

УДК 616.008.939+612.76.017

ДИСЛИПИДЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В.

*ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: ermen33@mail.ru*

Физическая нагрузка моделировалась в эксперименте на 54 белых беспородных крысах. Длительность эксперимента составила 21 день, животные плавали ежедневно по 30 минут. Животные подверглись хронической физической нагрузке разной интенсивности: субмаксимальной и умеренной мощности. Проявления дислипидемии при хронических физических нагрузках зависят от ее интенсивности. Хроническая физическая нагрузка субмаксимальной мощности (аэробно-анаэробного характера) приводит к проатерогенной дислипидемии, за счет роста триацилглицеролов, общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности. Следствие хронической физической нагрузки умеренной мощности (аэробного характера) – дислипидемия антиатерогенного характера за счет увеличения холестерина липопротеинов высокой плотности при стабильности атерогенных липидов. Физические нагрузки приводят к возрастанию фосфолипидов в крови вне зависимости от ее интенсивности.

Ключевые слова: дислипидемия, хроническая физическая нагрузка

DYSLIPIDEMIA IN CHRONIC PHYSICAL LOADS OF DIFFERENT INTENSITY

Ermolaeva E.N., Krivokhizhina L.V.

South Ural State Medical University (SUSMU), Chelyabinsk, e-mail: ermen33@mail.ru

Physical activity was simulated in an experiment on 54 white rats. The experiment lasted 21 days, the animals were swimming for 30 minutes daily. Animals were subjected to chronic physical exercise of different intensities: submaximal and moderate power. Manifestations of dyslipidemia in chronic physical activity depends on its intensity. Chronic submaximal exercise capacity (aerobic-anaerobic nature) leads to pro-atherogenic dyslipidemia, due to the growth of triacylglycerols, total cholesterol, very low density lipoproteins. Consequence of chronic physical activity of moderate power (aerobic character) – anti-atherogenic dyslipidemia nature by increasing high-density lipoprotein cholesterol with stability of atherogenic lipids. Physical activity leads to an increase in blood phospholipids irrespective of its intensity.

Keywords: dyslipidemia, chronic exercise

Сегодня в литературе нет однозначного мнения по вопросу влияния физических нагрузок на липидный обмен, нарушения которого лежат в основе большого числа заболеваний. Хорошо известно об антиатерогенном эффекте физических нагрузок [9], в то же время, накоплен материал об проатерогенном действии интенсивных занятий спортом [1].

Патогенное влияние дислипидемий на организм не ограничивается атерогенезом. Исследования свидетельствуют о существовании и целого спектра неатерогенных влияний дислипидемии, к которым относятся: повышение вязкости крови, усиление активности свертывающей системы, уменьшение антиагрегационной активности сосудистой стенки, нарушения в микроциркуляции органов, изменение регуляции на различных уровнях, в том числе нервном аппарате сосудов, что может существенно лимитировать спортивную работоспособность и способствовать развитию патологии сердечно-сосудистой системы [2].

Цель исследования – в условиях эксперимента изучить влияние хронической физической нагрузки различной интенсивности на изменение липидного профиля крови.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 54 белых беспородных крысах обоего пола массой 250–300 граммов. Все эксперименты выполнены согласно Европейской Конвенции по защите экспериментальных животных (Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотра в 1983 г.). Исследуемые животные были разделены на контрольную группу (интактные крысы), опытные – животные, подвергавшиеся хронической физической нагрузке (ХФН) разной интенсивности. Одни животные подверглись ХФН субмаксимальной мощности, другие ХФН умеренной мощности. ХФН субмаксимальной мощности моделировали ежедневным плаванием в течение 30 минут при температуре воды – 32 °С. Нагрузку увеличивали постепенно: первые семь дней животные ежедневно плавали без груза, следующие две недели животные плавали с грузом 2% от массы тела. На 9-й, 15-й и 21-й день эксперимента, животные подвергались дополнительно максимальной физической нагрузке: плавали в течение 4-х минут с грузом массой 20% от веса тела. ХФН умеренной мощности моделировали ежедневным плаванием в течение 30 минут при температуре воды – 32 °С. Эксперимент длился 21 день. Забор крови производился из сердца под эфирным наркозом сразу после физической нагрузки.

