

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ.
В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛЕЛЯВИНА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

“ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ –
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ”

3.1.20 – кардиология

диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Ситникова Мария Юрьевна

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. Обзор данных литературы.....	20
1.1. Хроническая сердечная недостаточность как актуальная проблема современной медицины.....	20
1.2. Структурно-функциональные изменения поперечнополосатой мышечной ткани – порочный круг патогенеза хронической сердечной недостаточности.....	24
1.2.1. Мышечная гипотеза патогенеза хронической сердечной недостаточности.....	24
1.2.2. Структурно-функциональные изменения мышечной ткани при сердечной недостаточности – миопатия сердечной недостаточности.....	29
1.2.3. Роль мышечного эргорефлекса в патогенезе и формировании симптомов сердечной недостаточности.....	35
1.3. Резервы биологической адаптации к физической нагрузке.....	41
1.4. Методы воздействия на биологические резервы адаптации к физической нагрузке больных хронической сердечной недостаточностью - физическая реабилитация.....	47
1.4.1. Способы расчета режима физической реабилитации больным хронической сердечной недостаточностью	55
1.4.2. Применение кардиореспираторного тестирования с целью оценки биологических резервов адаптации к физической нагрузке и расчета режима физической реабилитации больным сердечной недостаточностью.....	58
1.5. Структурно-функциональные особенности миокарда при хронической сердечной недостаточности – миокардиальная миопатия сердечной недостаточности.....	61
1.5.1. Возможности инверсии ремоделирования миокарда на фоне комплексной терапии хронической сердечной недостаточности.....	64

1.6. Изменение регенераторного потенциала стволовых клеток при хронической сердечной недостаточности.....	67
1.7. Молекулярно-генетические изменения в мышечной ткани при хронической сердечной недостаточности.....	69
1.7.1. Митогенактивируемые протеинкиназы.....	71
ГЛАВА 2. Методология и методы исследования.....	74
2.1. Фрагменты работы и исследуемые группы	74
2.1.1. Статистическая обработка данных	75
2.2. Исследование динамики содержания лактата, рН крови, объема минутной вентиляции легких, объема кислорода, поглощаемого при физической нагрузке, у здоровых добровольцев и у больных с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса.....	76
2.2.1. Дизайн исследования.....	76
2.2.2. Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца	78
2.2.3. Исследование толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и у здоровых добровольцев.....	79
2.3. Исследование активности эргорефлекса у больных сердечной недостаточностью различной выраженности.....	80
2.3.1. Дизайн исследования.....	81
2.3.2. Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца.....	82
2.3.3. Исследование активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса.....	83
2.3.4. Исследование толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса.....	84

2.3.5. Оценка выраженности системного воспаления	86
2.4. Сравнительный анализ безопасности и эффективности аэробных тренировок различной интенсивности.....	86
2.4.1. Дизайн исследования.....	87
2.4.2. Исследование толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.....	92
2.4.3. Исследование активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.....	95
2.4.4. Определение биологических резервов адаптации к физической нагрузке.....	96
2.4.5. Оценка выраженности системного воспаления	97
2.4.6. Эхокардиографическое исследование.....	97
2.4.7. Исследование качества жизни.....	98
2.4.8. Исследование образцов биопсии икроножной мышцы.....	98
2.4.8.1. Получение образцов биопсии икроножной мышцы	98
2.4.8.2. Определение диаметра мышечных волокон и площади эндомизия.....	99
2.4.8.3. Очистка и выделение стволовых клеток поперечнополосатой мышечной ткани.....	100
2.4.8.4. Протокол миогенной дифференцировки стволовых клеток поперечнополосатой мышечной ткани.....	101
2.4.8.5. Выделение и секвенирование рибонуклеиновых кислот	101
2.4.8.6. Иммуноцитохимическое исследование	102
2.4.8.7. Обработка данных секвенирования рибонуклеиновых кислот.....	103
ГЛАВА 3. Результаты исследования динамики содержания лактата, pH крови, минутной вентиляции, объема кислорода, поглощаемого при физической нагрузке, у здоровых добровольцев и у больных с сердечной недостаточностью II-IV	

