

# ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

## Rehabilitation Medicine and Medical Rehabilitation Technologies

ВЛАДИМИРСКИЙ В.Е. И ДР. | ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Обзорная статья / Review article

УДК 615.8:616-036.86-08-07

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-3-16-25>

### Значение физических нагрузок в реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Владимирский В.Е.<sup>1</sup>, Владимирский Е.В.<sup>1</sup>, Лунина А.Н.<sup>1</sup>, Фесюн А.Д.<sup>2</sup>, Рачин А.П.<sup>2</sup>, Лебедева О.Д.<sup>2</sup>,  
Яковлев М.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

#### Резюме

В обзоре проанализированы данные научных публикаций о влиянии молекулярных механизмов, инициируемых физическими нагрузками на функцию сердечно-сосудистой системы и течение кардиальных заболеваний. Как показала практика и ряд доказательных исследований, благоприятные эффекты физических нагрузок на исходы заболеваний при ряде кардиальных нозологий сопоставимы с медикаментозным лечением. Многочисленные механизмы опосредуют преимущества регулярных физических упражнений для оптимального функционирования сердечно-сосудистой системы. Физические упражнения вызывают широко распространенные изменения в многочисленных клетках, тканях и органах в ответ на повышенную метаболическую потребность, включая адаптацию сердечно-сосудистой системы.

Физические упражнения, включающие различные виды аэробных упражнений разной интенсивности и длительности, являются важным компонентом терапевтического лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Знание молекулярных основ влияния физических нагрузок на сердечно-сосудистую систему дает возможность использовать биохимические маркеры для оценки эффективности реабилитационных программ.

**Ключевые слова:** кардиореабилитация, сердечно-сосудистые заболевания, физические нагрузки, молекулярные механизмы

**Источник финансирования:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Владимирский В.Е., Владимирский Е.В., Лунина А.Н., Фесюн А.Д., Рачин А.П., Лебедева О.Д., Яковлев М.Ю. Значение физических нагрузок в реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Вестник восстановительной медицины*. 2021; 20 (3): 16-25. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-3-16-25>

**Для корреспонденции:** Лебедева Ольга Даниаловна, e-mail: [Lebedeva-OD@yandex.ru](mailto:Lebedeva-OD@yandex.ru)

Статья получена: 29.03.2021

Статья принята к печати: 18.06.2021

# The Importance of Physical Activity in the Rehabilitation of Patients with Cardiovascular Diseases

Vladimir E. Vladimirovsky<sup>1</sup>, Evgeniy V. Vladimirovsky<sup>1</sup>, Anna N. Lunina<sup>1</sup>, Anatoliy D. Fesyun<sup>2</sup>, Andrey P. Rachin<sup>2</sup>, Olga D. Lebedeva<sup>2</sup>, Maxim Yu. Yakovlev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia Federation

## Abstract

The review analyzes the data of scientific publications on the effects of molecular mechanisms initiated by physical exertion on the function of the cardiovascular system and the course of cardiac diseases. As practice and a number of evidence-based studies have shown, the beneficial effects of physical activity on the outcomes of diseases in a number of cardiac nosologies are comparable to drug treatment. Numerous mechanisms mediate the benefits of regular exercise for optimal cardiovascular function. Exercises cause widespread changes in numerous cells, tissues, and organs in response to increased metabolic demand, including adaptation of the cardiovascular system. Physical exercises, which include various types of aerobic exercises of varying intensity and duration, is an important component of the therapeutic treatment of patients with cardiovascular diseases. Knowledge of the molecular basis of the physical activity impact on the cardiovascular system makes it possible to use biochemical markers to assess the effectiveness of rehabilitation programs.

**Keywords:** cardiorehabilitation, cardiovascular diseases, physical activity, molecular mechanisms

**Acknowledgments:** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest:** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Vladimirovsky V.E., Vladimirovsky E.V., Lunina A.N., Fesyun A.D., Rachin A.P., Lebedeva O.D., Yakovlev M.Yu. The Importance of Physical Activity in the Rehabilitation of Patients with Cardiovascular Diseases. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20 (3):16-25. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-3-16-25>

**For correspondence:** Lebedeva O.D., e-mail: Lebedeva-OD@yandex.ru

**Received:** March 29, 2021

**Accepted:** Jun 18, 2021

Физические нагрузки являются основным компонентом медицинской реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Как показала практика и ряд доказательных исследований, благоприятные эффекты физических нагрузок на исходы заболеваний при ряде кардиальных нозологий сопоставимы с медикаментозным лечением. Результаты некоторых рандомизированных контролируемых исследований, систематических обзоров и мета-анализов с применением физических нагрузок, основанных на поисках в базах Medline, Embase, Cochrane Central и др., представлены в таблице 1.

По данным Thomas RJ et al. применение методов реабилитации при заболеваниях сердца с целью вторичной профилактики ССЗ [1], дает врачу еще один инструмент, позволяющий повлиять на сложившуюся в развитых странах неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию с распространением и летальностью от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это подтверждается также данными Pieroli MF et al., изучавшими возможности вторичной профилактики с помощью сердечной реабилитации в рамках Европейской ассоциации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации [2]. Достоверные положительные результаты кардиореабилитации, по данным венозно-окклюзионной плетизмографии, в отношении показателей регионарной гемодинамики после применения разгрузочной лечебной гимнастики в сочетании с внутривенным лазерным облучением крови (ВЛОК) на фоне рационально подобранной дифференцированной медикаментозной терапии получены у 100 больных с ДКМП И.С. Исмаиловым. и др. [3], а также при применении других методов кардиореабилитации (КР) у больных с нарушением ритма сердца (мерцательная аритмия), гипертонической болезнью, ИБС и др. [4-7].

**Целью** кардиореабилитации (КР) являются восстановление оптимального физиологического, психологи-

ческого и профессионального статуса, снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В большинстве современных руководств по сердечно-сосудистым заболеваниям во всем мире реабилитация при заболеваниях сердца является рекомендацией I класса (American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC), Российского кардиологического общества).

В данном обзоре приведены данные о некоторых молекулярных основах адаптации и лечебных эффектах физических нагрузок, включаемых в программы КР.

## Эффекты физических нагрузок у здоровых и больных метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Человек осуществляет физическую активность за счет синергичной работы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата [8]. Первая функциональная система отвечает за захват атмосферного кислорода и его диффузию в кровотоки. Вторая – за системное распределение насыщенной кислородом крови, которая зависит от насосной функции сердца. Третья система (костно-мышечная система) – за захват и извлечение молекулярного кислорода из кровотока и превращение его в энергию посредством внутриклеточных биохимических реакций. Пациенты с респираторными заболеваниями, как правило, испытывают трудности с захватом и распространением кислорода в результате изменений их легочных объемов и возможностей, что напрямую влияет на их толерантность к физической нагрузке. У пациентов со сниженной функцией левого желудочка наблюдается уменьшение фракции выброса и уменьшение количества системного кислорода, что также приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, по данным Jardins T. [9].