Общий холестерол (ОХ), триацилглицеролы (ТГ) и холестерол липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) определяли с помощью наборов Олъевекс-диагностикум (Санкт-Петербург). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой и очень низкой

плотности (Х-ЛПНП и Х-ЛПОНП) последовательно рассчитывали по формуле Friedewald. Фосфолипиды (ФЛ) определяли прямым ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов реагентов фирмы Sentinel (Италия). Для определения использовали сертифицированное оборудование: полуавтоматический биохимический анализатор (фотометр) ROKI (Ольвекс Диагностикум); спектрофотометр СФ-104 (Россия). Для определения достоверности различий средних величин применяли критерии непараметрической статистики Манна-Уитни (U); определяли основную тенденцию изменений (тренд) и коэффициент аппроксимации.

Результаты исследования и их обсуждение

Хроническая физическая нагрузка субмаксимальной мощности относительно контроля привела к дислипидемии в виде

достоверного возрастания ФЛ (9-е–21-е сутки), ТГ (15-е–21-е сутки), ОХ (9-е–21-е сутки). Достоверное увеличение холестерина в ЛПОНП регистрируется на 15-е–21-е сутки, а в ЛПВП – на 21-е сутки (таблица).

В условиях моделирования на крысах хронической физической нагрузки умеренной мощности относительно контроля выявлено: во все сроки эксперимента повышение уровня ФЛ; содержание ТГ, ОХ, Х-ЛПОНП, Х-ЛПНП не изменяется, но повышается Х-ЛПВП (9-е–21-е сутки); тренд коэффициента атерогенности указывает на его снижение (коэффициент аппроксимации 0,601). Сравнивая показатели липидного обмена при ХФН разной интенсивности, выявлено различие лишь по ТГ (р-0,04U) на 21-е сутки эксперимента.

Влияние физической нагрузки на изменение липидного профиля крови

Группы сравнения	Контроль	Опыт (животные, подвергшиеся многократной физической нагрузке)		
		9 сутки	15 сутки	21 сутки
Фосфолипиды, ммоль/л				
ХФН субмакс. мощности	1,25 ± 0,04	2,24 ± 0,14* p-0,0036 U	2,46 ± 0,07* p-0,003 U	2,48 ± 0,09* p-0,004 U
ХФН умеренной мощности		1,88 ± 0,08* p-0,0037U	2,15 ± 0,10* p-0,04U	2,19 ± 0,13* p-0,0036U
Триацилглицеролы, ммоль/л				
ХФН субмакс. мощности	0,836 ± 0,026	0,92 ± 0,05	0,94 ± 0,02* p-0,024 U	1,17 ± 0,07* p-0,0005 U
ХФН умеренной мощности		0,925 ± 0,04	0,935 ± 0,05	0,90 ± 0,07 ** p-0,04U
Общий холестерол, ммоль/л				
ХФН субмакс. мощности	2,42 ± 0,10	2,88 ± 0,13* p-0,016 U	2,99 ± 0,08* p-0,006 U	3,09 ± 0,10* p-0,0005 U
ХФН умеренной мощности		2,67 ± 0,12	2,67 ± 0,15	2,72 ± 0,08
Х-ЛПОНП, ммоль/л				
ХФН субмакс. мощности	0,38 ± 0,07	0,42 ± 0,02	0,43 ± 0,01* p-0,0227 U	0,47 ± 0,01* p-0,006 U
ХФН умеренной мощности		0,42 ± 0,02	0,425 ± 0,02	0,41 ± 0,03
Х-ЛПНП, ммоль/л				
ХФН субмакс. мощности	1,31 ± 0,17	1,45 ± 0,18	1,57 ± 0,07	1,41 ± 0,16
ХФН умеренной мощности		1,21 ± 0,12	1,20 ± 0,16	1,24 ± 0,12
Х-ЛПВП, ммоль/л				
ХФН субмакс. мощности	0,88 ± 0,06	1,01 ± 0,09	0,99 ± 0,01	1,14 ± 0,03* p-0,003 U
ХФН умеренной мощности		1,04 ± 0,03* p-0,016U	1,06 ± 0,037* p-0,016U	1,07 ± 0,033* p-0,007U
Коэффициент атерогенности				
ХФН субмакс. мощности	2,01 ± 0,32	1,98 ± 0,31	2,01 ± 0,08	1,66 ± 0,15
ХФН умеренной мощности		1,58 ± 0,13	1,68 ± 0,25	1,64 ± 0,06

Пр и м е ч а н и е . * U – достоверность различий с интактными животными по критерию Манна-Уитни; количество животных в опытной группе было от 6 до 14 на один срок исследования; * p-U – достоверность с контролем; ** p-U – достоверность с ХФН субмаксимальной мощности.