функционального класса.....	105
3.1. Характеристика исследованных больных хронической сердечной недостаточностью и здоровых добровольцев.....	105
3.2. Показатели нагрузочного тестирования больных хронической сердечной недостаточностью и здоровых добровольцев.....	107
3.3. Определение этапов компенсации энергетических затрат при физической нагрузке с помощью анализа биологических резервов адаптации к физической нагрузке.....	108
ГЛАВА 4. Исследование активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса.....	117
4.1. Характеристика исследованных больных клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью.....	117
4.2. Результаты исследования активности эргорефлекса у больных сердечной недостаточностью различной степени выраженности.....	119
ГЛАВА 5. Результаты сравнительного анализа безопасности и эффективности аэробных тренировок различной интенсивности.....	125
5.1. Характеристика исследованных больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.....	125
5.2. Динамика толерантности к физической нагрузке на фоне аэробных тренировок различной интенсивности.....	129
5.3. Динамика активности эргорефлекса на фоне аэробных тренировок различной интенсивности.....	136
5.4. Динамика активности некоторых маркеров системного воспаления на фоне аэробных тренировок различной интенсивности.....	138
5.5. Динамика структурно-функциональных показателей миокарда на фоне аэробных тренировок различной интенсивности.....	141
5.6. Динамика качества жизни на фоне аэробных тренировок различной	

интенсивности.....	146
5.7. Динамика структурно-функциональных показателей скелетной мышечной ткани больных хронической сердечной недостаточностью на фоне длительных персонализированных аэробных тренировок.....	149
5.7.1. Морфологические изменения поперечнополосатой мышечной ткани на фоне длительных персонализированных аэробных тренировок	149
5.7.2. Динамика диаметра мышечных волокон и толщины эндомизия скелетной мышечной ткани.....	151
5.7.3. Динамика регенераторного потенциала стволовых клеток скелетной мускулатуры.....	152
5.7.4. Динамика транскриптома скелетной мышечной ткани на фоне длительных персонализированных аэробных тренировок.....	154
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ.....	163
ВЫВОДЫ.....	207
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	209
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	210
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	211
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	218

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) растет с каждым годом во всем мире (Бойцов С.А. и др., 2021; GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Groenewegen A. et al., 2020). В Российской Федерации распространенность ХСН приобрела характер эпидемии (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Фомин И.В., 2016; Шляхто Е.В. и др., 2020; van Riet E.E. et al., 2016). Данное состояние характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Фомин И.В., 2016; Шляхто Е. В. и др., 2020; Cleland J.G. et al., 2013; van Riet E.E. et al., 2016; GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Groenewegen A. et al., 2020). Расходы на лечение больных ХСН в развитых странах составляют 1-2% от всего бюджета здравоохранения, 67-70% из них связаны с госпитализацией по причине декомпенсации ХСН (Горохова С.Г. и др., 2014; Dalal H.M. et al., 2019).

Современные стандарты лечения больных ХСН основаны на комплексном подходе, включающем, как медикаментозное, так и немедикаментозное лечение (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Терещенко С.Н. и др., 2016). Эпидемиологические исследования последних лет, включавшие больных ХСН в Европе, показали, что, несмотря на повсеместное внедрение во врачебную практику самых эффективных средств медикаментозной терапии ХСН, смертность больных в течение года в этой популяции остается высокой - до 26-29% (Ambrosy A. et al., 2014; Chen J. et al., 2011; Regan J.A. et al., 2019). Среди возможных причин несоответствия доказанной эффективности современных

препаратов и сохраняющегося в популяции высокого уровня смертности, особая роль отводится низкой приверженности пациентов предписанному терапевтическому режиму, выполнению врачебных рекомендаций, касающихся диеты и физической активности (Ситникова М.Ю. и др., 2018; Pieroli M.F. et al., 2011; Špinar J. et al., 2018), и существующим трудностям в расчете режима физических тренировок больным ХСН.

Многие исследователи обращают внимание на отсутствие связи толерантности к физической нагрузке (ТФН) и гемодинамических параметров, таких как фракция выброса левого желудочка (ФВлж), давление наполнения левого желудочка и т.д. (Franciosa J.A. et al., 1979; Taylor R.S. et al., 2019). И, напротив, степень выраженности миопатии сердечной недостаточности (МСН), проявляющейся в снижении мышечной массы и функции, ассоциирована с плохой переносимостью физической нагрузки (ФН), определяемой субъективно при помощи оценки функционального класса (ФК) ХСН (NYHA) и объективно при помощи анализа объема кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки (VO_{2peak}) в ходе кардиореспираторного теста (КРТ) (Balady G.J. et al., 2010; Corrà U. et al., 2018; Curcio F. et al., 2019).