**Таблица 1.** Исследования с применением физических нагрузок  
**Table 1.** Physical activity studies

1-й автор / 1 <sup>st</sup> author	Год / Year	Страна / Country	Дизайн, Длительность / Design Duration	Тип физических нагрузок / Type of physical activity	Биохимические маркеры и результаты / Biochemical markers and results
Slentz C.A.	2016	США. Университет Дьюка / the USA. Duke University	Рандомизированное контролируемое исследование с 2009 по 2013 год, (n = 237) / Randomized controlled trial from 2009 to 2013, (n = 237)	Ходьба в сочетании с упражнениями средней интенсивности / Walking in combination with moderate-intensity exercise	Содержание глюкозы. Улучшение толерантности к глюкозе / Glucose content. Improved glucose tolerance
Conn V.S.	2014	Великобритания. Йоркский университет / the United Kingdom. The University of York	Систематический обзор и метаанализ. 2509 испытуемых / Systematic review and meta-analysis. 2509 test subjects	Аэробные физические упражнения для взрослых / Aerobic exercise for adults	Улучшение чувствительности к инсулину. Снижение риска развития диабета / Improved sensitivity to insulin. Reducing the risk of developing diabetes
Lin X.	2015	США. Университет Браун / the USA. Brawn University	Систематический обзор и метаанализ 160 рандомизированных контролируемых исследований (7487 участников) / Systematic review and metaanalysis of 160 randomized controlled trials (7,487 participants)	Аэробные физические упражнения / Aerobic exercise	После физической нагрузки наблюдался более высокий уровень интерлейкина и более низкий уровень лептина, фибриногена и ангиотензина II / After exercise, higher levels of interleukin and lower levels of leptin, fibrinogen, and angiotensin II were observed.
Fontana L.	2007	США. Медицинский факультет Вашингтонского университета / the USA. Washington University School of Medicine	1-годичное рандомизированное контролируемое исследование (48 лиц) / 1-year randomized controlled trial (48 individuals)	Аэробные физические упражнения в течение 1-го года / Aerobic exercise during the 1st year	Общее содержание жира в организме, липопротеины, С-реактивный белок (СРБ) / Total body fat, lipoproteins, C-reactive protein (CRP)
Kasapis C.	2005	США. Университет Коннектикута, Фармингтон / the USA. University of Connecticut, Farmington	Систематический обзор 42 статей с 1975 по май 2004 года / Systematic review of 42 articles from 1975 to May 2004	Аэробные физические упражнения / Aerobic exercise during the 1st year	СРБ. Долгосрочный «противовоспалительный» эффект / CRP. Long-term "anti-inflammatory" effect

Ряд исследований (Stanford K.I. и соавт., Nystoriak M.A. и соавт. [10,11]) показали, что устойчивая физическая активность связана с уменьшением маркеров воспаления, улучшением обмена веществ, снижением риска развития сердечной недостаточности, а также улучшением общей выживаемости. Egan B. и соавт. [12] отмечают, что физические упражнения улучшают общее метаболическое здоровье и уменьшают риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2).

В проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях Slentz C.A. и соавт. [13], применяя только физические тренировки, а также физические тренировки в комплексе с диетой, установили улучшение толерантности к глюкозе; Conn V.S. и соавт. [14], отмечают, что при применении физических упражнений улучшалась чувствительность к инсулину, а по данным Lin X. и соавт. [15], уменьшение концентрации атерогенных липидов. Это происходит, главным образом, посредством адаптационных перестроек скелетных мышц, печени и жировой ткани [16]. По данным Fiuza-Luces C. и соавт., физические упражнения также улучшают функцию сердечно-сосудистой системы посредством ее адаптации к нагрузкам [17]. Регулярные физические упражнения снижают частоту сердечных сокращений в покое, артериальное давление и атерогенные маркеры [18]. В исследовании Fontana L.

установлено, что физические упражнения улучшают перфузию миокарда и повышают уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые снижают сердечно-сосудистые риски [19].

Важно отметить, что некоторые из этих полезных эффектов упражнений очевидны независимо от потери веса. Так, исследования Swift D.L. и соавт. [20] показали, что физические упражнения могут улучшить метаболическое и сердечно-сосудистое здоровье, способствовать нормализации артериального давления и уровня ЛПВП. Эти данные указывают на то, что физические упражнения, независимо от изменений массы тела, приводят к значительным улучшениям сердечно-сосудистой системы и метаболического здоровья.

Доказано, что физические упражнения оказывают аналогичное влияние на улучшение функции сердечно-сосудистой системы у пациентов с нормальным и избыточным весом. В годичном исследовании Fontana L. и соавт. у лиц без ожирения увеличение расхода энергии на 16–20% (при любой форме упражнений) без диетического вмешательства привело к снижению массы жира на 22,3%, а также уровня холестерина ЛПНП и концентрации С-реактивного белка, по данным исследования [21]. У людей с избыточным весом 7-9 месяцев низкоинтенсивных упражнений (ходьба ~ 19 км в неделю при пике VO<sub>2</sub> 40–55%) значитель-

но повышали кардиореспираторную работоспособность, по сравнению с людьми, ведущими сидячий образ жизни. Вместе эти данные Duscha B.D. и соавт. указывают на то, что физические упражнения снижают риск или тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний у всех лиц – с низкой, нормальной и высокой массой тела, без и с метаболическими расстройствами [22]).

### **Механизмы, лежащие в основе клинических эффектов физической реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Многочисленные механизмы опосредуют преимущества регулярных физических упражнений для оптимального функционирования сердечно-сосудистой системы. Физические упражнения приводят к изменениям в многочисленных клетках, тканях и органах, возникающим в ответ на повышенную метаболическую потребность, включая адаптацию сердечно-сосудистой системы [23].

Физические упражнения по данным Stanford K.I. и соавт., Vettor R. и соавт. усиливают митохондриальный биогенез в адипоцитах [24], миоцитах скелетных мышц, кардиомиоцитах [25], увеличивая аэробное дыхание в этих тканях. Кроме того, физические упражнения улучшают доставку кислорода к тканям за счет вазодилатации и ангиогенеза, защищая от ишемически-реперфузионного повреждения сердца, по данным Borges J.P. и соавт. [26]. Кроме того, в исследовании Kasaris C. и соавт. [27] показано, что физические упражнения вызывают длительный противовоспалительный эффект, который обратно связан с активным воспалением, обычно наблюдаемым при ССЗ и ожирении. По данным Joki Y. и соавт., миокины, высвобождаемые из скелетной мускулатуры во время физических упражнений, частично опосредуют эти противовоспалительные эффекты и способствуют межклеточным перекрестным реакциям, чтобы опосредовать дальнейшее сердечно-сосудистое ремоделирование [28].

