

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2022.1.1>

УДК 616-005

Тип статьи: Обзор литературы / Articles review



Эффективность физических нагрузок в кардиореабилитации

М.Ю. Яковлев¹, О.Д. Лебедева^{1,*}, В.Е. Владимирский², Е.В. Владимирский², А.Н. Лунина²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре показано, что 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, что подтверждают результаты метаанализа, включавшего 63 исследования, которые были связаны с различными формами аэробных упражнений разной интенсивности (от 50 до 95 % VO_2) в течение от 1 до 47 месяцев, и показавшего, что кардиореабилитация на основе физических упражнений улучшает сердечно-сосудистую функцию. Знание молекулярных основ влияния физических нагрузок дает возможность использовать биохимические маркеры для оценки эффективности реабилитационных программ.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Яковлев М.Ю., Лебедева О.Д., Владимирский В.Е., Владимирский Е.В., Лунина А.Н. Эффективность физических нагрузок в кардиореабилитации. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2022;12(1):37–46. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2022.1.1>

Поступила в редакцию: 15.06.2021

Принята к публикации: 29.02.2022

Online first: 20.03.2022

Опубликована: 30.04.2022

*Автор, ответственный за переписку

The effectiveness of physical activity in cardiorehabilitation

Maxim Yu. Yakovlev¹, Olga D. Lebedeva^{1,*}, Vladimir E. Vladimirsky², Evgeniy V. Vladimirsky²,
Anna N. Lunina²

¹ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology"
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

ABSTRACT

The review shows that the molecular mechanisms initiated by physical exertion underlie the multifactorial influence of the latter on the function of the cardiovascular system and the course of cardiac diseases. Exercise is an important component of the therapeutic treatment in patients with cardiovascular diseases, which is confirmed by the results of a meta-analysis that included 63 studies that were associated with various forms of aerobic exercise of different intensity (from 50 to 95 % VO_2) for 1 to 47 months, which showed that exercise-based CR improves cardiovascular function. Knowledge of the molecular basis of the impact of physical activity makes it possible to use biochemical markers to assess the effectiveness of rehabilitation programs.

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

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Yakovlev M.Yu., Lebedeva O.D., Vladimirsky V.E., Vladimirsky E.V., Lunina A.N. The effectiveness of physical activity in cardiorehabilitation. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2022;12(1):37–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2022.1.1>

Received: 15 June 2021

Accepted: 29 February 2022

Online first: 20 March 2022

Published: 30 April 2022

*Corresponding author

Физические нагрузки являются одним из основных компонентов реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Как показали практика и доказательные исследования, благоприятные эффекты физических нагрузок на исходы заболеваний при ряде кардиальных нозологий сопоставимы с медикаментозным лечением. Это дает врачу еще один инструмент, позволяющий повлиять на сложившуюся в развитых странах неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию с распространением и летальностью от заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 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 больных с ДКМП [3], а также при применении других методов КР у больных с нарушением ритма сердца (мерцательная аритмия), гипертонической болезнью, ИБС и др. [4–9].

Целью кардиореабилитации (КР) являются восстановление оптимального физиологического, психологического и профессионального статуса, снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Поскольку ССЗ — мультифакториальные заболевания, положительные результаты от КР многочисленны. В большинстве современных руководств по сердечно-сосудистым заболеваниям во всем мире реабилитация сердца является рекомендацией I класса.

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

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

Человек осуществляет физическую активность за счет отлаженной работы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата [10]. 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 [11].

Вся система совершенствуется по мере индивидуальных упражнений, а организм развивает физиологические адаптации. У многих людей один или несколько

из этих механизмов могут быть патологически скомпрометированы клиническим заболеванием, хирургическим вмешательством и/или постельным режимом. 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 [12].