В 1994 г. была предложена «мышечная гипотеза», объяснившая роль состояния скелетной мускулатуры в формировании симптомов ХСН и ее прогрессировании (Coats A.J. et al., 1994). В скелетной мускулатуре больных сердечной недостаточностью выявляются различные структурно-функциональные изменения: атрофия мышечных волокон, фиброз, снижение чувствительности к инсулину, дисфункция митохондрий, снижение метаболизма жирных кислот (ЖК), преобладание анаэробного пути получения энергии над аэробным, нарушения структуры тяжелых цепей миозина, изменения активности метаболических сигнальных путей (Curcio F. et al., 2020; Zizola C. et al., 2013). Все названные процессы – проявления миопатии сердечной недостаточности - усугубляют тяжесть основного заболевания и ухудшает прогноз пациента. Основные и самые ранние жалобы больных ХСН – быстрая утомляемость, усталость, одышка, снижение физической активности в высокой степени обусловлены развитием

миопатии сердечной недостаточности (Gianoni A. et al., 2015; Pardaens S. et al., 2014).

Несмотря на ингибирующее действие бета-адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов к ангиотензину-II (АРА), комбинации блокатора ангиотензиновых рецепторов и ингибитора неприлизина (АРНИ), нейрогуморальная активация у этих пациентов остается повышенной вследствие постоянной стимуляции со стороны периферических афферентных нервных волокон, располагающихся в скелетной мускулатуре, т.е. вследствие хронической гиперактивации эргорефлекса (ЭРф) (Aimo A. et al., 2021; Alam M, Smirk F.H., 1937; Alam M, Smirk F.H., 1938; Florea W.G. et al., 1999; Pardaens S. et al., 2014). Степень активности эргорефлекса отражает выраженность МСН (Scott A.C. et al., 2003; Grieve D.A. et al., 1999). Эргорефлекс был впервые описан в 1937 году (Alam M, Smirk F.H., 1937); в 1996 году была стандартизована методика исследования его активности (Pieroli M.F. et al., 1996).

На выраженность миопатии сердечной недостаточности оказывает влияние нарушение экспрессии генов, ответственных за развитие и дифференцировку мышечных волокон (МВ) скелетной мускулатуры. В частности, важную роль в ремоделировании мышечной ткани в ответ на хроническую гипоксию играют митоген-активированные протеинкиназы (МАПК, англ. - MAPK). При прогрессирующей ХСН активируется каждая из трёх ветвей сигнального пути МАПК, независимо от природы заболевания (Liu R. et al., 2016). Роль МАПК в регенерации скелетных мышц, была показана на крысиных и клеточных моделях (Li C. et al., 2016; Takeshima H. et al., 2012). Повышение активности МАПК-сигнального пути приводит к нарушению дифференцировки стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры (СКППМ), а фармакологическое ингибирование МАПК способствует восстановлению регенераторного потенциала СКППМ (Bernet J.D. et al., 2014; Cosgrove B.D. et al., 2014).

У здоровых лиц мышечная ткань способна к быстрой и эффективной

регенерации (Egan B. et al., 2013), что обеспечивается стволовыми клетками скелетной мускулатуры, которые локализованы в зрелом мышечном волокне между сарколеммой и базальной пластиной (Keire P. et al., 2013). На фоне прогрессирования ХСН механизмы активации стволовых клеток скелетной мускулатуры могут нарушаться (Gosker H.R. et al., 2000; Laflamme M.A., Murry C.E., 2011; Springer J. et al., 2017; Qiao L. et al., 2019; Yu H. et al., 2017).

Нарушение функции СКППМ - важный фактор развития МСН (Loncar G. et al., 2016; Springer J. et al., 2017). Активация потенциала развития, роста и регенерации скелетных мышц является важным дополнением в лечении и профилактике миопатии сердечной недостаточности (Lecourt S. et al., 2010). Клетки-предшественники скелетных мышц, способствующие регенерации и росту скелетных мышц, могут быть перспективной терапевтической мишенью Adams V. et al., 2017). Анализ функциональных свойств СКППМ, полученных от пациентов с ХСН, и поиск методов воздействия на регенераторный потенциал СКППМ является актуальным.