### **Физические упражнения улучшают биогенез и функцию митохондрий**

Многие из преимуществ, получаемых от физических упражнений, обусловлены митохондриальной адаптацией органов и тканей. Так, по данным Irving B.A. и соавт., физические упражнения улучшают долговременную кардиореспираторную работоспособность ( $VO_2$ ) за счет увеличения содержания митохондрий и десатурации миоглобина в скелетной мышечной ткани, улучшая окислительную способность скелетной мускулатуры по данным [29]. По данным Koporcka A.R. и соавт., происходит увеличение поглощения и утилизации кислорода скелетной мышцей в ответ на регулярные аэробные физические нагрузки [30] и защита от уменьшения артерио-венозной разницы по  $O_2$ , приводящей к тому, что в единицу времени требуется больше крови для обеспечения потребности тканей в кислороде [31].

Митохондриальный биогенез также усиливается в кардиомиоцитах в ответ на физические нагрузки. Вероятно, это связано с повышенной активацией АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) и последующим увеличением экспрессии митохондриального proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ). Физическая нагрузка, по данным Tao L. и соавт. [32], также повышает способность митохондрий окислять жирные кислоты (основной субстрат используется в здоровый миокард), тем самым увеличивая потенциал для синтеза АТФ. Вызванная физической нагрузкой активация митохондриальной функции важна в предотвращении сердечно-сосудистых дисфункций.

Ожирение связано с нарушением биогенеза митохондрий в миокарде и снижением способности митохондрий к окислительному фосфорилированию и синтезу АТФ. По данным Doenst T. и соавт., при сердечной недостаточности поглощение жирных кислот и их утилизация также снижаются, что, вероятно, вызывает связанный с сердечной недостаточностью сдвиг в сторону метаболизма глюкозы с целью сохранения сердечно-сосудистой функции [33]. Однако, в ранней фазе формирования сердечной недостаточности предиабета или ожирения, миокардиальная резистентность к инсулину может стимулировать ухудшающуюся утилизацию глюкозы и ускорять формирование сердечно-сосудистой дисфункции, о чём сообщают Velez M. и соавт. [34]. Важно отметить, что чувствительность к инсулину повышается в ответ на регулярные физические упражнения, по данным Bird S.R. и соавт. [35], что имеет жизненно важное значение для снижения риска ожирения, связанного с инсулинорезистентностью. Riehle C. и соавт. было показано, что инсулин также непосредственно регулирует митохондриальный метаболизм, способствуя индукции активности гена PPAR1, стимулирующего протеиногенез, и гена GTPase, которые контролируют целостность митохондрий, энергетiku и поддержание структуры митохондриальной ДНК [36], что указывает на другой потенциальный механизм индуцированного физическими нагрузками улучшения сердечно-сосудистого здоровья через повышение функции митохондрий.

Активные формы кислорода (АФК) являются физиологическими побочными продуктами аэробного митохондриального метаболизма. Хотя они необходимы для инициации клеточной репарации или апоптоза. По данным Incalza M.A. и соавт., повышенный уровень АФК связан с воспалением и несколькими формами ССЗ, по данным [37]. Bloomer R.J. и соавт. установили, что физические нагрузки увеличивают прямую продукцию АФК митохондриями, а чистая клеточная нагрузка АФК уменьшается при физических нагрузках за счет активации антиоксидантных систем [38]. По существу, физические упражнения создают систему, в которой клетки проявляют «благоприятную» реакцию в условиях низких экспозиций АФК, позволяя антиоксидантным системам эффективно работать.

Повышая способность митохондрий предотвращать окислительные повреждения, вызванные физическими нагрузками, последние защищают их от ишемически-реперфузионного повреждения сердца. По данным Kalogeris T. и соавт., во время ишемии отсутствие кислорода в сердце создает среду, в которой возвращение оксигенированного кровотока приводит к индукции воспаления и окислительного стресса, а не к восстановлению нормальной функции [39]. В отличие от этого, вызванные физическими нагрузками адаптации митохондрий кардиомиоцитов ослабляют окислительные повреждения, вызванные ишемией-реперфузией, что приводит к уменьшению повреждения сердца и снижению риска ишемической сердечной дисфункции или смерти.

### **Физические упражнения улучшают васкуляризацию и перфузию миокарда**

Olver T.D. и соавт. установлено, что физическая тренировка индуцирует сосудистые адаптации в тканях скелетных мышц, миокарда и мозга [40]. Увеличение васкуляризации миокарда защищает от сосудистого стресса и снижает вероятность сердечного события. Calvert J.W. и соавт. установлено, что эти приспособления опосредо-

ваны через увеличение активности васкулярной эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [41]. Было также отмечено, что физические упражнения повышают интенсивность физиологического напряжения сдвига, индуцируя стресс-зависимую активность с-Src, известного как протоонкоген. Verhaar M.C. и соавт. показано, что в сосудистой эндотелии eNOS катализирует выработку оксида азота (NO), который вызывает вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и предотвращает адгезию лейкоцитов к стенкам сосудов, тем самым, уменьшая вероятность развития атеросклероза, тромбоза, ишемии или других сердечных событий [42].

Физические упражнения также индуцируют ангиогенез, однако механизмы, регулирующие этот процесс, неясны. Prior B.M. и соавт. [43], было выдвинуто предположение, что увеличение продукции оксида азота (NO) после физической нагрузки повышает уровень проангиогенных факторов, в частности, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В одном недавнем исследовании было установлено, что самцы крыс, которые проходили тренировку в течение 10 недель после искусственного ИМ, увеличивали фосфорилирование активной эндотелиальной NO синтазы, известной как протеинкиназа В (PKB) и активацию синтеза VEGF, что приводило к увеличению ангиогенеза. Хотя эти механизмы полностью не определены, ясно, что физические нагрузки индуцируют ангиогенез, усиливают ангиогенез и защищают от сосудистого стресса, тем самым уменьшая вероятность сердечного события [44].

#### **Физические упражнения уменьшают активность хронического воспаления**

Воспаление – это биологическая реакция на повреждающие стимулы. Хроническое воспаление связано с множественными заболеваниями, включая ожирение, СД 2 типа и ССЗ. Избыточное потребление питательных веществ клетками активируют адипоциты, гепатоциты, по данным Cai D. и соавт. [45], и клетки скелетных мышц для инициации синтеза легких цепей ядерного фактора транскрипции каппа, увеличение экспрессии Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), и стимулирует выброс цитокинов – TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  и CCL2. По данным Rogero M.M. и соавт. [46], последующее воспаление является умеренным по сравнению с воспалительными реакциями во время инфекции или травмы, но остается хроническим, называясь «мета-воспалением». Физические упражнения, однако, приводят к долгосрочному противовоспалительному эффекту. Liu H.W. и соавт. [47] выдвинули предположение, что вызванное физическими нагрузками снижение мета-воспаления во время болезни связано с понижающей регуляцией транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. В исследовании Lancaster G.I. и соавт. показано, что физические упражнения также уменьшают накопление моноцитов и подавляют высвобождение фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и других провоспалительных адипокинов, создавая противовоспалительный эффект [48].

