Некоторые молекулярные эффекты физических упражнений

И.М. ДОЛГОВ, В.А. БАДТИЕВА

ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения Москвы, ул. Земляной вал, 53, Москва, Российская Федерация, 105120

Certain molecular effects of physical exercises

I.M. DOLGOV, V.A. BADTIEVA

State budgetary healthcare facility «Moscow Research and Practice Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine», Moscow Health Department, ul. Zemlyanoy val, 53, Moscow Russian Federation, 105120

Согласно современным наблюдениям, физические тренировки — простое и эффективное средство снижения риска как возникновения, так и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Среди многочисленных эффектов — влияние регулярных физических тренировок на ангиогенез и артериогенез, реологические свойства крови, гипертрофию и ремоделирование миокарда левого желудочка. В обзоре представлены некоторые современные представления о молекулярных механизмах, лежащих в основе влияния физических упражнений на указанные процессы: активацию продукции оксида азота, влияние на функцию прогениторных клеток, стимуляцию резидентных стволовых клеток миокарда.

Ключевые слова: физические тренировки, сердечно-сосудистые заболевания, механизмы воздействия.

According to the current concept, therapeutic physical exercises provide a simple and efficacious tool for reducing the risk of development of cardiovascular diseases and their complications. The main beneficial effects of regular physical training include positive dynamics of atherogenesis and angiogenesis, improved rheological properties of blood, decreased left ventricular myocardial hypertrophy and re-modeling. The present review is focused on some of the modern views of the molecular mechanisms underlying the influence of therapeutic physical exercises on the above processes with special reference to the activation of nitrous oxide production, regulation of the functions of the progenitor cells, and stimulation of the resident stem cells in the myocardium.

Key words: physical activities, cardiovascular diseases mechanisms of action, molecular effects.

Физические тренировки — наиболее доступный и очень эффективный метод снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Американский колледж кардиологов и Американская ассоциация сердца рекомендуют ежедневную 30-минутную умеренную физическую нагрузку (50—70% от максимальной ЧСС) для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В многочисленных исследованиях, например таком крупном, как исследование Aerobics Center Longitudinal Study (более 25 тыс. мужчин и 7 тыс. женщин, прослеженных в среднем в течение 8 лет), подтверждено, что физическая активность является основой снижения влияния всех факторов риска и уменьшения летальности, в том числе и от сердечно-сосудистых причин [2].

Регулярные аэробные упражнения улучшают функцию сердечно-сосудистой системы не только у здоровых субъектов, но и у пациентов с ИБС [3, 4]

В последние 15—20 лет выясняются генные и молекулярные механизмы, лежащие в основе этих влияний, и то, каким образом физические нагрузки модифицируют ход этих процессов.

Физические тренировки и дисфункция эндотелия

«Наш возраст — это возраст наших артерий» — утверждал Рудольф Альтшуль [5] в 1954 г. в своей книге «Эндотелий — его развитие, морфология, функция и патология». Со временем это научное предвидение стало многократно подтвержденным фактом: эндотелиальная дисфункция — обязательный этап в развитии раннего атеросклероза. Риск сердечно-сосудистых осложнений значимо — в 3—4 раза возрастает у людей с эндотелиальной дисфункцией [6].

Адекватно функционирующая эндотелиальная нитроксидсинтаза (eNOS) — ключевой показатель интактного эндотелия. Синтез оксида азота (NO)

© И.М. Долгов, В.А. Балтиева, 2014

Сведения об авторах:

Бадтиева Виктория Асланбековна — д.м.н., проф., рук. клиники спортивной медицины МНПЦ МРВиСМ ДЗМ; *Долгов Игорь Маратович* — д.м.н., в.н.с. отд. реабилитации больных ИБС МНПЦ МРВиСМ ДЗМ, e-mail: tsadmg@gmail.com

происходит из L-аргинина. Путем диффузии короткоживущие молекулы NO достигают гладкомышечных клеток медии и вызывают вазодилатацию через циклический гуанозинмонофосфатный (цГМФ) путь. Возможными причинами развития эндотелиальной дисфункции могут быть: уменьшение количества субстрата или кофакторов [7], снижение количества или активности eNOS или инактивация NO за счет активных форм кислорода [8].

