

Физические тренировки и эндотелиальная дисфункция

С.А.Помешкина

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Резюме. Последние эпидемиологические исследования показали, что такая модификация образа жизни, как аэробные тренировки, снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность в общей популяции. Однако остаются малоизученными механизмы, лежащие в основе антиатерогенных и антигипертензивных эффектов физических тренировок. Артериальная гипертензия ассоциируется с нарушением эндотелиальной функции, которое опосредовано снижением биодоступности оксида азота (NO). У животных с моделированной гипертензией и у людей с гипертонической болезнью было показано, что физические нагрузки улучшают функцию эндотелия. Это свидетельствует о том, что эндотелиальная дисфункция при гипертензии обратима. Предполагается, что изменение образа жизни, в том числе физические тренировки, предотвращает сердечно-сосудистые осложнения путем улучшения эндотелиальной функции у пациентов с артериальной гипертензией. Считается, что физические нагрузки увеличивают синтез NO и снижают уровень его инактивации, что приводит к повышению биодоступности NO. В данном обзоре представлены потенциальные механизмы, которые лежат в основе положительного эффекта тренировок на эндотелиальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: физические тренировки, эндотелиальная функция, оксид азота, окислительный стресс, артериальная гипертензия.

Exercise training and endothelial dysfunction

S.A.Pomeshkina

Research Institute for Complex Problems of cardiovascular diseases, Kemerovo

Summary. Recent epidemiological studies have shown that lifestyle modification such as aerobic exercise reduces the incidence of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. But still poorly understood mechanisms underlying the anti-atherogenic and anti-hypertensive effects of physical training. Hypertension is associated with impaired endothelial function, which is mediated by a decrease in the bioavailability of nitric oxide (NO). In animals with simulated hypertension and in people with essential hypertension exercise had been shown to improve endothelial function. This suggests that hypertension, as well as endothelial dysfunction is reversible. It is assumed that changes in lifestyle, including physical exercise, prevent cardiovascular complications by improving endothelial function in patients with hypertension. It is believed that exercise increase the synthesis of NO and reduce levels of inactivation, which results in increased bioavailability of NO. This review presents the potential mechanisms that underlie the positive effect of training on endothelial function in patients with hypertension.

Key words: physical training, endothelial function, nitric oxide, oxidative stress, hypertension.

Сведения об авторе

Помешкина Светлана Александровна – канд. мед. наук, зав. лаб. реабилитации ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН.

E-mail: pomesa@cardio.kem.ru

В последние несколько десятилетий появилось много данных об основных патогенетических механизмах развития атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ).

Барьерная роль эндотелия сосудов как активной ткани определяет его главную функцию в организме человека, а именно поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов:

- а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- б) анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации);
- в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов). Необходимо отметить, что каждая из четырех функций эндотелия – определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки – напрямую или косвенно связана с развитием и прогрессированием атеросклероза. Таким образом, изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привело к понима-

нию того, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции [1]. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих к ССЗ или их реализующих.

Известно, что регулярные умеренные физические нагрузки (ФН) – такие, как ходьба, бег трусцой, катание на велосипеде, плавание, снижают систолическое артериальное давление на 6–10 мм рт. ст. и диастолическое давление – на 4–8 мм рт. ст. у пациентов с гипертонической болезнью [2]. Регулярные физические упражнения способствуют снижению массы тела [3], уменьшают выраженность резистентности к инсулину [4], улучшают липидный профиль в первую очередь за счет увеличения концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности и уменьшения уровня триглицеридов [5], снижают агрегацию тромбоцитов, увеличивают фибринолитическую активность [6]. У больных со стабильной стенокардией физические тренировки (ФТ) способствуют повышению толерантности миокарда к длительной ишемии, тем самым содействуя предупреждению повреждения миокарда. Данное явление известно как ишеми-

ческое прекодиционирование [7]. Последние эпидемиологические исследования показали, что аэробные тренировки снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность в общей популяции. В метаанализе 48 рандомизированных исследований с ФН длительностью до 6 мес, в который вошли 8 940 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, отмечались 20% снижение общей смертности и 26% снижение относительной сердечной смертности у пациентов, занимающихся ФТ [8]. Кроме того, регулярные ФТ способствуют снижению эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, которые, как известно, имеют первостепенное значение для развития и прогрессирования атеросклероза [1, 9].

Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO). Открытие ключевой роли NO в сердечно-сосудистом гомеостазе в 1998 г. было удостоено Нобелевской премии. Сегодня это самая изучаемая молекула, вовлеченная в патогенез АГ и ССЗ в целом. NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов [1]. Таким образом, NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором. При хронических ССЗ, как правило, наблюдается снижение синтеза NO. Причин достаточно много. Очевидно, что снижение синтеза NO обычно связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), в том числе метаболического происхождения, снижением доступности запасов L-аргинина eNOS, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов) или комбинацией этих механизмов [1].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что регулярные ФТ способствуют повышению вазодилатации, вызываемой эндотелийзависимым вазодилататором ацетилхолином (АЦХ) у собак [11]. Установлено, что ФН способствует улучшению эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в артериях предплечья как у здоровых людей [12], так и у пациентов с гипертензией [13]. Умеренные нагрузки в течение 12 нед привели к улучшению ЭЗВД, вызываемой АЦХ, но не ЭЗВД, вызываемой изосорбида динитратом [13]. Эти данные показывают, что повышение АЦХ-индуцируемой вазодилатации может быть связано с улучшением функции эндотелия, а не гладкой мускулатуры сосудов. Существует несколько возможных объяснений факта улучшения эндотелиальной функции (ЭФ) при регулярных аэробных нагрузках у пациентов с ССЗ. Одним из возможных механизмов положительного эффекта ФН является улучшение ЭФ путем повышения биодоступности NO. Кратковременное или регулярное увеличение кровотока стимулирует мощную выработку NO в изолированных сосудах и культивированных клетках [14]. W.Sessa и соавт. (1994 г.) продемонстрировали, что повышение кровотока в эпикардиальных коронарных артериях собак в течение 10 дней тренировок на тредмиле способствовало увеличению экспрессии гена сосудистой eNOS, что привело к АЦХ-стимулируемому синтезу NO. Экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и белка eNOS во время ФН может способствовать улучшению ЭФ посредством катализации синтеза NO [11].

Рядом исследователей было показано, что регулярные аэробные тренировки приводят к функциональ-

ным и гистологическим изменениям в сосудистом эндотелии и тем самым способствуют укреплению структуры сосудов и улучшению их функции [15]. Более того, ФТ увеличивают плотность капилляров и соотношение числа капилляров и мышечных волокон в скелетных мышцах человека [15]. Разные ангиогенные факторы – такие, как эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), играют важную роль в ангиогенезе как у животных, так и у людей. В нескольких исследованиях сообщалось о том, что ФН стимулируют мРНК VEGF и повышают уровень белка в скелетных мышцах животных [16] и человека [17]. Так, P.Lloyd и соавт. (2003 г.) [16] показали, что, хотя ангиогенез наблюдается с 12-го дня тренировок у крыс, экспрессия гена VEGF выявляется во время начальной фазы программы тренировок и постепенно снижается при продолжении занятий. Кроме того, J.Fontana и соавт. (2002 г.) [18] отметили, что VEGF стимулирует HSP90-и фосфатидилинозитол-3-киназа/Akt-зависимое фосфорилирование eNOS, что приводит к увеличению синтеза NO.

Сама гипоксия усиливает экспрессию гена VEGF [17]. Так, было показано, что экспрессия гена VEGF стимулируется фактором транскрипции HIF-1 в условиях гипоксии. А ФН вызывают гипоксию скелетных мышц. Считается также, что FGF играет важную роль в ангиогенезе скелетных мышц. Несмотря на то, что I.Olfert и соавт. (2001 г.) [19] нашли двукратное повышение базового уровня мРНК FGF в скелетных мышцах крыс при тренировках в атмосферном воздухе с нормальным содержанием кислорода, в большинстве исследований не было продемонстрировано значимого увеличения базовых уровней мРНК FGF после ФТ [17].