Избыточная иммунная активация, вызванная ожирением, имеет особое значение для здоровья сосудов, поскольку активация TLR4 вызывает превращение моноцитов в пенистые клетки, приводя к прогрессированию атеросклероза. Физические нагрузки препятствуют развитию атеросклероза за счет снижения экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLRs) на моноцитах и макрофагах, что в последующем снижает доступность лигандов TLR4 и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов. Физические упражнения также снижают концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка,

который является предиктором формирования сердечной недостаточности при наличии атеросклероза [49].

#### **Физические упражнения усиливают межклеточную коммуникацию за счет высвобождения миокинов**

В исследовании Hoffmann C. и соавт. [50] показано, что скелетная мышца может действовать как секреторный орган путем стимулирования продукции специфических миокинов. Schnyder S. и соавт. установлено, что миокины являются химическими посредниками, которые функционируют аутокринным, паракринным или эндокринным образом, чтобы влиять на различные органы, включая скелетную мышцу, печень и жировую ткань [51]. Они представляют большой интерес в отношении сердечно-сосудистого здоровья, поскольку хорошо известные защитные действия физических упражнений на сердечно-сосудистую функцию, по крайней мере частично, опосредованы повышенной секрецией миокинов. Некоторые миокины, влияющие на сердечно-сосудистое здоровье, включают IL-6, мионектин, Fstl1 и NDNF.

#### **Интерлейкин-6 (ИЛ-6)**

ИЛ-6 был представлен в качестве первого миокина более десяти лет назад Mathur N. и соавт. [52]. Сывороточные уровни ИЛ-6 повышаются в ответ на острую аэробную нагрузку и это может улучшать метаболическое и сердечно-сосудистое здоровье. По данным Ellingsgaard H. и соавт., повышенная концентрация ИЛ-6, вызванная физическими упражнениями, может стимулировать секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в клетках кишечника L и клетках поджелудочной железы  $\alpha$ , что приводит к улучшению секреции инсулина и нормализации гликемии [53]. ИЛ-6 также усиливает липолиз и окисление жирных кислот в жировой ткани и может увеличить поглощение глюкозы через AMPK сигнальный путь (AMP-activated proteinkinase (AMPK)). Что касается сердечно-сосудистой функции, ИЛ-6, по результатам исследования Keller C. и соавт. [54], может уменьшать воспаление, ингибируя фактор некроза опухоли –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Это приводит к защитному эффекту, поскольку ФНО –  $\alpha$  участвует в прогрессировании атеросклероза, развитии сердечной недостаточности и последующих осложнений, в том числе инфаркта миокарда. Необходимы дополнительные исследования для определения прямого влияния действия ИЛ-6 на функцию сердечно-сосудистой системы.

#### **Мионектин**

Мионектин (или CTRP15) обильно экспрессируется в скелетных мышцах и повышается в ответ на хронические аэробные нагрузки. Seldin M.M. и соавт. установлено, что введение мионектина мышам дикого типа снижает уровень циркулирующих свободных жирных кислот, увеличивая поглощение жирных кислот в адипоцитах и гепатоцитах [55]. Было также установлено, что мионектин оказывает протективное действие на сердечно-сосудистое здоровье. Мыши с дефицитом мионектина имели более массивное ишемическое повреждение в ответ на ИМ, в то время как системное введение мионектина ослабляло ишемическое повреждение. Необходима дальнейшая работа, чтобы определить, наблюдаются ли эти преимущества в ответ на увеличение мионектина после физических упражнений.

#### **Фоллистатин-подобный пептид 1 (Фстл1)**

Фстл1 – гликопротеид, который принадлежит к семейству фоллистатиновых протеинов и синтезируется в скелетной мышце в ответ на тренировку. Экспрессия Fstl1 также повышена в ишемизированных и гипертрофи-

рованных сердцах мышей и функционирует как протективный фактор. Системное введение, по данным Oshima Y. и соавт. [56], Fstl1 как мышам, так и свиньям привело к снижению апоптоза, воспаления и размеров поврежденных после ишемии-реперфузии. *In vitro*, обработка культивированных кардиомиоцитов с Fstl1 уменьшает апоптоз в ответ на гипоксию-реоксигенацию путем активации статина Akt и AMPK. Одно недавнее исследование показало, что Fstl1 стимулирует раннюю активацию фибробластов, которая необходима для острой репарации и защищает сердце от разрыва после ишемии-реперфузии. Хотя точная роль вызванного физическими упражнениями повышения Fstl1 на сердечно-сосудистую функцию не была определена, эти данные указывают на то, что синтез Fstl1 увеличивается в ответ на физические упражнения и это, по данным Xi Y. и соавт. [57], способствует восстановлению сердечно-сосудистых повреждений и улучшению сердечно-сосудистой функции.

### Нейротрофический фактор нейронного происхождения (NDNF)

NDNF-это гликозилированный белок, выделяемый из эндотелиальных клеток скелетной мышцы. Хотя первоначально NDNF был идентифицирован как нейротрофический фактор, экспрессирующийся в головном и спинном мозге мыши, по данным Kuang X.L. и соавт. [58], он также высвобождается из скелетных мышц в ответ на физические нагрузки и действует как гипоксически индуцированный проангиогенный фактор, который стимулирует формирование эндотелиальной клеточной сети через активацию сигнального пути Akt/eNOS. Этот проангиогенный эффект является важным компонентом в восстановлении после ИМ; внутримышечное введение NDNF с использованием аденовирусного вектора улучшило систолическую функцию в мышечной модели ИМ. Повышенный уровень NDNF также ассоциирован со снижением гипертрофии миокарда и апоптоза в постинфарктных

сердцах. Другое исследование показало, что снижение регуляции NDNF с помощью малой интерферирующей РНК (siRNA) ухудшает восстановление после ишемического реперфузионного повреждения. Действие NDNF в кардиомиоцитах также уменьшает гипоксию-индуцированный апоптоз через активацию фокальной киназы адгезии / Akt-зависимого пути [28]. Кроме того, по данным Matthews V.B. и соавт. [59], повышенные уровни NDNF, высвобождаемого из скелетных мышц в ответ на физические нагрузки, усиливают окисление жирных кислот за счет активации AMPK. Эти данные демонстрируют важность NDNF как индуцибельного фактора эндогенной ишемии и физических нагрузок, который может усиливать ревазуляризацию и, следовательно, оказывать сердечно-сосудистое защитное действие.

### Заключение

Описанные в обзоре молекулярные механизмы, инициируемые физическими нагрузками, лежат в основе многофакторного влияния последних на функцию сердечно-сосудистой системы и течение кардиальных заболеваний. Физические упражнения являются важным компонентом терапевтического лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по данным Vega R.B. и соавт. [23], что подтверждают результаты проведенного анализа литературных источников; включавшие результаты исследований, которые были связаны с различными формами аэробных упражнений разной интенсивности (от 50 до 95% VO<sub>2</sub>) в течение периода: от 1 до 47 месяцев. Показано, что КР на основе физических упражнений улучшает сердечно-сосудистую функцию (Anderson L и соавт. [60]). Знание молекулярных основ влияния физических нагрузок дает возможность использовать биохимические маркеры для оценки эффективности реабилитационных программ. Таким образом, сопряжение теории и практики может служить толчком для развития реабилитации и понимания ее терапевтических эффектов.