Ввиду значительной роли МСН в развитии клинических проявлений и прогрессировании ХСН, особое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения, среди которых важная роль отведена физическим тренировкам (ФТ) (Vacurau A.V. et al., 2016).

Физические тренировки - самый физиологичный способ активации биологических резервов адаптации к физической нагрузке и снижения активности эргорефлекса (Арутюнов Г.П. с соавт., 2018; Aimo A. et al., 2021) и одно из наиболее перспективных направлений терапии больных ХСН, дополняющее комплексную медикаментозную терапию (Cattadori G. et al., 2018; Giallauria F. et al., 2018; Wilhelm M., 2018). При регулярном выполнении физических нагрузок метаболизм в мышечной ткани сдвигается в сторону аэробного окисления, при этом снижается продукция молочной кислоты и протона водорода – стимуляторов эргорефлекса (Scott A.C. et al., 2003; Piepoli M.F. et al., 2011).

Персонализированный подход в расчете режима физической реабилитации

(ФР) должен быть безопасным и эффективным, и, следовательно, основанным на научном подходе к анализу механизмов адаптации организма к физическим нагрузкам.

Степень разработанности темы исследования

Согласно рекомендациям российского национального общества специалистов по сердечной недостаточности и Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России (Арутюнов Г.П. и др., 2018; Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020) ФН показана всем больным ХСН, находящимся в стабильном состоянии. Однако при расчете тренировочного режима существуют трудности организационного порядка: индивидуальный подбор вида, продолжительности, частоты и интенсивности физической нагрузки, контроль эффективности и безопасности физических тренировок (Cattadori G. et al., 2018; Giallauria F. et al., 2018; O'Connor S.M. et al., 2009; Wilhelm M., 2018), так как общепризнанные средства диагностики и единые принципы управления процессами адаптации организма к ФН в настоящее время отсутствуют.

Режим ФТ предложено рассчитывать, исходя из 60-70% объема кислорода, поглощаемого на пике физической нагрузки (VO_{2peak}) (Арутюнов Г.П. и др., 2018; Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Pieroli M.F. et al., 2011), хотя нагрузка данной интенсивности сопровождается быстрым развитием метаболического ацидоза и утомления пациента, что препятствует длительному выполнению тренировки (Лелявина Т.А. и др., 2016, 2017).

Существует необходимость в разработке персонализированного метода расчета режима физической реабилитации больным сердечной недостаточностью, основанного на знании патогенетических аспектов развития ХСН, анализе

биологических резервов адаптации к физической нагрузке. Подобный персонализированный режим физических тренировок не должен вызывать быстрого утомления, что может повысить у больного мотивацию и приверженность к предписанному лечению.

Таким образом, анализ адаптационных систем организма, участвующих в выполнении ФН, оценка активности эргорефлекса у больных клинически выраженной сердечной недостаточностью, разработка патофизиологически обоснованных подходов к расчету режима физических тренировок, оценка их влияния на клинические проявления сердечной недостаточности, толерантность к физической нагрузке, активность эргорефлекса, структуру и функцию поперечнополосатой мышечной ткани является актуальной.

Цель исследования

Разработать патофизиологически обоснованный подход к расчету программ персонализированных физических тренировок и оценить их безопасность и эффективность у больных сердечной недостаточностью.

Задачи исследования

1. Изучить динамику содержания лактата, рН крови, минутной вентиляции и объема кислорода, поглощенного в ходе кардиореспираторного теста у больных хронической сердечной недостаточностью; оценить физиологическое значение и диагностический потенциал лактатного порога.
2. На основании оценки динамики содержания лактата крови и объема кислорода, поглощенного в ходе кардиореспираторного теста, разработать методику подбора интенсивности физических тренировок.
3. Оценить активность эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и изучить возможность

применения данного показателя в качестве дополнительного диагностического маркера выраженности хронической сердечной недостаточности.

4. У больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса оценить и сопоставить эффективность аэробных тренировок, рассчитанных на основании определения лактатного порога - 25-30% VO_{2peak} , и тренировок, рассчитанных на основании 60% VO_{2peak} , в отношении толерантности к физической нагрузке, структурно-функциональных показателей миокарда, активности эргорефлекса, отдельных маркеров системного воспаления и качества жизни.
5. Оценить регенераторный потенциал стволовых клеток поперечнополосатой мышечной ткани *in vivo* и *in vitro* у больных хронической сердечной недостаточностью и сопоставить полученные данные с аналогичными показателями здоровых добровольцев.
6. Оценить динамику морфометрических параметров и изменения транскриптома скелетной мускулатуры у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса исходно и после курса физической реабилитации.

