

УДК 612.111:612.41:796.012.1

*Гуніна Л.М., Шейко В.І., Головащенко Р.В., Сладкевич В.К., Серветник А.В.***ДЕЯКІ АСПЕКТИ МЕХАНІЗМІВ ВИНИКНЕННЯ ТА КОРЕКЦІЇ
ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АНЕМІЇ СПОРТСМЕНІВ**

У статті обґрунтовано доцільність комплексного дослідження параметрів гематологічного гомеостазу для визначення функціональної анемії у спортсменів. Освітлено новий механізм формування анемії у спортсменів через порушення структурно-функціонального стану мембрани еритроцитів. Показано ефективність застосування антиоксидантів, детоксикантів, мембраностабілізаторів для її корекції.

Ключові слова: *спортивна анемія, фізична працездатність, структурно-функціональний стан мембран еритроцитів.*

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. На жаль, на сьогоднішній день, за даними лабораторної діагностики, близько 12-15% українських спортсменів мають явні або приховані явища анемії [1]. Тому дослідники та спортивні лікарі не мають права не звертати уваги на цей факт, оскільки саме доставка кисню до працюючих м'язів спортсмена є одним з найважливіших чинників, що обмежують фізичну працездатність і витривалість [2, 3]. Оскільки іншого транспортного шляху, крім використання як переносника кисню молекули гемоглобіну, в організмі не існує, зниження вмісту цього білка у спортсменів є дуже важливим чинником, що впливає на погіршення показників фізичної працездатності [4].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У сучасній гематології функціональна анемія у спортсменів може бути виділена окремим рядком. Механізми її виникнення досить багатогранні, і деякі з них недостатньо вивчені. У спортсменів, звичайно, за відсутності патології системи кровотворення та нирок, де синтезується еритропоетин [5], рівень зниження гемоглобіну не дуже значний, але й 10-15 г·л⁻¹ відіграють істотну роль в адекватному постачанні працюючих м'язів спортсмена киснем.

Щоб раціонально використовувати дозволені засоби і методи корекції анемії в спортсменів, варто представляти механізми її виникнення. По-перше, на вміст гемоглобіну впливають ті фактори, що обумовлені суто специфікою тренувального процесу спортсменів [6]. Значні силові навантаження на організм можуть приводити до травмування еритроцитів, їхнього гемолізу, гемоглобінурії і/або виникнення метаболічних змін, що викликають збільшення об'єму плазми і розвиток дилуційної анемії, тобто в надмірно великому об'ємі плазми навіть нормальна кількість еритроцитів є недостатньою для адекватного насичення киснем працюючих м'язів спортсмена [7].

Наприклад, в осіб, що активно займаються силовими видами спорту, часто виявляють помірну анемію, яка виникає внаслідок багатьох причин – гемолізу еритроцитів, незначних крововтрат і диспропорції між обсягом плазми та масою еритроцитів. У стаєрів й атлетів, що спеціалізуються в спортивній ходьбі, може розвиватися деструкція еритроцитів унаслідок їхнього механічного травмування і гемолізу з виникненням так званої маршової анемії; тобто, маршова анемія виникає при силовому контакті тіла з твердою поверхнею [6, 8].

Патогенез маршової анемії є комплексним і включає кілька ланок. По-перше, гемоглобінурія може розвинути внаслідок травми, отриманої циркулюючими еритроцитами в судинному руслі в бігунів на довгі дистанції або в судинному руслі рук у борців, коли період важкого фізичного навантаження складає 20-30 хв. Крім того, для розвитку анемії має значення незвичайне розташування, звивистість мікросудин, близькість капілярної мережі до поверхні стопи і кисті. Шлунково-кишкові кровотечі в бігунів на довгі дистанції з'являються приблизно в 20% випадків, однак вони не часто викликають анемізацію. Зниження концентрації сироваткового феритину спостерігається в більшості атлетів при інтенсивних тренуваннях, переважно в зв'язку з втратою заліза при підвищеному потовиділенні [9].

Інтенсивні тривалі фізичні навантаження призводять до підвищення маси еритроцитів і об'єму плазми, але з перевагою підвищення останнього, тобто як компонент маршової анемії присутня відносна дилуційна анемія. Підвищене споживання кисню м'язами при інтенсивному фізичному навантаженні веде до збільшення продукції 2,3-порфобилиногена еритроцитами зі зрушенням кривої кисневої дисоціації вправо, підвищуючи засвоєння кисню тканинами [10] і знижуючи вироблення еритропоетину в перитубулярних фібробластах нирок шляхом зміни чутливості до гіпоксії [11]. Клінічними симптомами маршової анемії є поява темної сечі, іноді нудота, невизначені болі в животі, спині, ногах [6].