### Список литературы

1. Thomas R.J., King M., Lui K. et al. AACVPR/ACC/AHA 2007 Cardiac Rehabilitation performance indicators for referral and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2007; (27): 260-90.
2. Piepoli M.F., Corrà U., Benzer W. et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. Position paper of the Cardiological Rehabilitation Section of the European Association for the Prevention of Cardiovascular Diseases and Rehabilitation. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2010; (17): 1-17.
3. Исмаилов И.С., Мамедьярова И.А., Баранов А.В., Мустафаев Р.Д., Лебедева О.Д., Ачилов А.А. Сочетанное применение кинезо- и лазеротерапии в коррекции нарушений регионарной гемодинамики при дилатационной кардиомиопатии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020; Т.97(5): 13-21. <https://doi.org/10.17116/kurort20209705113>
4. Corbalan R., Bassand J.P., Illingworth L., Kayani G., Pieper K.S., Ambrosio G., Camm A.J., Fitzmaurice D.A., Fox K.A.A., Goldhaber S.Z., Goto S., Haas S., Mantovani L.G., Misselwitz F., Turpie A.G.G., Verheugt F.W.A., Kakkar A.K., Hacke W., Gersh B.J., Luciani H.L. et al. Analysis of outcomes in ischemic vs nonischemic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: a report from the garfield-af registry. *JAMA Cardiology*. 2019; V.4(6): 526-548. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4729>
5. Haas S., Cate H.T., Accetta G., Bassand J.P., Kayani G., Kakkar A.K., Angchaisuksiri P., John Camm A., Corbalan R., Darius H., Fitzmaurice D.A., Goldhaber S.Z., Goto S., Jacobson B., Mantovani L.G., Misselwitz F., Eickels M.V., Pieper K., Schellong S.M., Stepinska J. et al. Quality of vitamin k antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: a global perspective from the garfield-af registry. *PLoS ONE*. 2016; V.11(10): e0164076 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164076>
6. Sawhney J.P., Kothiwale V.A., Bisne V., Durgaprasad R., Vanajakshamma V., Jadhav P., Chopda M., Meena R., Vijayaraghavan G., Chawla K., Allu J., Pieper K.S., Kakkar A.K., John Camm A., Bassand J.P., Fitzmaurice D.A., Goldhaber S.Z., Goto S., Haas S., Hacke W. et al. Risk profiles and one-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation in india: insights from the garfield-af registry. *Indian Heart Journal*. 2018; V.70(6): 828-835. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.09.001>
7. Никифорова Т.И., Лебедева О.Д., Рыков С.В., Белов А.С. Современные комплексные технологии реабилитации и профилактики у больных артериальной гипертензией. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2013; Т.90(6): 52-58.
8. Ehrman J.K., Gordon P.M., Visich P.S., Keteyian S.J. *Clinical exercise physiology*. 1st ed. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers. 2003: 103-128.
9. Jardins T. *Cardiopulmonary anatomy & physiology essentials for respiratory care*. 4th ed. Clifton Park, NY: Thomson Delmar Learning. 2002: 156-160.
10. Stanford K.I., Goodyear L.J. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Advances in Physiology Education*. 2014; (38): 308-14. <https://doi.org/10.1152/advan.00080.2014>
11. Nystoriak M.A., Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018; (5): 135 p. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>
12. Egan B., Zierath J.R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism*. 2013; (17): 162-84. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>
13. Slentz C.A., Bateman L.A., Willis L.H., Granville E.O., Piner L.W., Samsa G.P. et al. Effects of exercise training alone vs. a combined exercise and nutritional lifestyle intervention on glucose homeostasis in prediabetic individuals: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016; (59): 2088-98. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4051-z>