Несколько недавних исследований показали, что устойчивая физическая активность связана с уменьшением маркеров воспаления, улучшение обмена веществ, снижением риска развития сердечной недостаточности, а также улучшение общей выживаемости [13, 14]. Физические упражнения улучшают общее метаболическое здоровье и уменьшают риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) [15], улучшая толерантность к глюкозе [16], чувствительность к инсулину [17] и уменьшая концентрации атерогенных липидов [18]. Это происходит главным образом посредством адаптационных перестроек скелетных мышц, печени и жировой ткани [19]. Физические упражнения могут также улучшить сердечно-сосудистую функцию посредством ее адаптации к нагрузкам [20]. Регулярные физические упражнения снижают частоту сердечных сокращений в покое, артериальное давление и атерогенные маркеры, а также формируют физиологическую гипертрофию сердца [21]. Упражнения улучшают перфузию миокарда и повышают уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые снижают сердечно-сосудистые риски [22].

Важно отметить, что некоторые из этих полезных эффектов упражнений очевидны независимо от потери веса. Исследования показали, что физические упражнения могут улучшить метаболическое и сердечно-сосудистое здоровье независимо от изменений массы тела, включая улучшение гомеостаза глюкозы, эндотелиальной функции, нормализацию 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 [23].

Доказано, что физические упражнения оказывают аналогичное влияние на улучшение функции сердечно-сосудистой системы у пациентов с нормальным и избыточным весом. В годичном исследовании 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. У людей с избыточным весом 7–9 месяцев низкоинтенсивных упражнений (ходьба ~ 19 км в неделю при пике VO_2 40–55 %) значительно повышали кардиореспираторную работоспособность по сравнению с людьми, ведущими сидячий образ жизни. Вместе эти данные 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 [24].

2. 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 представляют собой серьезный стимул для поддержания гомеостаза всего организма и провоцируют широко распространенные изменения в многочисленных клетках, тканях и органах в ответ на повышенную метаболическую потребность [25], включая адаптацию сердечно-сосудистой системы.

Физические упражнения усиливают митохондриальный биогенез в адипоцитах [26], миоцитах скелетных мышц и кардиомиоцитах [27], увеличивая аэробное дыхание в этих тканях. Кроме того, физические упражнения улучшают доставку кислорода по всему телу за счет вазодилатации и ангиогенеза, защищая от ишемически-реперфузионного повреждения сердца [28]. Кроме того, физические упражнения вызывают длительный противовоспалительный эффект, который обратно связан с активным воспалением, обычно наблюдаемым при ССЗ и ожирении [29]. 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 [30].

3. Физические упражнения улучшают биогенез и функцию митохондрий

Многие из преимуществ, получаемых от физических упражнений, обусловлены митохондриальной адаптацией во всем организме. Например, 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 [31]. Увеличение поглощения и утилизации кислорода скелетными мышцами в ответ на регулярные физические нагрузки [32] защищает от уменьшения артериовенозной разницы по O_2 , приводящей к тому, что в единицу времени требуется больше крови для обеспечения потребности тканей в кислороде [33].

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 пролифератор-активированного рецептора гамма коактиватора 1-альфа (PGC-1 α). Физическая нагрузка 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 [34]. 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 [35]. 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 [36]. Важно отметить, что чувствительность к инсулину повышается в ответ на регулярные физические упражнения [37], что имеет жизненно важное значение для снижения риска ожирения, связанного с инсулинорезистентностью. Было показано, что инсулин также непосредственно регулирует митохондриальный метаболизм, способствуя индукции активности гена *OPA1*, стимулирующего протеиногенез, и гена *GTPase*, которые контролируют целостность митохондрий *cristae*, энергетику и поддержание структуры митохондриальной ДНК [38], 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, и хотя они необходимы для инициации клеточной репарации или апоптоза, повышенный уровень АФК связан с воспалением и несколькими формами ССЗ [39]. В то время как физические нагрузки увеличивают прямую продукцию АФК митохондриями, чистая клеточная нагрузка АФК уменьшается при физических нагрузках за счет активации антиоксидантных систем [40]. 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. 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 [41]. 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.

4. Физические упражнения улучшают васкуляризацию и перфузию миокарда

Физическая тренировка индуцирует сосудистые адаптации в нескольких тканях [42]. В сердце увеличение васкуляризации защищает от сосудистого стресса и снижает вероятность сердечного события. Эти приспособления опосредованы через увеличение активности васкулярной эндотелиальной синтазы нитрооксида азота (eNOS). Физические упражнения повышают интенсивность физиологического напряжения сдвига, индуцируя стресс-зависимую активность c-Src (протоонкогенная тирозин-протеинкиназа Src, также известная как протоонкоген c-Src, или просто c-Src — клеточный Src; производится как «сарк»), поскольку это сокращение от саркомы) в эндотелиальных клетках и повышая экспрессию eNOS [43]. В сосудистом эндотелии eNOS катализирует выработку оксида азота (NO), который вызывает вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и предотвращает адгезию лейкоцитов к стенкам сосудов, тем самым уменьшая наступление атеросклероза, тромбоза, ишемии или других сердечных событий [44].