В нескольких исследованиях с участием пациентов с гипертензией было показано, что эндотелиальная дисфункция ассоциируется с увеличением содержания реактивных форм кислорода (РФК) [20]. Количество антиоксидантов – таких, как супероксиддисмутаза (СОД), глутатион и витамины С и Е, снижено у пациентов с ССЗ. В связи с этим именно повышение инактивации NO, вызываемое избыточным синтезом РФК, а не снижение синтеза NO, может играть важную роль в нарушении ЭЗВД при ССЗ. M.Davis и соавт. [21] (2003 г.) сообщили, что массивное увеличение потребления кислорода, которое происходит в скелетных мышцах во время интенсивных тренировок, ассоциируется с увеличением синтеза РФК. На основании этих данных можно предположить, что высокоинтенсивные тренировки усиливают окислительный стресс, приводя к ЭЗВД. Однако этого у здоровых людей не отмечалось [21]. A.Matsumoto и соавт. (1994 г.) [22] сообщили о том, что синтез NO увеличивается с возрастанием интенсивности нагрузки. Таким образом, интенсивные ФН увеличивают синтез NO и не приводят к окислительному стрессу у здоровых пациентов. Поэтому можно предположить, что умеренные аэробные ФН будут повышать количество NO за счет увеличения его синтеза, а не за счет синтеза РФК, что и приводит к улучшению ЭФ у больных с ССЗ. Система антиоксидантной защиты (СОД, глутатион и каталаза) утилизирует РФК в сосудистом русле, что приводит также к подавлению деградации NO. Антиоксидантный фермент СОД катализирует дисмутацию супероксида в пероксид водорода. Стимуляция активности Cu/Zn-СОД, Mn-СОД, внеклеточной СОД, глутатиона и каталазы, индуцируемая аэробными нагрузками, должна улучшать ЭФ путем угнетения

деградации NO и снижения содержания РФК. Однако в настоящее время неизвестно, приводят ли ФТ к изменению системы антиоксидантной защиты.

Оксидаза никотинамидадениндинуклеотид/никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАД/НАДФ) является самым важным источником супероксида в сосудистом русле. Считается, что инактивация НАД/НАДФ-оксидазы может способствовать улучшению ЭФ после аэробных нагрузок у пациентов с ССЗ. Так, J.Rush и соавт. (2003 г.) [23] показали: ФТ в течение 16–19 нед приводят к снижению НАД/НАДФ-оксидазы в эндотелии аорты свиней.

Эти данные позволяют предположить, что аэробные нагрузки могут улучшать ЭФ путем снижения синтеза РФК и инактивации НАД/НАДФ-оксидазы. Ожидается проведение дополнительных исследований механизмов, лежащих в основе влияния тренировок на компоненты НАД/НАДФ-оксидазы у человека, с целью выявления благоприятных терапевтических эффектов.

Баланс вазоконстрикторов и вазодилаторов также играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса. Ангиотензин II (АТ II)-индуцированная активация НАД/НАДФ-оксидазы является одним из основных источников супероксида при АГ [23]. Ранее было показано, что уровень АТ II в плазме крови не изменяется во время аэробных тренировок у здоровых мужчин и у пациентов с АГ [11, 12]. Неизвестно, способствует ли снижение уровня АТ II улучшению ЭФ во время ФТ при гипертензии. Маловероятно, что АТ II играет основную роль в улучшении ЭФ во время ФТ у здоровых людей, ренин-ангиотензиновая система которых не активирована.

Существуют противоречивые данные в отношении влияния ФТ на содержание эндотелина-1 (ЭТ-1). Так, рядом исследователей отмечено [24, 25], что постоянные аэробные нагрузки снижают концентрацию ЭТ-1 в плазме крови как у здоровых молодых людей, так и у больных с гипертонической болезнью. Другие исследователи показали, что нагрузки не оказывают никакого влияния на концентрацию ЭТ-1 в плазме крови [26] во время аэробных тренировок слабой, умеренной и высокой интенсивности ни у здоровых молодых мужчин, ни у пациентов с гипертензией [27]. В связи с этим данные в пользу снижения уровня циркулирующего ЭТ-1 при ФТ пока неубедительны.

Хотя норадреналин не выделяется сосудистым эндотелием, он является основным фактором, способствующим вазоконстрикции. Так, A.Lavrencic и соавт. (2000 г.) показали, что длительные аэробные нагрузки значительно снижают концентрацию норадреналина в плазме крови у пациентов с гипертензией [27]. Это наблюдение соответствует результатам предыдущих исследований, которые показали, что ФТ снижают уровень циркулирующего норадреналина и ослабляют активацию симпатической нервной системы у лабораторных животных и пациентов с гипертензией [13]. Регулярные тренировки могут играть важную роль в защите эндотелия посредством снижения уровня норадреналина, что ведет к повышению АЦХ-стимулированного синтеза NO у пациентов с гипертензией. Таким образом, ФТ могут улучшать ЭФ путем снижения уровня вазоконстрикторов.