В условиях недостаточного количества субстрата (L-аргинина), повышения уровня асимметричного диметиларгинина (ингибитора синтеза) либо снижения уровня кофакторов (тетрагидробилптерин) результатом деятельности eNOS вместо молекул NO становятся активные формы кислорода (супероксид). Очевидно, что такое изменение направления синтеза приводит к нарушению контроля сосудистого тонуса. В экспериментах показано, что физические нагрузки увеличивают содержание тетрагидробиоптерина, снижают концентрацию асимметричного диметиларгинина [9] и восстанавливают нормальную функцию eNOS.

Физические нагрузки влияют непосредственно на концентрацию eNOS в субстрате. Так, в эндотелии внутренней грудной артерии пациентов, получавших физические тренировки в течение четырех недель перед операцией, содержание eNOS было в 2,5 раза, а ее активность — в 4 раза выше, чем в контроле [10].

Биодоступность NO также зависит от количества активных форм кислорода. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что физические тренировки увеличивают сосудистую экспрессию антиоксидантных энзимов (таких, как супероксиддисмутаза, глютатионпероксидаза) [11] и уменьшают экспрессию энзимов, связанных с продукцией активных форм кислорода (НАДФ-оксидаза, ксантиноксидаза) [12]. Физические нагрузки в течение четырех недель снижают экспрессию рецепторов к ангиотензину II, которые, в частности, регулируют активность НАДФ-оксидазы [13].

Для поддержания целостности слоя клеток эндотелия абсолютно необходимо присутствие эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК). Количество и функциональная активность прогениторных клеток коррелирует с количеством факторов риска и тяжестью сердечно-сосудистой патологии и является предиктором осложнений и смерти. Эти клетки мобилизуются из костного мозга при физических нагрузках, как сопровождающихся [14], так и не сопровождающихся ишемией [15]. На интенсивность процесса напрямую влияет активность eNOS — ключевого механизма мобилизации ЭПК. Физические нагрузки за счет стимуляции eNOS увеличивают выделение NO, который, активируя матриксную металлопротеазу-9 в костном мозге, увеличивает число циркулирующих ЭПК [16].

Влияние физических нагрузок на функцию эндотелия коронарных артерий подтверждено в клинических исследованиях: тренировки на выносливость в течение четырех недель вызывали существенный (до 80%) прирост кровотока по коронарным артериям в ответ на введение ацетилхолина [17, 18].

Физические тренировки и регуляция сосудистого тонуса

В настоящее время выявлен ряд механизмов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, в том числе эндотелий-зависимая потокиндуцированная вазодилатация, миогенный контроль и метаболическая вазодилатация. Вклад каждого из этих механизмов в вазодилатацию коронарных артерий различен и зависит от диаметра сосуда. Эндотелий-зависимая дилатация наиболее выражена в артериях диаметром до 150 мкм, миогенный и метаболический контроль доминирует в резистивных артериях меньшего диаметра [19, 20].

На стенку артерии действуют две основные силы: радиальной направленности в результате прохождения по сосудистому руслу пульсовой волны давления и ламинарное напряжение сдвига, связанное с трением крови о стенку артерии. Увеличение радиальных напряжений (при повышении артериального давления) увеличивает атерогенный риск, в то время как напряжение сдвига — результат пульсирующего постоянного потока крови — положительный сигнал для эндотелиальных клеток. На молекулярном уровне напряжение сдвига задействует множественные сигнальные пути [21], в том числе фосфоинозитолкиназу-3, митогенактивируемую протеинкиназу-7 и оксид азота [22]. В трансформации механического сигнала в биохимический участвует цитоскелет эндотелиальной клетки и целый ряд ферментных систем (белки адгезии, рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFK2), трансмембранная тирозинкиназа и др.). VEGFK2 активирует фосфоинозитолкиназу-3, которая участвует в активации эндотелиальной NO-синтазы. Такой ответ на напряжение сдвига возникает только при ламинарном течении по сосуду. Любые изменения потока — турбулентный поток, разрывы потока или его реверсия, малая скорость или наличие градиента — ведут к пролиферации и апоптозу эндотелиальных клеток, увеличению продукции активных форм кислорода и экспрессии маркеров воспаления, т.е. трансформации сосуда в преатеросклеротический фенотип [23]. При наличии факторов риска — гипертензии, диабета, дислипидемии — атерогенез значительно ускоряется.