14. Conn V.S., Koopman R.J., Ruppert T.M., Phillips L.J., Mehr D.R., Hafidahl A.R. Insulin sensitivity following exercise interventions: systematic review and meta-analysis of outcomes among healthy adults. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2014; (5): 211-22. <https://doi.org/10.1177/2150131913520328>
15. Lin X., Zhang X., Guo J., Roberts C.K., McKenzie S., Wu W.C. et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*. 2015; (4): e002014 p. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002014>
16. Petridou A., Nikolaidis M.G., Matsakas A., Schulz T., Michna H., Mougios V. Effect of exercise training on the fatty acid composition of lipid classes in rat liver, skeletal muscle, and adipose tissue. *Journal of Applied Physiology*. 2005; (94): 84-92. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1294-z>
17. Fiuza-Luces C., Garatachea N., Berger N.A., Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013; (28): 330-58. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2013>
18. Che L., Li D. The effects of exercise on cardiovascular biomarkers: new Insights, recent data, and applications. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; (999): 43-53. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-4307-9>
19. Fontana L. Interventions to promote cardiometabolic health and slow cardiovascular ageing. *Nature Reviews Cardiology*. 2018; (15): 566-77. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0026-8>
20. Swift D.L., Johannsen N.M., Lavie C.J., Earnest C.P., Church T.S. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014; (56): 441-7. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.012>
21. Fontana L., Villareal D.T., Weiss E.P., Racette S.B., Steger-May K., Klein S. et al. Washington University School of Medicine, Calorie restriction or exercise: effects on coronary heart disease risk factors. A randomized, controlled trial. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007; (293): E197-202. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00102.2007>
22. Duscha B.D., Slentz C.A., Johnson J.L., Houmard J.A., Bensimhon D.R., Knetzger K.J. et al. Effects of exercise training amount and intensity on peak oxygen consumption in middle-age men and women at risk for cardiovascular disease. *Chest*. 2005; (128): 2788-93. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2788>
23. Vega R.B., Konhilas J.P., Kelly D.P., Leinwand L.A. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise. *Cell Metabolism*. 2017; (25): 1012-26. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.025>
24. Stanford K.I., Goodyear L.J. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*. 2016; (5): 153-62. <https://doi.org/10.1080/21623945.2016.1191307>
25. Vettor R., Valerio A., Ragni M., Trevelin E., Granzotto M., Olivieri M. et al. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014; (306): E519-28. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00617.2013>
26. Borges J.P., da Silva Verdoorn K. Cardiac ischemia/reperfusion injury: the beneficial effects of exercise. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; (999): 155-179.
27. Kasapis C., Thompson P.D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers - A systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; (45): 1563-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.077>
28. Joki Y., Ohashi K., Yuasa D., Shibata R., Kataoka Y., Kambara T. et al. Neuron-derived neurotrophic factor ameliorates adverse cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. *Circulation: Heart Failure*. 2015; (8): 342-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001647>
29. Irving B.A., Lanza I.R., Henderson G.C., Rao R.R., Spiegelman B.M., Nair K.S. Combined training enhances skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity independent of age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; (100): 1654-63. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3081>
30. Konopka A.R., Suer M.K., Wolff C.A., Harber M.P. Markers of human skeletal muscle mitochondrial biogenesis and quality control: effects of age and aerobic exercise training. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014; (69): 371-8. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt107>
31. Vella C.A., Ontiveros D., Zubia R.Y. Cardiac function and arteriovenous oxygen difference during exercise in obese adults. *European Journal of Applied Physiology*. 2011; (111): 915-23. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1554-z>
32. Tao L., Bei Y., Lin S., Zhang H., Zhou Y., Jiang J. et al. Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. *Cellular Physiology & Biochemistry*. 2015; (37): 162-75. <https://doi.org/10.1159/000430342>
33. Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation Research*. 2013; (113): 709-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300376>
34. Velez M., Kohli S., Sabbah H.N. Animal models of insulin resistance and heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2014; (19): 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9387-6>
35. Bird S.R., Hawley J.A. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2016; (2): e000143. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000143>
36. Riehle C., Abel E.D. Insulin signaling and heart failure. *Circulation Research*. 2016; (118): 1151-69. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306206>
37. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2018; (100): 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
38. Bloomer R.J., Goldfarb A.H., Wideman L., McKenzie M.J., Consitt L.A. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *The Journal of Strength and Conditioning Research*. 2005; (19): 276-85. <https://doi.org/10.1519/00124278-200505000-00007>
39. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2012; (298): 229-317. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7>
40. Olver T.D., Ferguson B.S., Laughlin M.H. Molecular mechanisms for exercise training-induced changes in vascular structure and function: skeletal muscle, cardiac muscle, and the brain. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2015; (135): 227-57. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.017>
41. Calvert J.W., Condit M.E., Aragon J.P., Nicholson C.K., Moody B.F., Hood R.L. et al. Exercise protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via stimulation of beta(3)-adrenergic receptors and increased nitric oxide signaling: role of nitrite and nitrosothiols. *Circulation Research*. 2011; (108): 1448-58. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.241117>
42. Verhaar M.C., Westerweel P.E., van Zonneveld A.J., Rabelink T.J. Free radical production by dysfunctional eNOS. *Heart*. 2004; (90): 494-5. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.029405>
43. Prior B.M., Yang H.T., Terjung R.L. What makes vessels grow with exercise training? *Journal of Applied Physiology*. 2004; (97): 1119-28. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00035.2004>
44. Hoier B., Hellsten Y. Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. *Microcirculation*. 2014; (21): 301-14. <https://doi.org/10.1111/micc.12117>
45. Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nature Medicine*. 2005; (11): 183-90. <https://doi.org/10.1038/nm1166>
46. Rogero M.M., Calder P.C. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*. 2018; (10): e432 p. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>
47. Liu H.W., Chang S.J. Moderate exercise suppresses NF-kappaB signaling and activates the SIRT1-AMPK-PGC1alpha axis to attenuate muscle loss in diabetic db/db Mice. *Frontiers in Physiology*. 2018; (9): 636 p. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00636>
48. Lancaster G.I., Febbraio M.A. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends in Immunology*. 2014; (35): 262-9. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.02.008>
49. Creber R.M.M., Lee C.S., Margulies K., Ellis S., Riegel B. Exercise in heart failure and patterns of inflammation and myocardial stress over time. *Circulation*. 2014; (130): A11902 p.
50. Hoffmann C., Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017; (7): a029793. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029793>
51. Schnyder S., Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1alpha, myokines and exercise. *Bone*. 2015; (80): 115-25. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>
52. Mathur N., Pedersen B.K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2008; (2008): 109502 p. <https://doi.org/10.1155/2008/1>
53. Ellingsgaard H., Hauselmann I., Schuler B., Habib A.M., Baggio L.L., Meier D.T. et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature Medicine*. 2011; (17): 1481-9. <https://doi.org/10.1038/nm.2513>

54. Keller C., Hellsten Y., Steensberg A., Pedersen B.K. Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha via calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine*. 2006; (36): 141-7. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.10.014>
55. Seldin M.M., Peterson J.M., Byerly M.S., Wei Z., Wong G.W. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012; (287): 11968-80. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2006.10.01410.1074/jbc.M111.336834>
56. Oshima Y., Ouchi N., Sato K., Izumiya Y., Pimentel D.R., Walsh K. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart. *Circulation*. 2008; (117): 3099-108. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767673>
57. Xi Y., Gong D.W., Tian Z.J. FSTL1 as a Potential mediator of exercise-induced cardioprotection in post-myocardial infarction rats. *Scientific Reports*. 2016; (6): 32424 p. <https://doi.org/10.1038/srep32424>
58. Kuang X.L., Zhao X.M., Xu H.F., Shi Y.Y., Deng J.B., Sun G.T. Spatio-temporal expression of a novel neuron-derived neurotrophic factor (NDNF) in mouse brains during development. *BMC Neuroscience*. 2010; (11): 137 p. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-137>
59. Matthews V.B., Astrom M.B., Chan M.H.S., Bruce C.R., Krabbe K.S., Prelovsek O. et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009; (52): 1409-18. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1364-1>
60. Anderson L., Thompson D.R., Oldridge N., Zwisler A.D., Rees K., Martin N. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; (1): CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>