Физические упражнения также индуцируют ангиогенез, однако механизмы, регулирующие этот процесс, неясны. Было выдвинуто предположение, что увеличение продукции оксида азота (NO) после физической нагрузки повышает уровень проангиогенных факторов, в частности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [45]. В недавнем исследовании было установлено, что самцы крыс, которые проходили тренировку в течение 10 недель после искусственного ИМ, увеличивали фосфорилирование Akt/eNOS (AKT/PKB: Protein kinase B) 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 [46].

5. Физические упражнения уменьшают активность хронического воспаления

Воспаление — это нормальная биологическая реакция на повреждающие стимулы. Хроническое воспаление связано с множественными заболеваниями включая ожирение, СД 2-го типа и ССЗ. Избыточное потребление

питательных веществ клетками активируют адипоциты, гепатоциты, островковые клетки поджелудочной железы [47]. Это инициирует синтез легких цепей ядерного фактора транскрипции каппа, увеличивает экспрессию Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), и стимулирует выброс цитокинов — TNF- α , IL-6, IL-1 β и CCL2 (C-C motif ligand 2) или MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1). Последующее воспаление является умеренным по сравнению с воспалительными реакциями во время инфекции или травмы, но остается хроническим, называясь «метавоспалением» [48]. Физические упражнения, однако, приводят к долгосрочному противовоспалительному эффекту. Предполагается, что вызванное физическими нагрузками снижение метавоспаления во время болезни связано с понижающей регуляцией NF- κ B [49]. Физические упражнения также уменьшают накопление моноцитов и подавляют высвобождение ФНО- α и других провоспалительных адипокинов, создавая противовоспалительный эффект [50].

Избыточная иммунная активация, вызванная ожирением, имеет особое значение для здоровья сосудов, поскольку активация TLR4 вызывает рекрутирование моноцитов и превращение их в пенистые клетки, приводя к прогрессированию атеросклероза. Физические нагрузки препятствуют развитию атеросклероза за счет снижения экспрессии 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 (hsCRP), которые являются предиктором формирования сердечной недостаточности при наличии атеросклероза [51].

6. Физические упражнения усиливают межклеточную коммуникацию за счет высвобождения миокинов

Скелетная мышца может действовать как секреторный орган путем стимулирования продукции специфических миокинов [52]. Миокины выступают химическими посредниками, которые функционируют аутокринным, паракринным или эндокринным образом, чтобы влиять на различные органы, включая скелетную мышцу, печень и жировую ткань [53]. 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 [54].

7. Интерлейкин-6 (ИЛ-6)

ИЛ-6 был представлен в качестве первого миокина более десяти лет назад [55]. Сывороточные уровни ИЛ-6 повышаются в ответ на острую аэробную нагрузку, и это может улучшать метаболическое и сердечно-сосудистое

здоровье. Повышенная концентрация IL-6, вызванная физическими упражнениями, может стимулировать секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в клетках кишечника L и клетках поджелудочной железы α , что приводит к улучшению секреции инсулина и нормализации гликемии [56]. IL-6 также усиливает липолиз и окисление жирных кислот в жировой ткани и может увеличить поглощение глюкозы через AMPK сигнальный путь (AMP-activated protein kinase (AMPK)). Что касается сердечно-сосудистой функции, IL-6 может уменьшить воспаление, ингибируя фактор некроза опухоли — α (TNF- α) [57]. Это приводит к защитному эффекту, поскольку ФНО- α 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.

8. Мионектин

Мионектин (или CTRP15) обильно экспрессируется в скелетных мышцах и повышается в ответ на хронические аэробные нагрузки. Важно отметить, что введение мионектина мышам дикого типа снижает уровень циркулирующих свободных жирных кислот, увеличивая поглощение жирных кислот в адипоцитах и гепатоцитах [58]. 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.