Специфічного лікування маршової анемії немає. Епізоди виділення гемоглобіну із сечею можуть бути відвернені використанням взуття з більш стійкими прокладками і менш травматичного стилю бігу.

Недарма сучасне вдосконалене спортивне взуття відноситься до групи біомеханічних ергогенних засобів. Воно не тільки дає переваги спортсменові, але і захищає стопу від занадто твердого контакту з поверхнею (обмежує вплив ударних сил), перешкоджаючи травмуванню еритроцитів [12].

Що стосується дилуційної анемії, то вона виникає, як відзначалося вище, при перевазі об'єму плазми над масою циркулюючих еритроцитів. Тому при аналізі крові в спортсменів варто обов'язково слід проводити дослідження не тільки кількості еритроцитів та гемоглобіну, але й гематокриту. Профілактика і корекція цього виду анемії в спортсменів полягає в підтримці оптимального балансу рідини. Однак, надмірне зниження обсягу рідкої частини крові, наприклад, при прийомі заборонених сечогінних препаратів або нераціональній корекції водного балансу під час тренувальних занять та змагань, також має свій негативний бік. Збільшення кількості еритроцитів понад нормою приводить до значного росту гематокриту, тобто до переваги клітинної частини крові над плазмою із одночасним зростанням в'язкості крові, що сповільнює просування її по мікросудинах, і, відповідно, знижує постачання киснем працюючих м'язів спортсмена [13].

Самим різноманітним і багатокомпонентним, але й таким, що складно діагностується, є метаболічний механізм розвитку анемії в спортсменів. Різноспрямовані біохімічні зміни в організмі спортсменів, у першу чергу порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу і накопичення токсичних продуктів обміну, в остаточному підсумку приводять до порушення структурно-функціонального стану клітинних мембран [14], зокрема, еритроцитарних, що призводить до змін форми та розміру червоних клітин [15]. На теперішній час встановлено, що порушення структурно-функціонального стану мембран червоних клітин крові є асоційованими зі зниженням вмісту гемоглобіну в еритроцитах за будь-яких патологічних станів, зокрема, при фізичних навантаженнях [16].

Складний комплекс біохімічних взаємодій складових плазматичної мембрани, що змінюються під впливом інтенсивного фізичного навантаження, приводить до того, що в крові істотно збільшується кількість еритроцитів великого об'єму, концентрація гемоглобіну в яких нижчою за норму. Поява маленьких, зморщених еритроцитів теж приводить до зниження вмісту фізіологічно активного гемоглобіну в еритроциті, оскільки супроводжується деформацією його молекули і здатності зв'язувати кисень. В останні роки доведено, що порушення стану мембрани за окисного стресу будь-якого генезу, зокрема і при фізичних навантаженнях, неминуче спричиняє порушення четвертинної структури молекули гемоглобіну, і, послідовно, розвиток метаболічної анемії [16], що послідовно призведе до змін кисень-транспортної функції крові та зниження фізичної працездатності.

При цьому зміст гемоглобіну (Hb), той показник, на який традиційно орієнтуються тренери та спортивні лікарі, практично не змінюється. Але адже з процесами переносу кисню пов'язаний тільки той гемоглобін, що знаходиться в еритроцитах, і при цьому функціонально активний, зі збереженою молекулярною структурою. Крім цього, існує ще і пристінковий гемоглобін, кількість якого може коливатися від 7 до 13 % від загального та який у переносі кисню не бере участі [17]. Проте при стандартному визначенні кількості гемоглобіну в крові дослідники отримують нормальні значення цього показника.

У зв'язку з вищевикладеним **метою роботи** є обґрунтування необхідності оцінки результатів визначення показників гематологічного гомеостазу з урахуванням параметрів вмісту внутрішньоеритроцитарного гемоглобіну, об'єму еритроцитів та гемоглобіну та побудова на цієї основі схеми корекції структурно-функціонального стану мембран еритроцитів як однієї з основних ланок підтримці адекватного рівня гемоглобіну в спортсменів.