## References

1. Thomas R.J., King M., Lui K. et al. AACVPR/ACC/AHA 2007 Cardiac Rehabilitation performance indicators for referral and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2007; (27): 260-90.
2. Piepoli M.F., Corrà U., Benzer W. et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. Position paper of the Cardiological Rehabilitation Section of the European Association for the Prevention of Cardiovascular Diseases and Rehabilitation. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2010; (17): 1-17.
3. Ismaylov I.S., Mamedyarova I.A., Baranov A.V., Mustafaev R.D., Lebedeva O.D., Achilov A.A. Sochetannoe primeneniye kinezo- i lazeroterapii v korrekcii narushenij regionalnoj gemodinamiki pri dilatatsionnoj kardiomiopatii [Combined use of kinesio- and laser therapy in the correction of regional hemodynamic disorders in dilated cardiomyopathy]. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2020; V.97(5): 13-21. <https://doi.org/10.17116/kurort20209705113> (In Russ.).
4. Corbalan R., Bassand J.P., Illingworth L., Kayani G., Pieper K.S., Ambrosio G., Camm A.J., Fitzmaurice D.A., Fox K.A.A., Goldhaber S.Z., Goto S., Haas S., Mantovani L.G., Misselwitz F., Turpie A.G.G., Verheugt F.W.A., Kakkar A.K., Hacke W., Gersh B.J., Luciarci H.L. et al. Analysis of outcomes in ischemic vs nonischemic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: a report from the garfield-af registry. *JAMA Cardiology*. 2019; V.4(6): 526-548. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4729>
5. Haas S., Cate H.T., Accetta G., Bassand J.P., Kayani G., Kakkar A.K., Angchaisuksiri P., John Camm A., Corbalan R., Darius H., Fitzmaurice D.A., Goldhaber S.Z., Goto S., Jacobson B., Mantovani L.G., Misselwitz F., Eickels M.V., Pieper K., Schellong S.M., Stepinska J. et al. Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: a global perspective from the garfield-af registry. *PLoS ONE*. 2016; V.11(10): e0164076 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164076>
6. Sawhney J.P., Kothiwale V.A., Bisne V., Durgaprasad R., Vanajakshamma V., Jadhav P., Chopda M., Meena R., Vijayaraghavan G., Chawla K., Allu J., Pieper K.S., Kakkar A.K., John Camm A., Bassand J.P., Fitzmaurice D.A., Goldhaber S.Z., Goto S., Haas S., Hacke W. et al. Risk profiles and one-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation in india: insights from the garfield-af registry. *Indian Heart Journal*. 2018; V.70(6): 828-835. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.09.001>
7. Nikiforova T.I., Lebedeva O.D., Rykov S.V., Belov A.S. Sovremennyye kompleksnyye tekhnologii reabilitatsii i profilaktiki u bol'nyh arterial'noy gipertenziej [Modern complex technologies of rehabilitation and prevention in patients with arterial hypertension]. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2013; V.90(6): 52-58 (In Russ.).
8. Ehrman J.K., Gordon P.M., Visich P.S., Keteyian S.J. Clinical exercise physiology. 1st ed. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers. 2003: 103-128.
9. Jardins T. Cardiopulmonary anatomy & physiology essentials for respiratory care. 4th ed. Clifton Park, NY: Thomson Delmar Learning. 2002: 156-160.
10. Stanford K.I., Goodyear L.J. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Advances in Physiology Education*. 2014; (38): 308-14. <https://doi.org/10.1152/advan.00080.2014>
11. Nystoriak M.A., Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018; (5): 135 p. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>
12. Egan B., Zierath J.R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism*. 2013; (17): 162-84. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>
13. Slentz C.A., Bateman L.A., Willis L.H., Granville E.O., Piner L.W., Samsa G.P. et al. Effects of exercise training alone vs. a combined exercise and nutritional lifestyle intervention on glucose homeostasis in prediabetic individuals: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016; (59): 2088-98. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4051-z>
14. Conn V.S., Koopman R.J., Ruppert T.M., Phillips L.J., Mehr D.R., Hafidahl A.R. Insulin sensitivity following exercise interventions: systematic review and meta-analysis of outcomes among healthy adults. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2014; (5): 211-22. <https://doi.org/10.1177/2150131913520328>
15. Lin X., Zhang X., Guo J., Roberts C.K., McKenzie S., Wu W.C. et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*. 2015; (4): e002014 p. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002014>
16. Petridou A., Nikolaidis M.G., Matsakas A., Schulz T., Michna H., Mougios V. Effect of exercise training on the fatty acid composition of lipid classes in rat liver, skeletal muscle, and adipose tissue. *Journal of Applied Physiology*. 2005; (94): 84-92. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1294-z>
17. FiZZa-Luces C., Garatachea N., Berger N.A., Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013; (28): 330-58. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2013>
18. Che L., Li D. The effects of exercise on cardiovascular biomarkers: new Insights, recent data, and applications. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; (999): 43-53. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-4307-9>
19. Fontana L. Interventions to promote cardiometabolic health and slow cardiovascular ageing. *Nature Reviews Cardiology*. 2018; (15): 566-77. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0026-8>
20. Swift D.L., Johannsen N.M., Lavie C.J., Earnest C.P., Church T.S. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014; (56): 441-7. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.012>
21. Fontana L., Villareal D.T., Weiss E.P., Racette S.B., Steger-May K., Klein S. et al. Washington University School of Medicine, Calorie restriction or exercise: effects on coronary heart disease risk factors. A randomized, controlled trial. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007; (293): E197-202. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00102.2007>
22. Duscha B.D., Slentz C.A., Johnson J.L., Houmard J.A., Bensimhon D.R., Knetzger K.J. et al. Effects of exercise training amount and intensity on peak oxygen consumption in middle-age men and women at risk for cardiovascular disease. *Chest*. 2005; (128): 2788-93. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2788>
23. Vega R.B., Konhilas J.P., Kelly D.P., Leinwand L.A. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise. *Cell Metabolism*. 2017; (25): 1012-26. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.025>
24. Stanford K.I., Goodyear L.J. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*. 2016; (5): 153-62. <https://doi.org/10.1080/21623945.2016.1191307>
25. Vettor R., Valerio A., Ragni M., Trevelin E., Granzotto M., Olivieri M. et al. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014; (306): E519-28. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00617.2013>
26. Borges J.P., da Silva Verdoorn K. Cardiac ischemia/reperfusion injury: the beneficial effects of exercise. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; (999): 155-179.
27. Kaspis C., Thompson P.D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers - A systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; (45): 1563-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.077>
28. Joki Y., Ohashi K., Yuasa D., Shibata R., Kataoka Y., Kambara T. et al. Neuron-derived neurotrophic factor ameliorates adverse cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. *Circulation: Heart Failure*. 2015; (8): 342-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001647>