Научная новизна

1. Показано, что выполнение тренировок с интенсивностью, рассчитанной на основании определения лактатного порога, т.е. соответствующей 25-30% VO_{2peak} , способствует улучшению переносимости физической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.
2. Определена значимость активности эргорефлекса в качестве дополнительного неинвазивного маркера выраженности хронической сердечной недостаточности и динамической оценки эффективности физической реабилитации; обоснована необходимость воздействия на активность эргорефлекса с целью уменьшения выраженности и предупреждения

прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

3. Установлено, что регулярные физические тренировки с интенсивностью на уровне 25-30% VO_{2peak} , более эффективны в отношении динамики активности эргорефлекса, выраженности сердечной недостаточности, толерантности к физической нагрузке, качества жизни, отдельных маркеров системного воспаления по сравнению тренировками, интенсивность которых устанавливалась на уровне 60% VO_{2peak} .
4. Выявлено положительное влияние длительных аэробных тренировок, рассчитанных на основании определения лактатного порога, на структурно-функциональные показатели миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.
5. Впервые показано, что в стандартизованных условиях *in vitro* регенераторный потенциал стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры пациентов с хронической сердечной недостаточностью сохранен и не отличается от регенераторного потенциала стволовых клеток здоровых добровольцев.
6. Продемонстрирована эффективность аэробных тренировок с интенсивностью на уровне 25-30% VO_{2peak} в отношении уменьшения диаметра мышечных волокон и площади эндомизия скелетной мускулатуры больных хронической сердечной недостаточностью.
7. Установлено, что выполнение аэробных тренировок с интенсивностью на уровне лактатного порога, ассоциировано с увеличением экспрессии генов, ответственных за структуру и функцию поперечнополосатой мышечной ткани больных сердечной недостаточностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработана и запатентована методика поэтапного анализа компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке, включающих динамику содержания лактата, рН крови, минутной вентиляции и объема кислорода, поглощенного в ходе кардиореспираторного теста, у здоровых лиц и больных хронической сердечной недостаточностью.
2. Разработана и запатентована научно обоснованная методика расчета интенсивности регулярных физических нагрузок с помощью оценки динамики содержания лактата крови, позволяющая оптимизировать интенсивность, продолжительность и улучшить переносимость аэробных тренировок у больных хронической сердечной недостаточностью.
3. Показано, что оценка активности эргорефлекса может быть использована в качестве дополнительного неинвазивного маркера выраженности хронической сердечной недостаточности, при этом снижение активности эргорефлекса ассоциировано с уменьшением функционального класса хронической сердечной недостаточности.
4. Разработан и запатентован способ активации физиологической инверсии ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.

Методология и методы исследования

В исследование включены результаты обследования 510 индивидуумов: 98 здоровых добровольцев, 115 больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и 297 пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса, наблюдающиеся в диспансерной группе научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в период с 2012 г. по 2021 г. Набор использованных

материалов исследования соответствует методологическому уровню обследования пациентов сердечно-сосудистого профиля. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Объем кислорода, поглощенного на уровне лактатного порога, соответствует 25-30% VO_{2peak} , тесно связан с функциональным классом хронической сердечной недостаточности, достигается всеми больными сердечной недостаточностью при выполнении пробы с физической нагрузкой, что определяет обоснованность выбора данного показателя в качестве основы для расчета режима физической реабилитации.
2. Гиперактивность эргорефлекса ассоциирована с большей выраженностью хронической сердечной недостаточности, сниженной толерантностью к физической нагрузке, повышенным содержанием в крови отдельных маркеров системного воспаления, что дает возможность применения активности эргорефлекса в качестве дополнительного неинвазивного маркера тяжести сердечной недостаточности.
3. Выполнение больными сердечной недостаточностью длительных аэробных тренировок, режим которых рассчитывали на основании лактатного порога, что соответствует 25-30% VO_{2peak} , способствует снижению активности эргорефлекса, уменьшению выраженности сердечной недостаточности и активности отдельных маркеров системного воспаления, улучшению качества жизни в большей степени, чем тренировки, режим которых рассчитывался на основании 60% VO_{2peak} .
4. У больных хронической сердечной недостаточностью аэробные тренировки с интенсивностью на уровне 25-30% VO_{2peak} обеспечивают лучшую переносимость физических нагрузок, возможность выполнения более

длительных тренировок, активацию физиологической инверсии ремоделирования миокарда в большей степени, чем аэробные тренировки с интенсивностью на уровне 60% VO₂peak.