Метаболическая регуляция сосудистого тонуса обеспечивает соответствие коронарной перфузии (концентрации кислорода) метаболизму миокарда. Предполагается, что имеются кислородные (мета-

болические) сенсоры, сопряженные с эффекторными механизмами, влияющими на тонус сосудов [24]. Основную роль в метаболической вазодилатации отводят аденозину. Установлено, что содержание аденозина в межклеточной жидкости является необходимым условием адекватного кровоснабжения здорового сердца [25]. Аденозин легко проходит через мембрану кардиомиоцита в межклеточное пространство и вызывает расслабление мышечных клеток в стенках коронарных артерий. При регулярных физических нагрузках увеличивается содержание и активность фермента нуклеотидазы, участвующей в гидролизе АМФ, что ведет к образованию дополнительного количества аденозина и возрастанию защитного «дилатационного» потенциала коронарного русла [26].

Миогенная регуляция сосудистого тонуса (эффект Бейлиса—Остроумова) основана на реакции гладкомышечных клеток сосудов на растяжение. Колебания АД изменяют растяжение стенки и гладкомышечных клеток сосудов. При повышении АД растяжение гладкомышечных клеток возрастает, но в ответ на растяжение происходит их сокращение и тонус артерий возрастает, они суживаются, сосудистое сопротивление увеличивается. Благодаря этому механизму повышение АД сопровождается сокращением гладкой мускулатуры артериол органов, в результате чего не допускается гиперперфузия органов. Напротив, при снижении АД растяжение стенки сосудов ослабевает, гладкие мышцы сосудов расслабляются, что позволяет поддерживать региональное кровообращение в этих условиях. В физиологических условиях миогенный тонус определяется кальциевыми каналами L-типа и активностью протеинкиназы С [27]. Повышенный миогенный тонус у тренированных животных обусловлен изменением экспрессии протеинкиназы С, что в итоге увеличивает количество внутриклеточного кальция [28].

Влияние физических тренировок на ангиогенез и артериогенез

Ангиогенез — образование новой сосудистой сети от уже существующих сосудов, в результате чего увеличивается плотность капиллярной сети в ишемизированных тканях и уменьшается периферическое сосудистое сопротивление, что необходимо для обеспечения перфузии тканей и органов. Основной стимул процесса — гипоксия или ишемия (физиологическая или патологическая). Недостаток кислорода приводит к увеличению количества фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1). Данный фактор (помимо других функций — в частности, модуляции эритропоэза) стимулирует высвобождение белков VEGF. Циркулирующий белок VEGF связывается с VEGF-рецептором на клетках эндотелия и запускает ангиогенез. Процесс включает активацию эндотелиальных клеток, экспрессию в них протеаз, деградацию внеклеточного матрикса, пролиферацию и миграцию этих клеток, образование ими первичных высокопроницаемых сосудистых структур, последующую стабилизацию и «созревание» этих структур за счет привлечения перицитов и гладкомышечных клеток и организации их в сложную трехмерную сосудистую сеть [29]. Помимо деления существующих эндотелиальных клеток в процессе участвуют ЭПК костного мозга, которые способны формировать отдельные локусы неоваскуляризации, в том числе у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [30].

У пациентов с ИБС снижены количество и функциональная активность циркулирующих ЭПК, причинами чего могут быть возраст, курение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, причем это снижение тем более выражено, чем большее количество факторов риска имеется у пациента [31]. Нагрузки стимулируют оба звена ангиогенеза [32] как у здоровых людей, так и у больных ИБС [33, 34]. Другие обнаруженные механизмы влияния физических упражнений на ангиогенез — это гиперэкспрессия фактора роста эндотелия сосудов в миокарде [35] и уменьшение уровня эндостатина в плазме [36].