Характерно постепенное возрастание фосфолипидов в крови вне зависимости от интенсивности физической нагрузки, что можно рассматривать как процесс адаптации. Указывается, что фосфолипиды способствуют кислородному снабжению интенсивно работающих мышц, в результате чего увеличивается выносливость и ускоряется их восстановление [3]. Состав фосфолипидов цитоплазматических мембран органов и тканей отличается большим разнообразием. Фосфатидилхолин основа каркаса мембраны клетки, обеспечивает текучесть, распределение заряда, функцию ферментов и других мембранных молекул. Фосфатидилхолин необходим для регенерации мембран клеток в норме и после их повреждения в результате спортивной травмы. Добавки фосфотидилхолина могут быть полезными для спортсменов при выполнении упражнений на выносливость, поддерживают нормальный уровень холестерина в крови, печени, нормализуют функции головного мозга из-за содержания холина, который составляет около 15 % молекулы фосфотидилхолина [7]. В ответ на стимуляцию внешних раздражителей фосфатидилхолин гидролизует при участии фосфолипазы Д и образуется фосфатидная кислота, которая является вторичным мессенджером в регуляции активности протеинкиназ, G-белков, фосфатидилинозитолкиназ, аденилатциклаз и других сигнальных молекул [8]. Одним из сигнальных белков, который положительно регулируется фосфатидной кислотой – mTOR, который является ключевым регулятором роста мышц. В частности, повышение энергетики, уровня аминокислот, содержание факторов роста может увеличить синтез сократительных белков через mTOR – зависимый механизм. Некоторые исследования показали, что для передачи сигналов по mTOR – зависимому механизму – требуются механические стимулы, что в итоге может привести к гипертрофии мышц, увеличению их выносливости и ускорении процессов восстановления [6]. Фосфатидилсерин имеет множество структурных и регулирующих функций. Фосфатидилсерин обладает прямым и косвенным действием на интегральные и мембранные белки, следовательно, он модулирует активность рецепторов, ферментов, ионных каналов и сигнальных молекул. Было продемонстрировано, что фосфатидилсерин, является эффективным фактором борьбы со стрессом, вызванны физической нагрузкой, и используется для профилактики перетренированности. Фосфотидилсерин может ускорить восстанов-

ление поврежденных мышечных волокон, предотвратить боли в мышцах, улучшить самочувствие, и, возможно, обладает эргогенными свойствами. Может защищать мышечные мембраны от повреждения фосфолипазой, которая образуется в ответ на мышечную травму. Кроме того, фосфотидилсерин может увеличить скорость транспорта глюкозы в мышечные клетки и, следовательно, повысить восстановление мышечного гликогена после физических нагрузок [10]. Гидролиз полиглицерофосфатидов сопровождается высвобождением кардиолипина. Кардиолипин является уникальным фосфолипидом и играет важную роль в митохондриальной структуре и биоэнергетике клетки [4]. Свойства кардиолипина позволяют ему взаимодействовать с внутренней поверхностью митохондрий и облегчать выполнение митохондриальных функций.

Антиатерогенный или проатерогенный эффект физической нагрузки зависит от ее интенсивности. Хроническая физическая нагрузка умеренной мощности (аэробного характера) обладает антиатерогенным эффектом за счет возрастания Х-ЛПВП и стабильности остальных липидов проатерогенного характера. По данным мета-анализа 49 рандомизированных контролируемых исследований, регулярная аэробная нагрузка у лиц старше 18 лет оказывает значительный антиатерогенный эффект, вызывая увеличение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 2 %, снижение уровня общего холестерина (ОХС) на 2 % и уровня триглицеридов (ТГ) на 9 % [9]. Однако хроническая физическая нагрузка субмаксимальной мощности (аэробно-анаэробного характера) приводит к проатерогенной дислипидемии за счет роста ТГ, ОХ, Х-ЛПОНП, что соответствует публикациям об атерогенном влиянии интенсивных занятий спортом [1]. Кроме того, при экстремальных состояниях может быть дефицит холестерина в надпочечниках, что диктует необходимость повышения доставки холестерина с фракцией липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При этом одновременно нарастает уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП-3) и эфирохолестеринпереносящих белков. В нашем исследовании при субмаксимальной физической нагрузке зарегистрировано компенсаторное возрастание Х-ЛПВП на 21-й день эксперимента. Высокое содержание ТАГ может быть связано с повышением резистентности скелетных мышц к инсулину [12]. Спортсмены, выполняющие физические упражнения на выносливость,