9. Фоллистатин-подобный пептид 1 (Фстл1) Follistatin-Like 1 (Fstl1)

Фстл1 — секретный гликопротеид, который принадлежит к семейству фоллистатиновых протеинов и синтезируется в скелетной мышце в ответ на тренировку. Экспрессия Фстл1 также повышена в ишемизированных и гипертрофированных сердцах мышей и функционирует как протективный фактор [59]. Системное введение Фстл1 как мышам, так и свиньям приводило к снижению апоптоза, воспаления и уменьшению размеров повреждений после ишемии-реперфузии. *In vitro*, обработка культивированных кардиомиоцитов с Фстл1 уменьшает апоптоз в ответ на гипоксию-реоксигенацию путем активации Akt и AMPK. Одно недавнее исследование показало, что Фстл1 стимулирует раннюю активацию фибробластов, которая необходима для острой репарации и защищает сердце от разрыва после ишемии-реперфузии. Хотя точная роль вызванного физическими упражнениями повышения Фстл1 на сердечно-сосудистую функцию не была определена, эти данные указывают

на то, что синтез Фстл1 увеличивается в ответ на физические упражнения, и это способствует восстановлению сердечно-сосудистых повреждений и улучшению сердечно-сосудистой функции [60].

10. 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 [61], 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 постинфарктном сердце [32]. Другое исследование показало, что снижение регуляции NDNF с помощью siRNA ухудшает восстановление после ишемического-реперфузионного повреждения. Действие NDNF в кардиомиоцитах также уменьшает гипоксия-индуцированный апоптоз через активацию фокальной киназы адгезии / Akt-зависимого пути [30]. Кроме того, повышенные уровни NDNF, высвобождаемого из скелетных мышц в ответ на физические нагрузки, усиливают окисление жирных кислот за счет активации AMPK [62]. Эти данные демонстрируют важность NDNF как индуцибельного фактора эндогенной ишемии и физических нагрузок, который может усиливать ревазуляризацию и, следовательно, оказывать сердечно-сосудистое защитное действие.

11. 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 [25], что подтверждают результаты метаанализа, включавшего 63 исследования, которые были связаны с различными формами аэробных упражнений разной интенсивности (от 50 до 95 % VO_2) в течение от 1 до 47 месяцев, и показавшего, что КР на основе физических упражнений улучшает сердечно-сосудистую функцию [63]. Знание молекулярных основ влияния физических нагрузок дает возможность использовать биохимические маркеры для оценки эффективности реабилитационных программ. Таким образом, сопряжение теории и праксиса

может служить толчком для развития реабилитации и понимания ее терапевтических эффектов, наподобие

Вклад авторов:

Яковлев Максим Юрьевич — сбор и обработка материала.

Лебедева Ольга Даниловна — редактирование, утверждение финальной версии статьи.

Владимирский Владимир Евгеньевич — сбор и обработка материала.

Владимирский Евгений Владимирович — сбор и обработка материала.

Лунина Анна Николаевна — сбор и обработка материала.

Список литературы

1. Thomas R.J., King M., Lui K., Oldridge N., Piña I.L., Spertus J. AACVPR/ACC/AHA 2007 Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev* 2007;27(5):260–290. <https://doi.org/10.1097/01.hcr.0000291295.24776.7b>
2. Piepoli M.F., Corrà U., Benzer W., Bjarnason-Wehrens B., Dendale P., Gaitaetal D., et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur. J. Cardiovasc.* 2010;17(1):1–17. <https://doi.org/10.1097/hjr.0b013e3283313592>
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;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., et al. Analysis of outcomes in ischemic vs non-ischemic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: a report from the garfield-af registry. *JAMA Cardiology.* 2019;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., 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;11(10):e0164076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164076>
6. Sawhney J.P., Kothiwale V.A., Bisne V., Durgaprasad R., Vanajakshamma V., Jadhav P., 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 J.* 2018;70(6):828–835. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.09.001>
7. Дмитриев В.К., Радзиевский С.А., Фисенко Л.А., Алексеев В.В., Лебедева О.Д. Церебрально-вегетативные аспекты лабильной гипертензии. *Кардиология.* 1988;(12):20–23.
8. Дмитриев В.К., Радзиевский С.А., Фисенко Л.А., Лебедева О.Д. Церебрально-вегетативные соотношения у больных гипертензивной болезнью ранних стадий в процессе рефлексотерапии. *Кардиология.* 1990;(1):35–38.
9. 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;90(6):52–58.