Методи та організація досліджень. Дослідження проведено у 36 бігунів на середні дистанції (чоловіки віком від 18 до 24 років), що знаходилися на загально-підготовчому етапі підготовчого періоду. Спортивну кваліфікацію "І розряд" мали 19 осіб, "КМСУ" – 17 осіб. Спортсменів за методом випадкової вибірки було розподілено на 3 репрезентативні за кількістю (по 12 осіб), віком та кваліфікацією групи, учасники яких на умовах підписання "Інформованої згоди" застосовували різні незаборонені фармакологічні засоби. Спортсмени І групи застосовували вітчизняний ентеросорбент ентеросгель (тривалість дослідження 7 днів), ІІ групи – вітчизняний препарат епадол, що вміщує поліненасичені омега3-жирні кислоти (тривалість дослідження – 20 днів), ІІІ групи – японський препарат цефарансин, що має виражені мембранопротекторні властивості (тривалість дослідження – 20 днів). Інших фармакологічних засобів спортсмени не застосовували. Різна тривалість дослідження у групах обумовлена наявністю в інструкції виробника ентеросгелю вказівок на неможливість застосування цього препарату терміном більше 10 днів. Дослідження проводили двічі: до початку та по закінченні застосування препаратів. Кров для дослідження у кількості 5 мл забирали з периферичної вени ранком натщесерце.

У спортсменів на автоматичному аналізаторі "ERMA-210" (Японія) визначали показники гематологічного гомеостазу – загальний гемоглобін (Hb), абсолютний (МСН) та відносний (МСНС) вміст внутрішньоеритроцитарного гемоглобіну, гематокрит. Досліджували показники структурно-функціонального стану мембран еритроцитів – вміст малонового діальдегіду та відновленого глутатіону, сорбційну здатність еритроцитів (СЗЕ) [17]. У сироватці крові визначали вміст таких токсичних

метаболітів як середньомолекулярні пептиди (СМП) [18]. Порівняльні дослідження цих показників проводили у 12 донорів (здорових нетренованих осіб) відповідного віку та статі. Оцінювали також такі загальноприйняті педагогічні показники фізичної працездатності та витривалості бігунів на середні дистанції як час подолання змагальних дистанцій 800 і 3000 м та індекс спеціальної витривалості. Отримані дані обробляли статистично із використанням t-критерію Стьюдента за допомогою ліцензійної комп'ютерної програми "GraphPadInStat" (США).

Результати та їх обговорення. Було показано, що визначення традиційного показника гемоглобіну не завжди виявляється інформативним. Набагато більш точним є визначення абсолютного вмісту і концентрації гемоглобіну безпосередньо в самому еритроциті з урахуванням об'єму червоних клітин та величини гематокриту. Дані аналізів крові спортсмена Н., що наведені на рисунку 1 як приклад, свідчать, що при нормальному рівні гемоглобіну в крові спортсменів, якій коливається у межах від 135 до 154 г·л⁻¹, спостерігається його відносне зниження або, навпаки, підвищення безпосередньо в самому еритроциті від 312 до 455 г·л⁻¹ протягом незначного відрізка часу. При цьому вміст еритроцитів в крові залишається практично незмінним та складає 4,26-4,57·10¹²·л⁻¹. Виходячи з цього, можна стверджувати, що показники МСН та МСНС є адекватними критеріями наявності або відсутності анемії у спортсменів.