весьма чувствительны к инсулину и обладают высоким содержанием ТГ, что аналогично тому, что наблюдается у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью. Чтобы объяснить это несоответствие так называемого «парадокса спортсмена», Liu и его коллеги предложили доказательства, а именно, диацилглицерин ацилтрансфераза (DGAT1) приводит к аккумуляции ТГ у спортсменов [11]. Основой повышения ТГ и ОХ может быть гипоксия, вызванная интенсивной физической нагрузкой. Индуцированная активация передачи сигналов через фактор, индуцируемый гипоксией (HIF) в гепатоцитах, приводит к изменению липидного обмена и увеличивает в них накопление липидов. Ключевую роль в биосинтезе липидов играет липин, семейство белков, деятельность которых катализирует превращение фосфатидной кислоты в диацилглицерол, в предпоследнем шаге синтеза триацилглицеролов [5]. Mylonis I. и соавторы доказали наличие связи между HIF-1 α – Липин-1 (Lipin 1) и особенностью метаболического ответа клеток на гипоксию [13]. Кроме того, как следствие повышающей регуляции HIF-1, возрастают уровни мРНК для миоглобина, сосудистого фактора роста эндотелия и гликолитических ферментов, таких как фосфофруктокиназы, увеличивается плотность митохондрий и капилляров в мышечной ткани.

Выводы

1. Хроническая физическая нагрузка субмаксимальной мощности (аэробно-анаэробного характера) приводит к проатерогенной дислипидемии за счет роста ТГ, ОХ, Х-ЛПОНП.
2. Хроническая физическая нагрузка умеренной мощности (аэробного характера) приводит к дислипидемии антиатерогенного характера за счет увеличения холестерина липопротеинов высокой плотности при стабильности атерогенных липидов.
3. Физические нагрузки приводят к возрастанию фосфолипидов в крови вне зависимости от ее интенсивности.

Список литературы

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Олферьев А.М., Бондаренко И.З. Модификация уровней липопротеидов и аполипротеинов крови с помощью физических нагрузок разного вида и интенсивности у здоровых мужчин с нормо- и гиперлипидемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 2. – С. 74–83.
2. Мельников А.А., Видулов А.Д. Липидный профиль и деформируемость эритроцитов у спортсменов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 1. – С. 13–15.

3. Скатков С.А. Фосфолипиды и физическая активность // Теория и практика физической культуры. – 2002. – № 6. – С. 62–63.
4. Croston T., Shepherd D., Thapa D. et al. Evaluation of the cardiolipin biosynthetic pathway and its interactions in the diabetic heart / T. Croston, D. Shepherd, D. Thapa et al // Life Sci. – 2013. – Vol. 93, № 8. – P. 313–322.
5. Han G.S. The Saccharomyces cerevisiae Lipin homolog is a Mg²⁺-dependent phosphatidate phosphatase enzyme / G.S. Han, W.I. Wu, G.M. Carman // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 9210–9218.
6. Hornberger T. The role of phospholipase D and phosphatidic acid in the mechanical activation of mTOR signaling in skeletal muscle / T. Hornberger, W. Chu, Y. Mak et al. // Proc Natl Acad Sci. – 2006. – V. 103. – P. 4741–4746.
7. Jäger R. Phospholipids and sports performance / R. Jäger, M. Purpura, M. Kingsley // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2007. – № 4. – P. 5–13.
8. Joy J. Phosphatidic acid enhances mTOR signaling and resistance exercise induced hypertrophy / J. Joy, D. Gundermann, R. Lowery et al. // Nutrition & Metabolism. – 2014. – № 11. – P. 29–39.
9. Kelley G.A. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials / G.A. Kelley, K.S. Kelley // J Mens Health Gend. – 2006. – Vol. 3, № 1. – P. 61–70.
10. Kingsley M. Effects of phosphatidylserine on exercise capacity during cycling in active males / M. Kingsley, M. Miller, L.P. Kilduff et al. // Med Sci Sports Exerc. – 2006. – Vol. 38, № 1. – P. 64–71.
11. Liu L. Upregulation of myocellular DGAT1 augments triglyceride synthesis in skeletal muscle and protects against fat-induced insulin resistance / L. Liu, Y. Zhang, N. Chen et al. // J Clin Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 1679–1689.
12. Muoio D.M. Revisiting the connection between intramyocellular lipids and insulin resistance: a long and winding road / D.M. Muoio // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55. – P. 2551–2554.
13. Mylonis I. Hypoxia causes triglyceride accumulation by HIF-1-mediated stimulation of lipin 1 expression / I. Mylonis, H. Sembongi, C. Befani et al. // J Cell Sci. – 2012. – Vol. 125. – P. 3485–3493.
14. Sgouraki E. Acute exercise: response of HDLC, LDL-C lipoproteins and HDL-C subfractions levels in selected sport disciplines / E. Sgouraki, A. Tsopanakis, C. Tsopanakis // J. Sports Med. Phys. Fitness. – 2001. – V. 41, № 3. – P. 386–391.