5. Стволовые клетки мышечной ткани пациентов с хронической сердечной недостаточностью сохраняют свою функциональность: их дифференцировка в стабильных условиях *in vitro* не отличается от дифференцировки стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры здоровых добровольцев.
6. Выполнение длительных аэробных тренировок ассоциировано с уменьшением диаметра мышечных волокон и площади эндомизия, изменением регуляции метаболических сигнальных путей и экспрессии генов, ответственных за дифференцировку и развитие скелетных мышц.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Достоверность результатов настоящего исследования обеспечена многообразием применяемых методов, соответствующих цели и задачам исследования, статистической значимостью результатов, согласованностью полученных и имеющихся данных.

Результаты выполненных исследований доложены на международных и российских конференциях: на 3-ем всемирном конгрессе по сердечной недостаточности, Стамбул, Турция; на конгрессах ОССН с международным участием в 2014 г., 2017 - 2021г.г., Москва; на всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Безопасный спорт", 2014 г.; на форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых 1-2 июня 2018 г., г. Кемерово; на IX Всероссийской Конференции с элементами научной школы по физиологии мышц и мышечной деятельности, посвященной памяти Е.Е. Никольского, «Новые подходы к изучению классических проблем», Москва, 18-21 марта 2019 г.; на IV Национальном конгрессе по регенеративной медицине,

Москва 20–23 ноября 2019 г.; на Форуме Молодых кардиологов, Самара, 2020 г.; на IV Петербургском инновационном форуме, Санкт-Петербург, 27-29 мая 2021 г.; на Европейских конгрессах по сердечной недостаточности в 2013-2021 гг.; на Всемирном конгрессе кардиологов, 2014 г.; на Европейских конгрессах по реабилитации, 2014 г., 2015г., 2016 г.; на Конференции молодых ученых СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова, апрель 2015г.; на Конгрессах европейского общества кардиологов в 2017 - 2020 гг.; на Алмазовском медицинском молодежном форуме, май 2019г.; на 12 интернациональной конференции по кахексии и патологии мышечной ткани, 2019 г., Германия; на III Инновационном петербургском медицинском форуме, 2020 г., Санкт-Петербург; на Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием в 2017 г., Санкт-Петербург, 2018, г. Москва, Екатеринбург, 2019 г., Казань, 2020 г., Санкт-Петербург, 2021 год.

По теме диссертации опубликовано 73 печатные работы, из них 18 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Реализация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику лечебной работы кардиологических отделений №3, №8 и амбулаторной службы, а также учебный процесс кафедры патофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Вклад автора состоял в создании рабочей гипотезы исследования, анализе литературных данных, организации обследования пациентов и непосредственном участии в нем, а также в динамическом наблюдении за исследованными пациентами, в составлении, заполнении и регистрации базы данных, анализе и

обобщении полученных клинических и лабораторных результатов, в исследовании образцов биопсии икроножной мышцы, активности эргорефлекса, в разработке, оформлении и регистрации 3 патентов и одной базы данных пациентов, созданной на основании исследования персонализированного способа расчета режима аэробных тренировок.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 273 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, 3 глав собственных данных, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 38 рисунками. Список литературы содержит 47 отечественных и 498 иностранных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая сердечная недостаточность как актуальная проблема современной медицины

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) во всем мире на протяжении десятилетий являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности (Бойцов С.А. и др., 2021; Фомин И.В., 2016; Шляхто Е. В. и др., 2020; Carter Н. Е. et al., 2019; Dai Н. et al., 2021; GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Groenewegen А. et al., 2020; van Riet E.E. et al., 2016).