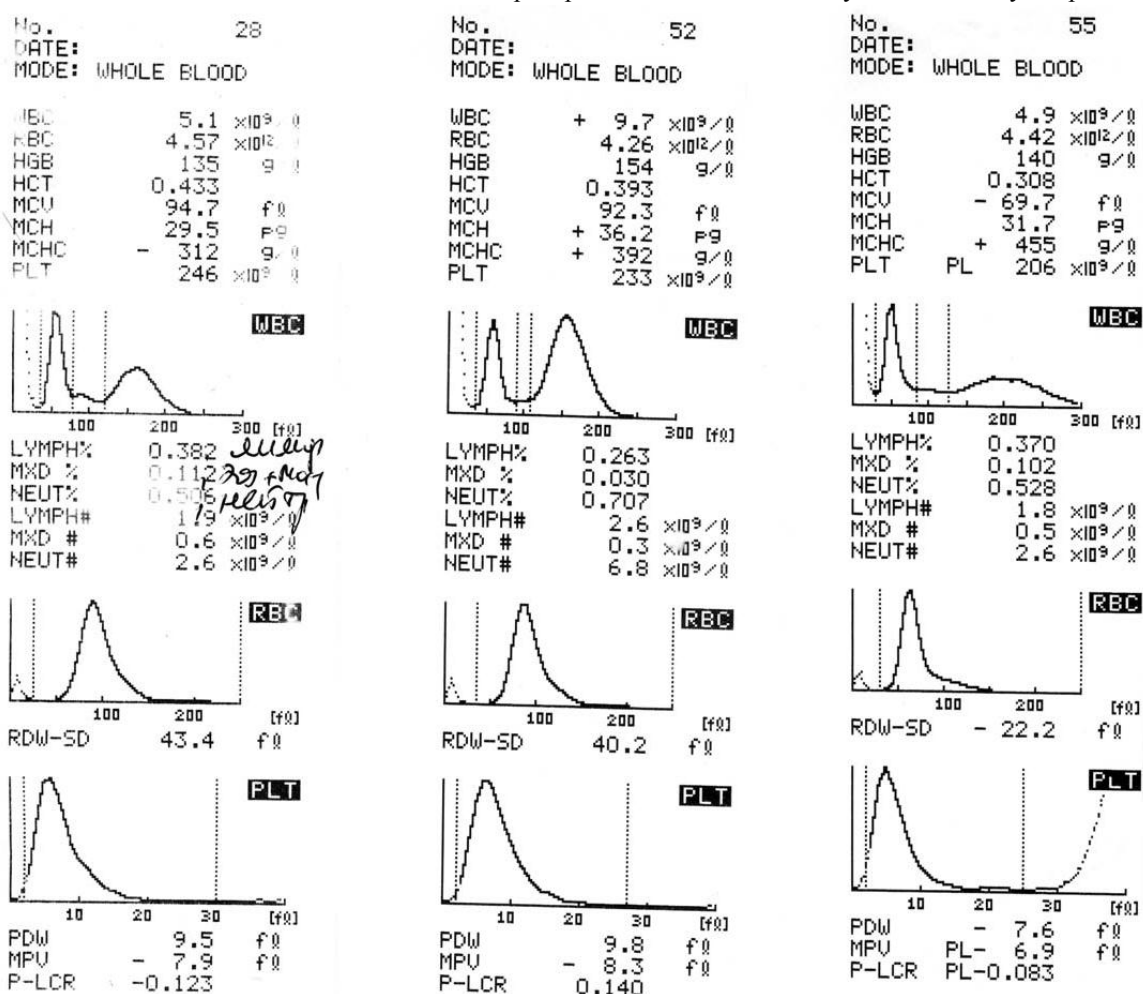


Рис. 1. Результати досліджень крові бігуна Н., 23 років, проведених у динаміці загально-підготовчого етапу підготовчого періоду

Для корекції зазначених порушень, обумовлених змінами метаболізму, тобто відповідно структури і функції мембрани еритроцитів (перебудови ліпід-білкового бишару, проникності, резистентності, шорсткості та плинності), можуть бути застосовані різноманітні лікарські засоби [3]. Оскільки зміни вмісту фізіологічно активного гемоглобіну в еритроциті значною мірою визначається параметрами, опосередкованими структурно-функціональним станом мембрани, то використання препаратів, що нормалізують цей стан, повинне позитивно позначитися на показниках вмісту гемоглобіну [2]. Такого роду медикантозні засоби теж можуть бути віднесені до ергогенних, тобто тих, що підвищують фізичну працездатність і параметри витривалості спортсменів. Грунтуючись на цих положеннях, ми запропонували три основних напрямки для корекції метаболічної анемії, обумовленої порушенням стану поверхневої структури еритроцитів.

У першу чергу, це очищення мембрани від баластних речовин. З цією метою можуть бути застосовані ентеросорбенти, такі як вуглецеві белосорб і сорбовит-К, кремнієві – ентеросгель, аеросил, атоксил і сілік та ін. Вони мають здатність очищувати (десорбувати) від баластних речовин мембрану еритроцитів і, тим самим, нормалізувати їхню форму і розмір. При цьому підвищується і кількість фізіологічно активного гемоглобіну в еритроцитах. Можна визначити кількість токсичних речовин (СМП), що осіли на мембрані, і зростання їхньої кількості у сироватці крові після прийому ентеросорбентів. Так, у бігунів показник токсичності крові, що визначається за вмістом СМП, збільшується на 21,6 % проти даних у донорів до початку дослідження, а такий показник функціонального стану мембран еритроцитів як СЗЕ, зростає на 13,6 %. Прийом ентеросгелю приводить до зменшення величин цих параметрів відповідно на 10,1 % та 19,8 % ($p < 0,05$) порівняно з даними до початку дослідження, що відрізняється від даних у здорових нетренованих осіб дуже незначно. Водночас вміст гемоглобіну та МСН достовірно зростає та практично дорівнює значенням у донорів ($138,4 \pm 6,7 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ та $34,3 \pm 4,1 \text{ пг}$ відповідно).