Артериогенез — формирование коллатеральных сосудов из предсуществующих, но не функционирующих артериолярных соединений. В отличие от ангиогенеза, артериогенез происходит в условиях нормальной оксигенации тканей. При окклюзии крупного сосуда увеличивается кровоток по коллатералям, в них растет внутрисосудистое давление и увеличивается напряжение сдвига, являющееся ключевым фактором сосудистой трансформации. Запускаются по меньшей мере два процесса: инициация клеточного цикла эндотелиальных и гладкомышечных клеток и привлечение клеток костного мозга. Изменяются свойства гладкомышечных клеток сосудов: они приобретают, взамен сократительной, способность к синтезу, пролиферации и образованию неоинтимы [37].

Происходит протеолиз эластических компонентов сосудистой стенки, внесосудистого матрикса и неделящихся гладкомышечных клеток. Такая контролируемая деструкция структурных препятствий обеспечивает предпосылки к росту коллатеральных сосудов [38]. Вырабатываемые эндотелиальными клетками компоненты увеличивают мобилизацию и привлечение прогениторных клеток костного мозга в зону артериогенеза.

Физические нагрузки увеличивают диаметр больших и малых артериол. Эксперименты на животных и клинические наблюдения показывают значительную корреляцию между регулярностью нагрузок и увеличением диаметра коронарных артерий. В экспериментальных исследованиях показано, что физические нагрузки значимо увеличивают

поперечное сечение коронарного русла. Аналогичные эффекты наблюдаются и в скелетных мышцах. Хорошо известно, что тренировки на выносливость увеличивают капиллярные русла у животных и человека [39, 40].

Физические тренировки и микроциркуляция

Оксид азота в организме образуется четырьмя изоформами нитроксидсинтазы, одной из которых является эритроцитарная нитроксидсинтаза (RBC-NOS). В экспериментах было показано, что постоянная деформация сдвига активирует RBC-NOS и увеличивает продукцию NO [41].

Физические тренировки увеличивают напряжение сдвига в сосудистом русле. Эти напряжения активируют RBC-NOS, увеличивая продукцию NO. Один из эффектов NO — улучшение такого качества эритроцитов, как способность к деформации [42]. Это качество облегчает эритроцитам прохождение по сосудам, что в итоге увеличивает кровоток по микроциркуляторному руслу и улучшает снабжение тканей кислородом при возрастании потребности в нем. Эритроциты содержат большое количество АТФ. Степень выделения АТФ эритроцитами напрямую зависит от степени их деформации: чем больше деформация эритроцитов, тем больше выделяется АТФ и сильнее расслабляются сосуды, облегчая движение эритроцитов [43]. Таков один из механизмов влияния физических тренировок на микроциркуляцию.

Влияние физических нагрузок на репаративные процессы в миокарде

Взрослое сердце млекопитающих долгое время рассматривалось как постмитотический орган, который имеет относительно постоянное число кардиомиоцитов, прекращающих деление после рождения. В ответ на функциональный стресс сердце может лишь увеличивать свою мышечную массу (миокард) за счет клеточной гипертрофии.

Работами последних лет показано, что принципиально существуют две возможности реализации репаративных процессов в миокарде: за счет эндогенных стволовых клеток сердца и ЭПК, мобилизуемых из костного мозга.

Обнаружение в миокарде взрослых особей резидентных стволовых/прогениторных клеток стало новым шагом в биологии сердца. Подтверждается гипотеза о том, что эти клетки, трансформируясь в кардиомиоциты, участвуют в процессе гипертрофии миокарда при физических нагрузках [44].

Положительное влияние физических упражнений заключается не только в снижении факторов риска, но и в прямом воздействии на структуру и функцию сердца, в том числе образование кардиомиоцитов [45]. Показано, что физические тренировки на тредмиле приводят к активации стволовых/прогениторных клеток с формированием новых кардиомиоцитов и микрокапилляров, т.е. физиологическая адаптация сердца к стрессу, обусловленному физическими нагрузками, является комбинацией гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов [46].