тому, как мы изучаем механизмы действия фармакологических препаратов.

Authors' contributions:

Maxim Yu. Yakovlev — collection and processing of material.

Olga D. Lebedeva — editing, approval of the article final version.

Vladimir E. Vladimirovsky — collection and processing of material.

Evgeniy V. Vladimirovsky — collection and processing of material.

Anna N. Lunina — collection and processing of material.

References

1. Thomas R.J., King M., Lui K., Oldridge N., Piña I.L., Spertus J. AACVPR/ACC/AHA 2007 Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev* 2007;27(5):260–290. <https://doi.org/10.1097/01.hcr.0000291295.24776.7b>
2. Piepoli M.F., Corrà U., Benzer W., Bjarnason-Wehrens B., Dendale P., Gaitaetal D., et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur. J. Cardiovasc.* 2010;17(1):1–17. <https://doi.org/10.1097/hjr.0b013e3283313592>
3. Ismaylov I. S., Mamedyarova I. A., Baranov A.V., Mustafaev R. D., Lebedeva O. D., Achilov A. A. Combined use of kinesio- and laser therapy in the correction of regional hemodynamic disorders in dilated cardiomyopathy. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury.* 2020;97(5):13–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20209705113>
4. Corbalan R., Bassand J.P., Illingworth L., Kayani G., Pieper K.S., Ambrosio G., et al. Analysis of outcomes in ischemic vs non-ischemic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: a report from the garfield-af registry. *JAMA Cardiology.* 2019;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., 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;11(10):e0164076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164076>
6. Sawhney J.P., Kothiwale V.A., Bisne V., Durgaprasad R., Vanajakshamma V., Jadhav P., 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 J.* 2018;70(6):828–835. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.09.001>
7. Dmitriev V.K., Radzievsky S.A., Fisenko L.A., Alekseev V.V., Lebedeva O.D. Cerebral and autonomic aspects of labile hypertension. *Kardiologiya = Cardiology.* 1988;(12):20–23 (In Russ.).
8. Dmitriev V.K., Radzievsky S.A., Fisenko L.A., Lebedeva O.D. Cerebral-vegetative relations in patients with early-stage hypertension in the process of reflexotherapy. *Kardiologiya = Cardiology.* 1990;(1):35–38 (In Russ.).
9. Nikiforova T.I., Lebedeva O.D., Rykov S.V., Belov A.S. Modern complex technologies of rehabilitation and prevention in patients with arterial hypertension. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury.* 2013;90(6):52–58 (In Russ.).