Другий напрямок корекції структурно-функціонального стану мембран еритроцитів та пов'язаної з його зрушеннями метаболічної анемії – це застосування антиоксидантів для попередження активації процесів перекисного окислення ліпідів і наступного утворення токсичних метаболітів [2]. До даної групи препаратів відносять вітаміни Е (токоферол-ацетат) і С (аскорбінова кислота), дибунол (іонол), карнітин, засоби, що вміщують селен та ін. Нами ж з цією метою було обрано поліненасичені омега3-жирні кислоти, що містяться у вітчизняному препараті епадол. Так, використання епадолу у 12 бігунів супроводжується зниженням вмісту в мембранах еритроцитів малонового діальдегіду, одного з кінцевих продуктів процесу ліпоперекиснення, з $7,21 \pm 0,25 \text{ нмоль} \cdot 10^6 \text{ ер.}$ до $4,06 \pm 0,21 \text{ нмоль} \cdot 10^6 \text{ ер.}$ ($p < 0,05$), що практично дорівнює значенням у нетренованих здорових осіб ($3,98 \pm 0,36 \text{ нмоль} \cdot 10^6 \text{ ер.}$). Водночас абсолютний вміст гемоглобіну в еритроциті достовірно зростає з $27,5 \pm 0,5 \text{ пг}$ до $38,3 \pm 0,4 \text{ пг}$ ($p < 0,05$).

Третій напрямок корекції функціональної спортивної анемії метаболічного походження – це застосування власне мембранопротекторів, тобто лікарських засобів, що безпосередньо стабілізують стан клітинної мембрани, в тому числі, й еритроцитарної. До таких препаратів відносяться вітаміни А та Е, менш відомі в спорті АТФ-ЛЮНГ, ритмокор, що володіють, крім антиоксидантної, прямою стабілізуючою дією на мембрану і здатністю стимулювати еритропоез, а також японський препарат цефарансин рослинного походження, який реалізує свій ефект через пригнічення активності мембранної фосфоліпази А₂. При їх застосуванні у представників різних видів спорту рівень фізіологічно активного гемоглобіну еритроцитів зростає в середньому на 15,6-30,7 % при одночасній нормалізації показників структурно-функціонального стану мембран червоних клітин крові [2, 15]

У нашому дослідженні показано, що курсове застосування цефарансину бігунами приводить до поліпшення структурно-функціонального стану мембран еритроцитів і збільшення вмісту гемоглобіну в червоних клітинах крові (рис. 2).