В последние годы наблюдается тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности в большинстве развитых стран, включая Россию, в связи с тем, что современная медицина располагает обширной доказательной базой эффективности различных препаратов и способов лечения ССЗ, которые позволяют существенно снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Вишневецкий А. и др., 2016; Статистический бюллетень Российской Федерации, 2020; Carter Н. Е. et al., 2019; Young D.R. et al., 2016). Тем не менее, ССЗ по-прежнему лидируют в структуре общей смертности (Бойцов С.А. и др., 2021; Статистический бюллетень Российской Федерации, 2020 г; Фомин И.В., 2016; Шляхто Е. В. и др., 2020; Carter Н. Е. et al., 2019; Chen J. et al., 2011; Dai Н. et al., 2021; GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Groenewegen А. et al., 2020; Dai Н. et al., 2021; van Riet E.E. et al., 2016; Young D.R. et al., 2016).

Хроническая сердечная недостаточность – закономерный исход ССЗ (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; McDonagh Т.А. et al.,

2021). Несмотря на значительные успехи в области фармакотерапии ХСН, рост распространенности сердечной недостаточности (СН) является одной из ведущих проблем современной медицины (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Фомин И.В., 2016; Шляхто Е. В. и др., 2020; Carter H. E. et al., 2019; Dai H. et al., 2021; Groenewegen A. et al., 2020; McDonagh T.A. et al., 2021; Van Riet E.E. et al., 2016; Špinar J. et al., 2018).

По данным отечественных эпидемиологических исследований в России ХСН страдают до 10,2% взрослого населения (Мареев В.Ю. и др., 2018; Поляков Д. С. и др., 2016, 2012; Ситникова М. Ю. и др., 2018; Шальнова С.А. и др., 2012). Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются артериальная гипертензия (АГ) - 95% и ишемическая болезнь сердца (ИБС) - 70% (Фомин И. В., 2016). Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН, при этом инфаркт миокарда (ИМ) или острый коронарный синдром приводят к развитию ХСН у 17% больных (Фомин И. В., 2006).

Данное патологическое состояние характеризуется развитием дисфункции миокарда, в результате чего органы и ткани испытывают нехватку кислорода (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Мареев В.Ю. и др., 2018; Беленков Ю.Н. и др., 2008), при этом, с целью поддержания функционирования сердечной мышцы, активируются различные молекулярные механизмы и метаболические сигнальные пути (Bernet J.D. et al. 2014; Dickinson J.M. et al., 2018; Egan B., 2013; Muppala S. et al. 2017; Lavine K.J., Sierra O.L., 2017; Zhao J. et al., 2018).

Существуют различные подходы к лечению ХСН (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; McDonagh T.A. et al., 2021; Van

der Meer P. et al., 2019):

1. Немедикаментозные методы, в том числе диета с пониженным содержанием соли и жидкости, физическая реабилитация.

2. Медикаментозное лечение.

3. Высокотехнологичные методы лечения, такие как сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), механическая поддержка кровообращения, трансплантация сердца (ТС) и др. (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; McDonagh T.A. et al., 2021).

Сложность поиска рациональной терапевтической стратегии при ХСН заключается в гетерогенности данного синдрома (Špinar J. et al., 2018). Продолжительность жизни больного зависит от функционального класса ХСН, степени ограничения физической активности, возраста и наличия сопутствующих заболеваний (Ferrari R., 2006; Flather M.D., 2005; Van der Meer P. et al., 2019). Медикаментозное лечение и изменение образа жизни способствуют улучшению качества жизни (КЖ) и увеличению продолжительности жизни больных сердечной недостаточностью (Konstam M. A. et al., 2009; McMurray J. J. et al., 2010; Packer M. et al., 2002; Pitt B. et al., 1999, 2000, 2003; Van der Meer P. et al., 2019).

В настоящее время определены группы фармакологических препаратов для лечения сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ), эффективность которых в отношении улучшения прогноза жизни больных была доказана в многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях: иАПФ/АРА, АРНИ, β -адреноблокаторы, АМКР (Ferrari R., 2006; Flather M. D., 2005; Konstam M.A. et al., 2009; McMurray J. J. et al., 2010; Pitt B. et al., 2003; Van der Meer P. et al., 2019). Однако не все патофизиологические механизмы прогрессирования ХСН являются терапевтическими мишенями медикаментозного воздействия,

применяющегося в клинической практике (Aimo A. et al., 2021; Nobrega A.C. et al., 2014; Piepolly M.F. et al., 1999).

Лекарственные средства, традиционно используемые для лечения СНнФВ с целью улучшения прогноза и снижения числа повторных госпитализаций, направлены, главным образом, на подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и бета-адренорецепторов, что способствует частичной модуляции нейрогуморального баланса (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; McDonagh T.A. et al., 2021).