References

1. Bubnova M.G., Aronov D.M., Olferiev A.M., Bondarenko I.Z. Modifikacija urovnj lipoproteidov i apolipoproteinov krvi s pomoshh'ju fizicheskikh nagruzok raznogo vida i intensivnosti u zdravovykh muzhchin s normo- i giperlipidemijs // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2005. T. 2. pp. 74–83.
2. Melnikov A.A., Vikulov A.D. Lipidnyj profil' i deformiruemość jeritroцитов u sportsmenov // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. 2004. no. 1. pp. 13–15.
3. Skatkov S.A. Fosfolipidy i fizicheskaja aktivnost // Teorija i praktika fizicheskaj kul'tury. 2002. no. 6. pp. 62–63.
4. Croston T., Shepherd D., Thapa D. et al. Evaluation of the cardiolipin biosynthetic pathway and its interactions in the diabetic heart / T. Croston, D. Shepherd, D. Thapa et al // Life Sci. 2013. Vol. 93, no. 8. pp. 313–322.
5. Han G.S. The Saccharomyces cerevisiae Lipin homolog is a Mg²⁺-dependent phosphatidate phosphatase enzyme / G.S. Han, W.I. Wu, G.M. Carman // J. Biol. Chem. 2006. Vol. 281. pp. 9210–9218.
6. Hornberger T. The role of phospholipase D and phosphatidic acid in the mechanical activation of mTOR signaling

in skeletal muscle / T. Hornberger, W. Chu, Y. Mak et al. // *Proc Natl Acad Sci*. 2006. V. 103. pp. 4741–4746.

7. Jäger R. Phospholipids and sports performance / R. Jäger, M. Purpura, M. Kingsley // *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2007. no. 4. pp. 5–13.

8. Joy J. Phosphatidic acid enhances mTOR signaling and resistance exercise induced hypertrophy / J. Joy, D. Gundermann, R. Lowery et al. // *Nutrition & Metabolism*. 2014. no. 11. pp. 29–39.

9. Kelley G.A. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials / G.A. Kelley, K.S. Kelley // *J Mens Health Gend*. 2006. Vol. 3, no. 1. pp. 61–70.

10. Kingsley M. Effects of phosphatidylserine on exercise capacity during cycling in active males / M. Kingsley, M. Miller, L.P. Kilduff et al. // *Med Sci Sports Exerc*. 2006. Vol. 38, no. 1. pp. 64–71.

11. Liu L. Upregulation of myocellular DGAT1 augments triglyceride synthesis in skeletal muscle and protects against fat-induced insulin resistance / L. Liu, Y. Zhang, N. Chen et al. // *J Clin Invest*. 2007. Vol. 117. pp. 1679–1689.

12. Muoio D.M. Revisiting the connection between intramyocellular lipids and insulin resistance: a long and winding road / D.M. Muoio // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. pp. 2551–2554.

13. Mylonis I. Hypoxia causes triglyceride accumulation by HIF-1-mediated stimulation of lipin 1 expression / I. Mylonis, H. Sembongi, C. Befani et al. // *J Cell Sci*. 2012. Vol. 125. pp. 3485–3493.

14. Sgouraki E. Acute exercise: response of HDLC, LDL-C lipoproteins and HDL-C subfractions levels in selected sport disciplines / E. Sgouraki, A. Tsopanakis, C. Tsopanakis // *J. Sports. Med. Phys. Fitness*. 2001. V. 41, no. 3. pp. 386–391.

Рецензенты:

Львовская Е.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биохимии, ФГБОУ ВПО «УралГУФК», г. Челябинск;

Латюшин Я.В., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии, ФГБОУ ВПО «УралГУФК», г. Челябинск.