Другие эндотелийзависимые вазодилаторы – такие как простагландины и эндотелиальный гиперполярирующий фактор (ЭГФ), могут также способствовать вазодилатации во время ФТ. K.Griffin и соавт. (1999 г.) [28] показали, что ФТ улучшают ЭЗВД коронарных артерий у свиней после хронической окклю-

зии коронарных артерий путем увеличения синтеза NO и ЭГФ. M.Yen и соавт. (1995 г.) [29] сообщили о том, что длительные тренировки улучшают АЦХ-индуцируемую вазодилатацию у крыс с модулированной гипертензией путем увеличения синтеза NO и ЭГФ, но не простагландинов. Кроме того, назначение ингибиторов синтеза простагландинов у пациентов с гипертонической болезнью снизило индуцируемую нагрузками вазодилатацию только на 10%, что позволяет предположить минимальную роль простагландинов в механизме индуцируемой нагрузками вазодилатации [30], несмотря на хорошо известную роль напряжения сдвига в стимуляции секреции простаглицлина эндотелиальными клетками.

Результаты дальнейших исследований по изучению влияния простагландинов и ЭГФ на сосудистую функцию во время ФТ будут способствовать получению более точных заключений относительно влияния аэробных нагрузок на ЭЗВД у человека.

Положительные эффекты ФТ – снижение уровня липопротеидов, усиление напряжения сдвига, снижение уровня вазоконстрикторов и артериального давления – могут независимо или взаимозависимо способствовать улучшению ЭФ путем повышения синтеза NO и/или подавления деградации NO. У здоровых людей более вероятно, что повышение активности eNOS, индуцируемое напряжением сдвига, в первую очередь способствует улучшению ЭФ во время ФТ. У пациентов с АГ значимую роль играют как усиление синтеза NO, так и снижение уровня его инактивации NO.

Литература

1. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23 (4): 222–31.
2. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493–503.
3. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA* 2006; 295: 1412–9.
4. Gayda M, Brun C, Juneau M et al. Long-term cardiac rehabilitation and exercise training programs improve metabolic parameters in metabolic syndrome patients with and without coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18 (2): 142–51.
5. Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology* 2009; 60 (5): 614–32.
6. Wang JS. Exercise and thrombogenesis. *J Biomed Sci* 2006; 13: 753–61.
7. Erenkul H, Selez D, Tanriverdi H, Kaftan A. The antiarrhythmic effect and clinical consequences of ischemic preconditioning. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 283–8.
8. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–97.
9. McAllister RM, Laughlin MH. Vascular nitric oxide: effects of physical activity, importance for health. *Essays Biochem* 2006; 42: 119–31.
10. Griffin KL, Woodman CR, Price EM et al. Endothelium-mediated relaxation of porcine collateral-dependent arterioles is improved by exercise training. *Circulation* 2001; 104 (12): 1393–8.
11. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N et al. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349–53.
12. Goto C, Nisbioka K, Umemura T et al. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *Am J Hypertens* 2007; 20 (8): 825–30.

13. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999; 100: 1194–202.
14. Uematsu M, Obara Y, Navas JP et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. *Am J Physiol* 1995; 269: C1371–C1378.
15. Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev* 1992; 72: 369–417.
16. Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1668–H1678.
17. Gavin TP, Robinson CB, Yeager RC et al. Angiogenesis growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2003; 96: 19–24.
18. Fontana J, Fulton D, Chen Y et al. Domain mapping studies reveal that the M domain of hsp90 serves as a molecular scaffold to regulate Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase and NO release. *Circ Res* 2002; 90: 866–73.
19. Olfert IM, Breen EC, Mathieu-Costello O, Wagner PD. Skeletal muscle capillarity and angiogenic mRNA levels after exercise training in normoxia and chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1176–84.
20. Lönn ME, Dennis JM, Stocker R. Actions of «antioxidants» in the protection against atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2012; 53 (4): 863–84.
21. Davis ME, Cai H, McCann L et al. Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1449–H1453.
22. Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S et al. Increased nitric oxide production during exercise. *Lancet* 1994; 343: 849–50.
23. Rusb JW, Turk JR, Laughlin MH. Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1378–H1387.
24. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 1954–62.
25. Van Guilder GP, Westby CM, Greiner JJ et al. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension* 2007; 50 (2): 403–9.
26. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelin-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 2001; 69: 1005–16.
27. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2000; 20: 551–5.
28. Griffin KL, Laughlin MH, Parker JL. Exercise training improves endothelium-mediated vasorelaxation after chronic coronary occlusion. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1948–56.
29. Yen MH, Tang JH, Sheu JR et al. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1995; 57: 2205–13.
30. Willson JR, Kapoor SC. Contribution of prostaglandins to exercise-induced vasodilation in humans. *Am J Physiol* 1993; 265: H171–H175.

* ———