10. Ehrman J.K., Gordon P.M., Visich P.S., Keteyian S.J. Clinical exercise physiology. 1st ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2003.
11. Jardins T. Cardiopulmonary anatomy & physiology essentials for respiratory care. 4th ed. Clifton Park, NY: Thomson Delmar Learning; 2002.
12. Mancini D.M., Henson D., La Manca J., Donchez L., Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320–329. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.2.320>
13. Stanford K.I., Goodyear L.J. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv. Physiol. Educ.* 2014;38(4):308–314. <https://doi.org/10.1152/advan.00080.2014>
14. Nystoriak M.A., Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018;5:135. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>
15. Egan B., Zierath J.R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab.* 2013;17(2):162–184. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>
16. 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(10):2088–2098. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4051-z>
17. Conn V.S., Koopman R.J., Ruppert T.M., Phillips L.J., Mehr D.R., Hafdahl A.R. Insulin sensitivity following exercise interventions: systematic review and meta-analysis of outcomes among healthy adults. *J. Prim. Care Community Health.* 2014;5(3):211–222. <https://doi.org/10.1177/2150131913520328>
18. 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. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(7):e002014. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002014>
19. 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. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005;94(1-2):84–92. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1294-z>
20. Fiuza-Luces C., Garatachea N., Berger N.A., Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013;28(5):330–358. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2013>
21. Che L., Li D. The effects of exercise on cardiovascular biomarkers: new Insights, recent data, and applications. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;999:43–53. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4307-9_3
22. Fontana L. Interventions to promote cardiometabolic health and slow cardiovascular ageing. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018;15(9):566–577. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0026-8>
23. 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. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 2014;56(4):441–447. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.012>
24. 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(4):2788–2793. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2788>
25. Vega R.B., Konhilas J.P., Kelly D.P., Leinwand L.A. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise.
10. Ehrman J.K., Gordon P.M., Visich P.S., Keteyian S.J. Clinical exercise physiology. 1st ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2003.
11. Jardins T. Cardiopulmonary anatomy & physiology essentials for respiratory care. 4th ed. Clifton Park, NY: Thomson Delmar Learning; 2002.
12. Mancini D.M., Henson D., La Manca J., Donchez L., Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320–329. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.2.320>
13. Stanford K.I., Goodyear L.J. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv. Physiol. Educ.* 2014;38(4):308–314. <https://doi.org/10.1152/advan.00080.2014>
14. Nystoriak M.A., Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018;5:135. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>
15. Egan B., Zierath J.R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab.* 2013;17(2):162–184. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>
16. 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(10):2088–2098. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4051-z>
17. Conn V.S., Koopman R.J., Ruppert T.M., Phillips L.J., Mehr D.R., Hafdahl A.R. Insulin sensitivity following exercise interventions: systematic review and meta-analysis of outcomes among healthy adults. *J. Prim. Care Community Health.* 2014;5(3):211–222. <https://doi.org/10.1177/2150131913520328>
18. 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. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(7):e002014. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002014>
19. 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. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005;94(1-2):84–92. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1294-z>
20. Fiuza-Luces C., Garatachea N., Berger N.A., Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013;28(5):330–358. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2013>
21. Che L., Li D. The effects of exercise on cardiovascular biomarkers: new Insights, recent data, and applications. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;999:43–53. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4307-9_3
22. Fontana L. Interventions to promote cardiometabolic health and slow cardiovascular ageing. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018;15(9):566–577. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0026-8>
23. 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. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 2014;56(4):441–447. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.012>
24. 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(4):2788–2793. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2788>
25. Vega R.B., Konhilas J.P., Kelly D.P., Leinwand L.A. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise.

- Cell Metab. 2017;25(5):1012–1026. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.025>
26. **Stanford K.I., Goodyear L.J.** Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*. 2016;5(2):153–162. <https://doi.org/10.1080/21623945.2016.1191307>
27. **Vettor R., Valerio A., Ragni M., Trevellin E., Granzotto M., Olivieri M., et al.** Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014;306(5):E519–528. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00617.2013>
28. **Borges J.P., da Silva Verdoorn K.** Cardiac ischemia/reperfusion injury: the beneficial effects of exercise. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;999:155–179. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4307-9_10
29. **Kasapis C., Thompson P.D.** The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers — A systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45(10):1563–1569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.077>
30. **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. *Circ. Heart. Fail.* 2015;8(2):342–351. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001647>
31. **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. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(4):1654–1663. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3081>
32. **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. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014;69(4):371–378. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt107>
33. **Vella C.A., Ontiveros D., Zubia R.Y.** Cardiac function and arteriovenous oxygen difference during exercise in obese adults. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011 ;111(6):915–923. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1554-z>
34. **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. *Cell. Physiol. Biochem.* 2015;37(1):162–175. <https://doi.org/10.1159/000430342>
35. **Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D.** Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ. Res.* 2013 ;113(6):709–724. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.113.300376>
36. **Velez M., Kohli S., Sabbah H.N.** Animal models of insulin resistance and heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2014;19(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9387-6>
37. **Bird S.R., Hawley J.A.** Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2016;2(1):e000143. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000143>
38. **Riehle C., Abel E.D.** Insulin signaling and heart failure. *Circ. Res.* 2016;118(7):1151–1169. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306206>
39. **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. *Vascul. Pharmacol.* 2018;100:1–19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
40. **Bloomer R.J., Goldfarb A.H., Wideman L., McKenzie M.J., Consitt L.A.** Effects of acute aerobic and anaerobic exer-
- Cell Metab. 2017;25(5):1012–1026. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.025>
26. **Stanford K.I., Goodyear L.J.** Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*. 2016;5(2):153–162. <https://doi.org/10.1080/21623945.2016.1191307>
27. **Vettor R., Valerio A., Ragni M., Trevellin E., Granzotto M., Olivieri M., et al.** Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014;306(5):E519–528. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00617.2013>
28. **Borges J.P., da Silva Verdoorn K.** Cardiac ischemia/reperfusion injury: the beneficial effects of exercise. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;999:155–179. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4307-9_10
29. **Kasapis C., Thompson P.D.** The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers — A systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45(10):1563–1569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.077>
30. **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. *Circ. Heart. Fail.* 2015;8(2):342–351. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001647>
31. **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. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(4):1654–1663. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3081>
32. **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. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014;69(4):371–378. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt107>
33. **Vella C.A., Ontiveros D., Zubia R.Y.** Cardiac function and arteriovenous oxygen difference during exercise in obese adults. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011 ;111(6):915–923. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1554-z>
34. **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. *Cell. Physiol. Biochem.* 2015;37(1):162–175. <https://doi.org/10.1159/000430342>
35. **Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D.** Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ. Res.* 2013 ;113(6):709–724. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.113.300376>
36. **Velez M., Kohli S., Sabbah H.N.** Animal models of insulin resistance and heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2014;19(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9387-6>
37. **Bird S.R., Hawley J.A.** Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2016;2(1):e000143. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000143>
38. **Riehle C., Abel E.D.** Insulin signaling and heart failure. *Circ. Res.* 2016;118(7):1151–1169. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306206>
39. **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. *Vascul. Pharmacol.* 2018;100:1–19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
40. **Bloomer R.J., Goldfarb A.H., Wideman L., McKenzie M.J., Consitt L.A.** Effects of acute aerobic and anaerobic exer-