Такие прогениторные клетки, как $CD45^+/CD34^+$- и $CD45^+/CD133^+$-стволовые клетки, способны к пролиферации, миграции и дифференцировке в различные виды взрослых клеток [47]. Установлено, что на количество таких клеток напрямую влияют физические тренировки: при выполнении регулярных, на уровне переносимости (появления симптомов ишемии) физических нагрузок отмечено временное повышение количества и увеличение функциональной активности циркулирующих прогениторных клеток, улучшаются миграционные и колониеобразующие способности этих клеток [48].

Заключение

Физические нагрузки — мощнейший и легкодоступный метод воздействия с доказанной клинической эффективностью. Несмотря на множество еще не решенных вопросов, прогресс в понимании молекулярных механизмов влияния физических упражнений на сердечно-сосудистую систему — залог совершенствования существующих и разработки новых методик физической реабилитации пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн: В.Б., И.Д.

Сбор и обработка материалов, написание текста: И.Д.

Редактирование: В.Б.

ЛИТЕРАТУРА

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 202; 106: 3143—21.
2. *Stofan J.R., DiPietro L., Davis D., Kohl H.W. 3rd, Blair S.N.* Physical activity patterns associated with cardiorespiratory fitness and reduced mortality: the Aerobics Center Longitudinal Study. Am. J. Public. Health. 1998; 88 (12): 1807—13.
3. *Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.* Влияние физической активности и других факторов на эффективность вторичной профилактики у больных ишемической болезнью

сердца после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. ЛФК и массаж. 2012; 10: 37—44.