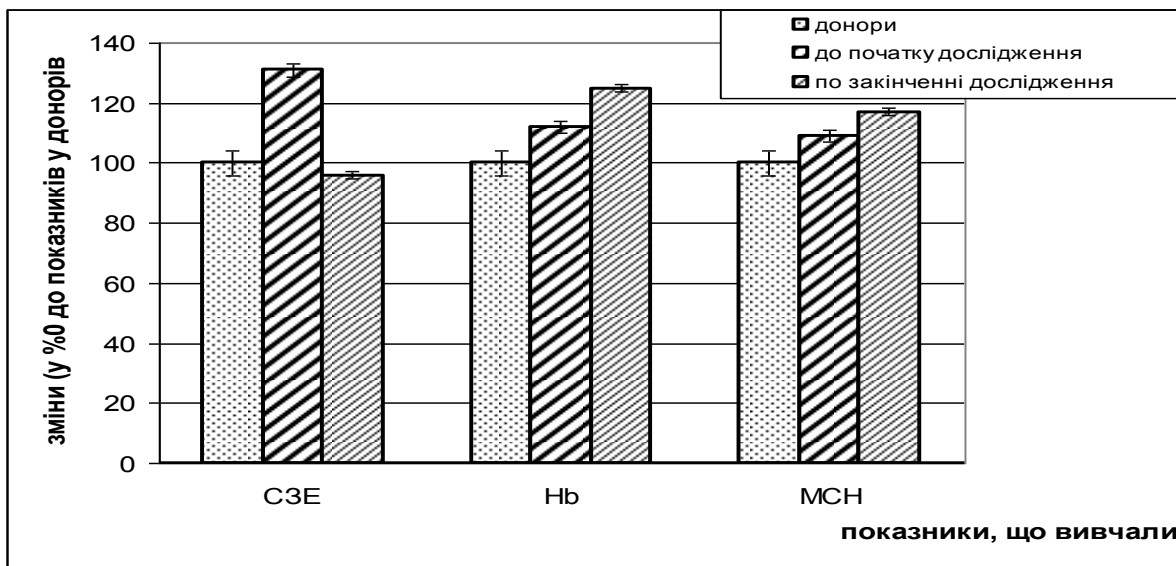


Рис. 2. Зміни функціонального стану мембран еритроцитів (СЗЕ), вмісту гемоглобіну в крові (Нб) та в самому еритроциті (МСН) при застосуванні цефарансину в бігунів у відсотках до даних у донорів

Це позитивно відбивається на показниках спеціальної підготовленості та витривалості спортсменів. Визначення показників спеціальної підготовленості свідчать про достовірне зменшення часу проходження змагальної дистанції 800 м та зростання індексу спеціальної витривалості (табл. 1), що збігається за часом зі збільшенням концентрації функціонально повноцінного гемоглобіну в самих еритроцитах і вказує на ефективність запропонованого напрямку корекції спортивної анемії.

Таблиця 1

Зміни витривалості бігунів під впливом цефарансину

Показники ($\bar{x} \pm S$)	До початку дослідження	По закінченні дослідження
Час подолання дистанції 800 м, с	118,50±0,07	116,41±0,08*
Індекс спеціальної витривалості	0,540±0,003	0,560±0,006*

Примітка.* – $P < 0,05$ відносно значення до початку дослідження

Результати стосовно змін фізичної підготовленості, що визначені за рівнем загальної витривалості спортсменів при проходженні дистанції 3000 м, також вказують на позитивний вплив цефарансину на параметри, що вивчалися. Це обґрунтовує доцільність його застосування для профілактики та/або корекції функціональної спортивної анемії.

Висновки. На основі приведених даних оцінки наявності або відсутності функціональної анемії у спортсменів вважаємо за доцільне здійснювати аналіз крові за зазначеними вище параметрами. Отримані дані можуть бути підґрунтями для застосування зазначених фармакологічних засобів у складі схем медикаментозної підтримки тренувального процесу спортсменів.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку щодо розширення спектру препаратів, які можуть попереджати розвиток або пом'якшувати прояви спортивної анемії у спортсменів.

Використані джерела

1. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells / H. Mairbäurl // *Front Physiol.* – 2013. – V. 4. – P. 332–334.
2. Гуніна Л.М. Роль профілактики та корекції функціональної анемії у підвищенні фізичної працездатності спортсменів / Л.М. Гуніна // *Фізіол. журнал.* – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 91–97.
3. Skarpańska-Stejnborn A. Effect of intense physical exercise on hepcidin levels and selected parameters of iron metabolism in rowing athletes / A. Skarpańska-Stejnborn, P. Basta, J. Trzeciak, Ł. Szcześniak-Pilaczyńska. // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2015. – V. 115, N 2. – P. 345–351.
4. Calbet J.A. Air to muscle O₂ delivery during exercise at altitude / J.A. Calbet, C. Lundby // *High Alt. Med. Biol.* – 2009. – V. 10, N 2. – P. 123–134.
5. Caro J., Erslev A.J. Anemia of chronic failure // *Williams hematology. Sixth Edition* (Eds. Beutler E. et al. – McGraw-Hill, 2001. – P. 399–405.
6. Erslev A.I. March hemoglobinuria, sports anemia and other space anemia. – *Williams hematology. Sixth Edition* (Eds. Beutler E. et al. – McGraw-Hill, 2001. – P. 627–628.
7. Beutler E. Hemolytic anemia due to chemical and physical agents; 6-th Ed. // *Williams hematology.* – McGraw-Hill, 2001. – P. 633–637.
8. Гусева С.А. Анемии / С.А. Гусева, Я.П. Гончаров. – К.: Логос, 2004. – С. 369–373.
9. DellaValle D.M. Iron supplementation improves energetic efficiency in iron-depleted female rowers / D.M. DellaValle, J.D. Haas // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2014. – V. 46, N 6. – P. 1204–1215.
10. Булатова М.М., Платонов В.Н. Спортсмен в различных климато-географических и погодных условиях. – К.: Олимп. лит-ра, 1996. – С. 19–23.
11. Chang E. Exercise induces stromal cell-derived factor-1 α -mediated release of endothelial progenitor cells with increased vasculogenic function / E. Chang, J. Paterno, D. Duscher [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2015. – V. 135, N 2. – P. 340–350.
12. Платонов В.Н. Периодизация спортивной тренировки / В.Н. Платонов. – К.: Олимп. лит-ра, 2013. – С. 524–561.
13. Heitkamp H.C. Training with blood flow restriction. Mechanisms, gain in strength and safety / H.C. Heitkamp // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* – 2015. – V. 55, N 5. – P. 446–456.
14. Никаноров А.А. Роль снижения активности 7 α -холестеролгидроксилазы печени в формировании порочного круга нарушения физико-химических характеристик биомембран при экстремальной