cise on blood markers of oxidative stress. *J. Strength Cond. Res.* 2005;19(2):276–285. <https://doi.org/10.1519/14823.1>

41. **Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J.** Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2012;298:229–317. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7>

42. **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. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015;135:227–257. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.017>

43. **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. *Circ. Res.* 2011;108(12):1448–1458. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.241117>

44. **Verhaar M.C., Westerweel P.E., van Zonneveld A.J., Rabelink T.J.** Free radical production by dysfunctional eNOS. *Heart.* 2004;90(5):494–495. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.029405>

45. **Prior B.M., Yang H.T., Terjung R.L.** What makes vessels grow with exercise training? *J. Appl. Physiol.* 2004;97(3):1119–1128. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00035.2004>

46. **Hoier B., Hellsten Y.** Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. *Microcirculation.* 2014 ;21(4):301–314. <https://doi.org/10.1111/micc.12117>

47. **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. *Nat. Med.* 2005;11(2):183–190. <https://doi.org/10.1038/nm1166>

48. **Rogero M.M., Calder P.C.** Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients.* 2018;10(4):e432. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>

49. **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. *Front. Physiol.* 2018;9:636. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00636>

50. **Lancaster G.I., Febbraio M.A.** The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol.* 2014;35(6):262–269. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.02.008>

51. **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(2):A11902

52. **Hoffmann C., Weigert C.** Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2017;7(11):a029793. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029793>

53. **Schnyder S., Handschin C.** Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1alpha, myokines and exercise. *Bone.* 2015;80:115–125. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>

54. **Pedersen B.K., Febbraio M.A.** Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012;8(8):457–465. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>

55. **Mathur N., Pedersen B.K.** Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:109502. [10.1155/2008/109502](https://doi.org/10.1155/2008/109502)

56. **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. *Nat. Med.* 2011;17(11):1481–1489. <https://doi.org/10.1038/nm.2513>

57. **Keller C., Hellsten Y., Steensberg A., Pedersen B.K.** Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha via calcineurin in human

cise on blood markers of oxidative stress. *J. Strength Cond. Res.* 2005;19(2):276–285. <https://doi.org/10.1519/14823.1>

41. **Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J.** Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2012;298:229–317. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7>

42. **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. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015;135:227–257. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.017>

43. **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. *Circ. Res.* 2011;108(12):1448–1458. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.241117>