4. *Аронов Д.М, Новикова Н.К., Иоселиани Д.Г., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б., Сеченова Е.В.* Эффективность физических тренировок средней интенсивности у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов (По материалам Российского кооперативного исследования «Физические тренировки на постстационарном этапе реабилитации после острых коронарных инцидентов»). Реабилитационная помощь. 2010; 2: 4—10.
5. *Altschul R.* Endothelium, its development, morphology, function, and pathology. New York, NY: Macmillan; 1954.
6. *Lerman A., Zeiher A.M.* Endothelial function: cardiac events. Circulation. 2005; 111 (3): 363—8.
7. *Tzima E., Irani-Tehrani M., Kiosses W.B., Dejana E., Schultz D.A., Engelhardt B., Cao G., DeLisser H., Schwartz M.A.* A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. Nature. 2005; 437: 426—31.
8. *Böger R.H., Bode-Böger S.M., Szuba A., Tsao P.S., Chan J.R., Tangphao O., Blaschke T.F., Cooke J.P.* Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation. 1998; 98: 1842—7.
9. *Wassmann S., Wassmann K., Nickenig G.* Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. Hypertension. 2004; 44: 381—6.
10. *Richter B., Niessner A., Penka M., Grdic M., Steiner S., Strasser B., Ziegler S., Zorn G., Maurer G., Simeon-Rudolf V., Wojta J., Huber K.* Endurance training reduces circulating asymetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. Thromb. Haemost. 2005; 94: 1306—11.
11. *Hambrecht R., Adams V., Erbs S., Linke A., Kränkel N., Shu Y., Baither Y., Gielen S., Thiele H., Gummert J.F., Mohr F.W., Schuler G.* Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. Circulation. 2003; 107 (25): 3152—8.
12. *Ennezat P.V., Malendowicz L.S., Testa M., Colombo P.C., Cohen-Solal A., Evans T., LeJemetel T.H.* Physical training in patients with chronic heart failure enhances the expression of genes antioxidative enzymes. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38: 194—8.
13. *Zanchi N.E., Grassmann-Bechera L.R., Tanaka L.Y., Debbas V., Bartholomeu T., Ramirs P.R.* Moderate exercise training decreases aortic superoxide production in myocardial infarcted rats. Eur. J. Appl. Physiol. 2008; 104: 1045—52.
14. *Van Craenenbroeck E.M.F., Vrints C.J., Haine S.E., Vermeulen K., Goovaerts I., Van Tendeloo V.F.I., Hoymans V.Y., Conraads V.M.A.* A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34_/KDR_ endothelial progenitor cells in healthy subjects: relation with lipid profile. J. Appl. Physiol. 2008; 104: 1006—13.
15. *Iwakura A., Shastry S., Luedemann C., Hamada H., Kawamoto A., Kishore R., Zhu Y., Qin G., Silver M., Thorne T., Eaton L., Masuda H., Asahara T., Losordo D.W.* Estradiol enhances recovery after myocardial infarction by augmenting incorporation of bone marrow—derived endothelial progenitor cells into sites of ischemia-induced neovascularization via endothelial nitric oxide synthase—mediated activation of matrix metalloproteinase-9. Circulation. 2006; 113: 1605—14.
16. *Hambrecht R., Wolff A., Gielen S., Linke A., Hofer J., Erbs S., Schoene N., Schuler G.* Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 454—60.
17. *Gielen S., Erbs S., Linke A., Möbius-Winkler S., Schuler G., Hambrecht R.* Home-based versus hospital-based exercise programs in patients with coronary artery disease: effects on coronary vasomotion. Am. Heart J. 2003; 145: E3.
18. *Jones C.J., Kuo L., Davis M.J., Chilian W.M.* Regulation of coronary blood flow: coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains. Cardiovasc. Res. 1995; 29: 585—96.
19. *Kuo L., Davis M.J., Chilian W.M.* Longitudinal gradients for endothelium-dependent and independent vascular responses in the coronary microcirculation. Circulation. 1995; 92: 518—25.
20. *Sandri M., Adams V., Gielen S., Linke A., Lenk K., Krankel N., Lenz D., Erbs S., Scheinert D., Mohr F.W., Schuler G., Hambrecht R.* Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. Circulation. 2005; 111: 3391—9.
21. *Mofrad M.R.K., Kamm R.D., Davis P.F., Helmke B.P.* Endothelial mechanotransduction. In: M.R.K. Mofrad, R.D. Kamm, eds. Cellular mechanotransduction: diverse perspectives from molecules to tissue. New York, NY: Cambridge University Press; 2010: 20—60.
22. *Li Y.S., Haga J.M., Chien S.* Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. J. Biomech. 2005; 38: 1949—71.
23. *Adams V., Linke A., Kränkel N., Erbs S., Gielen S., Möbius-Winkler S., Gummert J.F., Mohr F.W., Schuler G., Hambrecht R.* Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. Circulation. 2005; 111: 555—62.
24. *Deussen A., Brand M., Pexa A., Weichsel J.* Metabolic coronary flow regulation--current concepts. Basic Res. Cardiol. 2006; 101 (6): 453—64.
25. *Liao J., Kuo L.* Interaction between adenosine and flow-induced dilation in coronary microvascular network. Am. J. Physiol. 1997; 272 (4, Pt 2): H1571—81.
26. *Roque F.R., Soci U.P., De Angelis K., Coelho M.A., Furstenau C.R., Vassallo D.V., Irigoyen M.C., Oliveira E.M.* Moderate exercise training promotes adaptations in coronary blood flow and adenosine production in normotensive rats. Clinics (Sao Paulo). 2011; 66 (12): 2105—11.
27. *Karibe A., Watanabe J., Horiguchi S., Takeuchi M., Suzuki S., Funakoshi M., Katoh H., Keitoku M., Satoh S., Shirato K.* Role of cytosolic Ca^{2+} and protein kinase C in developing myogenic contraction in isolated rat small arteries. Am. J. Physiol. 1997; 272: H1165—72.
28. *Korzick D.H., Laughlin M.H., Bowles D.K.* Alterations in PKC signaling underlie enhanced myogenic tone in exercise-trained porcine coronary resistance arteries. J. Appl. Physiol. 2004; 96: 1425—32.
29. *Carmeliet P.* Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat. Med. 2000; 6 (4): 389—95.
30. *Shintani S., Murohara T., Ikeda H., Ueno T., Honma T., Katoh A., Sasaki K., Shimada T., Oike J., Imaizumi T.* Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2001; 103: 2776—9.
31. *Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P.* Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 593—600.
32. *Rehman J., Li J., Parvathaneni L., Karlsson G., Panchal V.R., Temm C.J., Mathenthiran J., March K.L.* Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte-/macrophage-derived angiogenic cells. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43 (12): 2314—8.
33. *Laufs U., Urhausen A., Werner N. et al.* Running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2005; 12 (4): 407—14.
34. *Ribeiro F., Ribeiro I.P., Alves A.J., do Céu Monteiro M., Oliveira N.L., Oliveira J., Amado F., Remião F., Duarte J.A.* Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2013; Jun 26.