- физической нагрузке / А.А. Никаноров, В.П. Твердохлиб // Крит. технол. мембраны. – 2001. – № 9. – С. 38–41.
15. Гуніна Л.М. Взаємозв'язок агрегаційних властивостей еритроцитів, структурно-функціонального стану їх мембран і фізичної працездатності спортсменів за окисного стресу / Л.М. Гуніна // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 3. – С. 15–18.
16. Wu Y. Effect of pH on molecular constitution and distribution of hemoglobin in living erythrocyte / Y. Wu, Y.X. Huang, L.L. Kang, Z.J. Wu, M. Luo // Biopolymers. – 2010. – V. 93, N 4. – P. 348–354.
17. Семко Г.А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопозе / Г.А. Семко // Укр. биох. журнал. – 1998. – Т. 70, № 3. – P. 113–118.
18. Михайлович В.А. Проницаемость эритроцитарной мембраны и ее сорбционная способность – оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации / В.А. Михайлович, В.Е. Марусанов, А.Б. Бичун // Анестезиол. и реаниматол. – 1993. – № 5. – С. 66–69.

*Gunina L., Sheyko V., Golovashchenko R.,
Sladkevich V., Servetnik A.*

SOME ASPECTS MECHANISM OF FUNCTIONAL ANAEMIA' DEVELOPMENT AND CORRECTION IN SPORTSMEN

Sporting anemia is one of the important factors decreasing the efficiency of the training and competitive processes, especially in cyclic kinds of sport, because namely the delivery of oxygen to the working muscles of a sportsman is one of the crucial factors limiting the physical workability and tolerance. Sporting anemia is a separate pathophysiological state, whose genesis depends in a significant degree on the specificity of training and competitive loads. The mechanisms of its development are sufficiently versatile, and some of them are not practically studied. Hence, it is impossible to outline the rational pathogenetically substantiated ways to correct this state. The high force loads can induce the development of dilution. The aerobic loads inherent to runners, especially on long and superlong distances, are accompanied by the appearance of march anemia, which is characterized by the destruction of erythrocytic membranes due to the long-term contact of a foot with a solid surface. The important factor for a decrease in the content of hemoglobin is also a diminution in the concentration of serum ferritin, which is observed in a considerable part of sportsmen under intense physical loads in connection with the loss of iron under the intense perspiration. At last, the common mechanism of development of anemia in representatives of practically all kinds of sport is the reconstruction of a structural-functional state of the membranes of erythrocytes (without violation of their integrity), which causes the subsequent changes in the quaternary structure of a hemoglobin molecule. The development of anemia with such genesis depends on a number of complicated biochemical shifts in organism which are launched at the formation of oxidative stress. The influence of the main components of the development of anemia of such kind is realized by a correction of the expression of oxidative stress, protection of cellular membranes, and deceleration of the accumulation of toxic metabolites sinking on the surface of erythrocytes. Such complex approach is accompanied by the improvement of a structural-functional state of the membranes of red cells of blood and by an increase in the content of functionally active intraerythrocytic hemoglobin.

Key words: *sporting anemia, physical performance, structural and functional state of erythrocyte membranes.*

Стаття надійшла до редакції 31.08.2015 р.