29. Irving B.A., Lanza I.R., Henderson G.C., Rao R.R., Spiegelman B.M., Nair K.S. Combined training enhances skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity independent of age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; (100): 1654-63. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3081>
30. Konopka A.R., Suer M.K., Wolff C.A., Harber M.P. Markers of human skeletal muscle mitochondrial biogenesis and quality control: effects of age and aerobic exercise training. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014; (69): 371-8. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt107>
31. Vella C.A., Ontiveros D., Zubia R.Y. Cardiac function and arteriovenous oxygen difference during exercise in obese adults. *European Journal of Applied Physiology*. 2011; (111): 915-23. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1554-z>
32. Tao L., Bei Y., Lin S., Zhang H., Zhou Y., Jiang J. et al. Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. *Cellular Physiology & Biochemistry*. 2015; (37): 162-75. <https://doi.org/10.1159/000430342>
33. Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation Research*. 2013; (113): 709-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300376>
34. Velez M., Kohli S., Sabbah H.N. Animal models of insulin resistance and heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2014; (19): 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9387-6>
35. Bird S.R., Hawley J.A. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2016; (2): e000143. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000143>
36. Riehle C., Abel E.D. Insulin signaling and heart failure. *Circulation Research*. 2016; (118): 1151-69. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306206>
37. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2018; (100): 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
38. Bloomer R.J., Goldfarb A.H., Wideman L., McKenzie M.J., Consitt L.A. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *The Journal of Strength and Conditioning Research*. 2005; (19): 276-85. <https://doi.org/10.1519/00124278-200505000-00007>
39. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2012; (298): 229-317. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7>
40. Olver T.D., Ferguson B.S., Laughlin M.H. Molecular mechanisms for exercise training-induced changes in vascular structure and function: skeletal muscle, cardiac muscle, and the brain. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2015; (135): 227-57. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.017>
41. Calvert J.W., Condit M.E., Aragon J.P., Nicholson C.K., Moody B.F., Hood R.L. et al. Exercise protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via stimulation of beta(3)-adrenergic receptors and increased nitric oxide signaling: role of nitrite and nitrosothiols. *Circulation Research*. 2011; (108): 1448-58. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.241117>
42. Verhaar M.C., Westerweel P.E., van Zonneveld A.J., Rabelink T.J. Free radical production by dysfunctional eNOS. *Heart*. 2004; (90): 494-5. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.029405>
43. Prior B.M., Yang H.T., Terjung R.L. What makes vessels grow with exercise training? *Journal of Applied Physiology*. 2004; (97): 1119-28. <https://doi.org/10.1152/jap-physiol.00035.2004>
44. Hoier B., Hellsten Y. Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. *Microcirculation*. 2014; (21): 301-14. <https://doi.org/10.1111/micc.12117>
45. Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nature Medicine*. 2005; (11): 183-90. <https://doi.org/10.1038/nm1166>
46. Rogero M.M., Calder P.C. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*. 2018; (10): e432 p. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>
47. Liu H.W., Chang S.J. Moderate exercise suppresses NF-kappaB signaling and activates the SIRT1-AMPK-PGC1alpha axis to attenuate muscle loss in diabetic db/db Mice. *Frontiers in Physiology*. 2018; (9): 636 p. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00636>
48. Lancaster G.I., Febbraio M.A. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends in Immunology*. 2014; (35): 262-9. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.02.008>
49. Creber R.M.M., Lee C.S., Margulies K., Ellis S., Riegel B. Exercise in heart failure and patterns of inflammation and myocardial stress over time. *Circulation*. 2014; (130): A11902 p.
50. Hoffmann C., Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017; (7): a029793. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029793>
51. Schnyder S., Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1alpha, myokines and exercise. *Bone*. 2015; (80): 115-25. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>
52. Mathur N., Pedersen B.K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2008; (2008): 109502 p. <https://doi.org/10.1155/2008/1>
53. Ellingsgaard H., Hauselmann I., Schuler B., Habib A.M., Baggio L.L., Meier D.T. et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature Medicine*. 2011; (17): 1481-9. <https://doi.org/10.1038/nm.2513>
54. Keller C., Hellsten Y., Steensberg A., Pedersen B.K. Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha by calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine*. 2006; (36): 141-7. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.10.014>
55. Seldin M.M., Peterson J.M., Byerly M.S., Wei Z., Wong G.W. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012; (287): 11968-80. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2006.10.01410.1074/jbc.M111.336834>
56. Oshima Y., Ouchi N., Sato K., Izumiya Y., Pimentel D.R., Walsh K. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart. *Circulation*. 2008; (117): 3099-108. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767673>
57. Xi Y., Gong D.W., Tian Z.J. FSTL1 as a Potential mediator of exercise-induced cardioprotection in post-myocardial infarction rats. *Scientific Reports*. 2016; (6): 32424 p. <https://doi.org/10.1038/srep32424>
58. Kuang X.L., Zhao X.M., Xu H.F., Shi Y.Y., Deng J.B., Sun G.T. Spatio-temporal expression of a novel neuron-derived neurotrophic factor (NDNF) in mouse brains during development. *BMC Neuroscience*. 2010; (11): 137 p. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-137>
59. Matthews V.B., Astrom M.B., Chan M.H.S., Bruce C.R., Krabbe K.S., Prelovsek O. et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009; (52): 1409-18. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1364-1>
60. Anderson L., Thompson D.R., Oldridge N., Zwisler A.D., Rees K., Martin N. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; (1): CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>

### Информация об авторах:

**Владимирский Владимир Евгеньевич**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии №1, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

E-mail: Vladimirske@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6451-9045>

**Владимирский Евгений Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

E-mail: Vladimirske@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4199-1931>

**Лунина Анна Николаевна**, ассистент, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

E-mail: rector@psma.ru

**Фесюн Анатолий Дмитриевич**, доктор медицинских наук, и.о. директора, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: fad68@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

**Рачин Андрей Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: andrey\_ratchin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

**Лебедева Ольга Даниаловна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, профессор кафедры физической терапии и медицинской реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: LebedevaOD@nmicrk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4435-2273>

**Яковлев Максим Юрьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, управления в здравоохранении и экспертизы временной нетрудоспособности, руководитель Научно-исследовательского управления Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: masdat@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9996-6176>.

#### Вклад авторов:

Владимирский В.Е., Владимирский Е.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, анализ и интерпретация данных; Лунина А.Н. – отбор и обследование пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных; Фесюн А.Д. – обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, научная редакция текста рукописи; Рачин А.П. – обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, научная редакция текста рукописи; Лебедева О.Д. – обзор публикаций по теме статьи; разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, научная редакция текста рукописи, статистическая обработка данных; Яковлев М.Ю. – обзор публикаций по теме статьи; разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; научная редакция текста рукописи, статистическая обработка данных.

#### Information about the authors:

**Vladimir E. Vladimirsky**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Therapy No. 1, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner.

E-mail: Vladimirske@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6451-9045>

**Evgeniy V. Vladimirsky**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner.

E-mail: Vladimirske@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4199-1931>

**Anna N. Lunina**, Assistant, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner.

E-mail: rector@psma.ru

**Anatoliy D. Fesyun**, Dr. Sci. (Med.), Acting Director of National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: fad68@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

**Andrey P. Rachin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Science Director, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: andrey\_ratchin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

**Olga D. Lebedeva**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Professor of the Department of Physical Therapy and Medical Rehabilitation, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: LebedevaOD@nmicrk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4435-2273>

**Maxim Yu. Yakovlev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Public Health, Healthcare Management and Examination of Temporary Disability, Head of the Scientific Research Department, National Medical Research Center of Rehabilitation.

E-mail: masdat@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9996-6176>

#### Contribution:

Vladimirsky V.E., Vladimirsky E.V. – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; verification of critical content, approval of the manuscript for publication, analysis and interpretation of data; Lunina A.N. – selection and examination of patients, processing, analysis and interpretation of data; Fesyun A.D. – review of publications on the topic of the article, verification of critical content, scientific revision of the text of the manuscript; Rachin A.P. – review of publications on the topic of the article, development of research design, verification of critical content, scientific revision of the text of the manuscript; Lebedeva O.D. – review of publications on the topic of the article; development of research design, writing the text of the manuscript; scientific revision of the text of the manuscript, statistical data processing; Yakovlev M.Yu. – review of publications on the topic of the article; development of research design, writing the text of the manuscript; scientific revision of the text of the manuscript, statistical data processing.