35. *Isner J.M., Losordo D.W.* Therapeutic angiogenesis for heart failure. Nat. Med. 1999; 5 (5): 491—2.

36. *Brixius K., Schoenberger S., Ladage D. et al.* Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic endostatin signaling in overweight men aged 50—60 years. Br. J. Sports Med. 2008; 42 (2): 126—9.

37. *Cai W., Vosschulte R., Afsah-Hedjri A., Koltai S., Kocsis E., Scholz D., Kostin S. et al.* Altered balance between extracellular proteolysis and antiproteolysis is associated with adaptive coronary arteriogenesis. J. Mol. Cell Cardiol. 2000, 32: 997—1011.

38. *Hedin U., Bottger BA., Luthman J., Johansson S., Thyberg J.* A substrate of the cell-attachment sequence of fibronectin (Arg-Gly-Asp-Ser) is sufficient to promote transition of arterial smooth muscle cells from a contractile to a synthetic phenotype. Dev. Biol. 1989; 133 (2): 489—501.

39. *Carrow R.E., Brown R.E., Van Huss W.D.* Fiber sizes and capillary to fiber ratios in skeletal muscle of exercised rats. Anat. Rec. 1967; 159: 33—9.

40. *Ingjer F.* Effects of endurance training on muscle fiber ATP-ase activity, capillary supply and mitochondrial content in man. J. Physiol. 1979; 294: 419—32.

41. *Ulker P., Yaras N., Yalcin O., Celik-Ozenci C., Johnson P.C. et al.* Shear stress activation of nitric oxide synthase and increased nitric oxide levels in human red blood cells. Nitric Oxide. 2011; 24: 184—91.

42. *Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G., Taylor R.* Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. J. Physiol. 2004; 561: 1—25.

43. *Wan J., Ristenpart W.D., Stone H.A.* Dynamics of shear-induced ATP release from red blood cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008; 105: 16432—7.

44. *Ellison G.M., Vicinanza C., Smith A.J., Aquila I., Leone A., Waring C.D., Henning B.J., Stirparo G.G., Papait R., Scarfò M., Agosti V., Viglietto G., Condorelli G., Indolfi C., Ottolenghi S., Torella D., Nadal-Ginard B.* Adult c-kit(pos) cardiac stem cells are necessary and sufficient for functional cardiac regeneration and repair. Cell. 2013; 154 (4): 827—42. doi: 10.1016/j.cell.2013.07.039.

45. *Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Limana F., Jakoniuk I., Quaini F., Nadal-Ginard B., Bodine M.D., Leri A., Anversa P.* Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001; 98 (18): 10344—9. doi: 10.1073/ pnas.181177898.

46. *Macaluso F., Myburgh K.H.* Current evidence that exercise can increase the number of adult stem cells. J. Muscle Res. Cell Motil. 2012; 33 (3—4): 187—98. doi: 10.1007/s10974-012-9302-0.

47. *Fritzenwanger M., Lorenz F., Jung C. et al.* Differential number of $CD34^+$, $CD133^+$ and $CD34^+/CD133^+$ cells in peripheral blood of patients with congestive heart failure. Eur. J. Med. Res. 2009; 14 (3): 113—7.

48. *Brehm M., Picard F., Ebner P., Turan G., Bölke E., Köstering M., Schüller P., Fleissner T., Ilousis D., Augusta K., Peiper M., Schannwell Ch., Strauer B.E.* Effects of exercise training on mobilization and functional activity of blood-derived progenitorcells in patients with acute myocardial infarction. Eur. J. Med. Res. 2009; 14 (9): 393—405.

Поступила 02.09.2014