44. **Verhaar M.C., Westerweel P.E., van Zonneveld A.J., Rabelink T.J.** Free radical production by dysfunctional eNOS. *Heart.* 2004;90(5):494–495. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.029405>

45. **Prior B.M., Yang H.T., Terjung R.L.** What makes vessels grow with exercise training? *J. Appl. Physiol.* 2004;97(3):1119–1128. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00035.2004>

46. **Hoier B., Hellsten Y.** Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. *Microcirculation.* 2014 ;21(4):301–314. <https://doi.org/10.1111/micc.12117>

47. **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. *Nat. Med.* 2005;11(2):183–190. <https://doi.org/10.1038/nm1166>

48. **Rogero M.M., Calder P.C.** Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients.* 2018;10(4):e432. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>

49. **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. *Front. Physiol.* 2018;9:636. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00636>

50. **Lancaster G.I., Febbraio M.A.** The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol.* 2014;35(6):262–269. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.02.008>

51. **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(2):A11902

52. **Hoffmann C., Weigert C.** Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2017;7(11):a029793. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029793>

53. **Schnyder S., Handschin C.** Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1alpha, myokines and exercise. *Bone.* 2015;80:115–125. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>

54. **Pedersen B.K., Febbraio M.A.** Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012;8(8):457–465. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>

55. **Mathur N., Pedersen B.K.** Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:109502. [10.1155/2008/109502](https://doi.org/10.1155/2008/109502)

56. **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. *Nat. Med.* 2011;17(11):1481–1489. <https://doi.org/10.1038/nm.2513>

57. **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(3-4):141–147. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.10.014>

58. **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. *J. Biol. Chem.* 2012;287(15):11968–11980. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.336834>

59. **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(24):3099–3108. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767673>

60. **Xi Y., Gong D.W., Tian Z.J.** FSTL1 as a Potential mediator of exercise-induced cardioprotection in post-myocardial infarction rats. *Sci. Rep.* 2016;6:32424. <https://doi.org/10.1038/srep32424>

61. **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 Neurosci.* 2010;11:137. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-137>

62. **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(7):1409–1418. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1364-1>

63. **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 Syst. Rev.* 2016;(1):CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>

skeletal muscle cells. *Cytokine*. 2006;36(3-4):141–147. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.10.014>

58. **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. *J. Biol. Chem.* 2012;287(15):11968–11980. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.336834>

59. **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(24):3099–3108. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767673>

60. **Xi Y., Gong D.W., Tian Z.J.** FSTL1 as a Potential mediator of exercise-induced cardioprotection in post-myocardial infarction rats. *Sci. Rep.* 2016;6:32424. <https://doi.org/10.1038/srep32424>

61. **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 Neurosci.* 2010;11:137. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-137>

62. **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(7):1409–1418. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1364-1>

63. **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 Syst. Rev.* 2016;(1):CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>

Информация об авторах:

Яковлев Максим Юрьевич, к.м.н., руководитель центра организации медицинской реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

Лебедева Ольга Даниловна*, д.м.н., главный научный сотрудник, профессор кафедры физической терапии и медицинской реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-2273>

Владимирский Владимир Евгеньевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614068, Россия, Пермь, ул. Плеханова, 36.

Владимирский Евгений Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии №1, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614068, Россия, Пермь, ул. Плеханова, 36. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4199-1931>

Лунина Анна Николаевна, ассистент, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614068, Россия, Пермь, ул. Плеханова, 36.

Information about the authors:

Maxim Yu. Yakovlev, Ph.D. (Medicine), Head of National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 32, Novy Arbat str., Moscow, 121099, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

Olga D. Lebedeva*, M.D., D.Sc. (Medicine), Leading Researcher, Professor of the Department of Physiotherapy and Reflexology of National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 32, Novy Arbat str., Moscow, 121099, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-2273>

Vladimir E. Vladimirsky, D.Sc. (Medicine), Professor, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 36, Plexanov str., Perm, 614068, Russia.

Evgeniy V. Vladimirsky, D.Sc. (Medicine), Head of the Department of Faculty Therapy No. 1, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 36, Plexanov str., Perm, 614068, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4199-1931>

Anna N. Lunina, Assistant, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 36, Plexanov str., Perm, 614068, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author