие как: 1) резерв липидов для перекисного окисления (РЛПО); характеризующий общую АОА; 2) общая проокислительная активность (ПОА); 3) коэффициент проокислительно-антиокислительного баланса (Кпаб); 4) рН; 5) pO_2 ; 6) pCO_2 ; 7) Т-Нб; 8) Оху-Нб; 9) СО-Нб; 10) Met-Нб; 11) R-Нб. Влияния изменений этих параметров на физическую работоспособность представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры функционально-метаболического статуса эритроцита, участвующие в регуляции физической работоспособности

Характер влияния изменения на физическую работоспособность	Параметры (№ п/п)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	РЛПО	ПОА	Кпаб	рН	pO_2	pCO_2	Т-Нб	Оху-Нб	СО-Нб	Met-Нб	R-Нб
Повышение	↑↑	↓	↓	$6,8 < pH < 7,45$	↑	↓	↑	↑	↓	↓	↑
Снижение	↓	↑↑	↑↑	$pH < 6,8$ $pH > 7,45$	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↓
Примечания ↑↑ – повышение; ↓↓ – понижение.											

В случае, когда в нескольких тест-системах (Т) с использованием моделей «окислительного стресса», «индуцированной метгемоглобинемии» и «метаболического ацидоза» *in vitro* в течение заданного периода времени показано изменение некоторого параметра (ΔF_i) из числа исследованных (N) по отношению к исходному (контрольному) уровню, целесообразен весовой анализ результатов

измерений. Для оценки изменений параметра (F_i) можно ввести удельновесовой критерий (w_{Fi}):

$$w_{Fi} = \Delta F_i / (\Delta F_1 + \Delta F_2 + \dots + \Delta F_N). \quad (13)$$

Надежность, характеризующая общую устойчивость эритроцитарной системы к метаболическим повреждениям (P_1):

$$P_1 = (NT - \eta) / NT < 1, \quad (14)$$

где η – сумма удельно-весовых значений для изменений параметров, свидетельствующих о снижении физической работоспособности (решение принимается на основе экспертных оценок параметра и его изменений) и изученных во всех использованных тест-системах (T).

Для жизнеспособности биосистемы важна ее способность самовосстанавливаться после повреждений. Поэтому необходимо охарактеризовать вероятность P_2 как реабилитационный потенциал эритроцитарной системы:

$$P_2 = (NT - \mu) / NT < 1, \quad (15)$$

где μ – сумма удельновесовых значений скоростей изменений функционально-метаболического статуса эритроцитов, изученных в батарее тестов T , при применении плазмы аутокрови, содержащей эндогенные АО, либо экзогенных АО. Тогда общий показатель надежности физической работоспособности R (от англ. *reliability*) может быть найден как произведение двух вероятностей:

$$R = P_1 \times P_2. \quad (16)$$

По итогам анализа математической модели (уравнения (1) – (12) и критерии (13) – (16)) предложен метод мониторинга надежности физической работоспособности с помощью комплекса тест-систем *in vitro*. Данный метод может быть чрезвычайно полезен при его внедрении в практику спорта высших достижений.

1. Steinberg, J.G. Reliability of different blood indices to explore the oxidative stress in response to maximal cycling and static exercises / J.G. Steinberg, S. Delliaux, Y. Jammes // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. – 2006. – Vol. 26, N 2. – P. 106–112.

2. Margonis, K. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis / K. Margonis [et al] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 43, № 6. – P. 901–910.

3. Radak, Z. Exercise, oxidative stress and hormesis / Z. Radak [et al] // *Ageing Res. Rev.* – 2008. – Vol. 7, № 1. – P. 34–42.

4. Xiao, G.Q. Effects of inhalation of oxygen on free radical metabolism and oxidative, antioxidative capabilities of the erythrocyte after intensive exercise / G.Q. Xiao, H.C. Li // *Res. Sports Med.* – 2006. – Vol. 14, № 2. – P. 107–115.

5. Физиология адаптационных процессов / под ред. О.Г. Газенко, Ф.З. Меерсона. – М.: Наука, 1986. – 635 с.

6. Зайчик, А.Ш. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения) / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб., 2007. – 768 с.

7. Смирнов, Ю.И. Надежность в спорте: исходные понятия и основные показатели / Ю.И. Смирнов, И.И. Зулаев // *Теория и практика физической культуры*. – 1996. – № 4. – С. 39–43.

8. Острейковский, В.А. Теория надежности / В.А. Острейковский. – М.: Высшая школа, 2003. – 463 с.