Тем не менее, сохраняющаяся высокая смертность отражает недостаточность изолированного воздействия на компоненты нейрогуморальной активации и диктует необходимость поиска иных подходов к терапии ХСН, в частности, изучению методов воздействия на активность эргорефлекса. При этом особая роль отводится повышению приверженности пациентов предписанному терапевтическому режиму и выполнению врачебных рекомендаций, касающихся диеты и физической активности (Ben Gal T. et al., 2015; Piepoli M.F. et al., 2011), а также поискам альтернативных подходов к коррекции патогенетических механизмов прогрессирования ХСН.

Вследствие того, что основными причинами развития ХСН в Российской Федерации является комбинация ИБС и АГ (Фомин И. В., 2016), в настоящей работе большинство исследуемых представлены именно этой группой пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

1.2. Структурно-функциональные изменения поперечнополосатой мышечной ткани – порочный круг патогенеза хронической сердечной недостаточности

1.2.1. Мышечная гипотеза патогенеза хронической сердечной недостаточности

Нарушение функции миокарда приводит к гипоксии тканей, инициации патологических метаболических процессов на периферии - изменению обмена веществ и функции мышечной ткани, при этом нарушаются процессы адаптации организма к физической нагрузке (Amézqueta Í.L. et al., 2021; Delafontaine P. et al., 2016; Íñigo L. et al., 2021; Seiler M. et al., 2016; Shirazi L.F. et al., 2017).

Хотя снижение сердечного выброса (СВ) и последующая нейрогуморальная активация являются пусковым механизмом развития ХСН, функциональная способность пациентов и степень поражения миокарда плохо коррелируют (Aimo A. et al., 2021; Anand I.S. et al., 2003; Íñigo L. et al., 2021; Piepolo M.F. et al., 2008; Piepolo M.F. et al., 2014). В то же время именно дисфункция и атрофия мышечной ткани ведут к плохой переносимости физической нагрузки, появлению одышки у пациентов с ХСН (Sullivan M. J. et al., 1990; Spindler M. et al., 2003), что вызывает ухудшение качества жизни (Davies E.J. et al., 2010; Taylor R.S. et al., 2014). Усугубление данных клинических симптомов ассоциируется с более длительным пребыванием в стационаре (Martone A.M. et al., 2017), более частыми госпитализациями (Al-Omary M.S. et al., 2018; Rice H. et al., 2018) и ухудшением прогноза жизни больных (Íñigo L. et al., 2021; Rice H. et al., 2018).

Развитие миопатии сердечной недостаточности можно объяснить несколькими механизмами:

- 1) нарушением регуляции метаболических сигнальных путей, ответственных за развитие и функцию скелетной мышечной ткани (Bernet J.D. et al., 2014; Dickinson J.M. et al., 2018; Egan B., Zierath J.R., 2013; Lavine, K.J., Sierra, O.L., 2017; Li C. et al., 2016; Liu R., Molkentin J.D., 2016; Muppala S. et al., 2017; Zhao J. et al., 2018);
- 2) снижением регенераторного потенциала стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры (Rajabi M. et al., 2007; Rame J.E., 2012; Razeghi P. et al., 2001; Rudnicki M.A. et al., 2008; Schiaffino S. et al., 2013, 2015; Seiler M. et al., 2016; Shyam S.N., Paras K.M., 2015);
- 3) изменением функции митохондрий со снижением синтеза аденозинтрифосфата и повышением образования активных форм кислорода (Beer M. et al., 2002; Morley J.E. et al., 2006);
- 4) прогрессирующим снижением тканевой гипоперфузии (Hendrickse P., Degens H., 2019);
- 5) преобладанием в условиях гипоксии анаэробных/кислороднезависимых процессов образования энергии в мышечном волокне над аэробными/кислородзависимыми (Aung L.H. et al., 2021; Beer M. et al., 2002; Yamada K., 2017; Zhou B. et al., 2018);
- 6) нарушением функции эндотелия сосудов (Zuchi C. et al., 2022);
- 7) преобладанием катаболизма над анаболизмом, в частности, вследствие изменения нейрогуморальной активности при ХСН (Brink M. et al., 2001; Yamada K., 2017);
- 8) прогрессирующим снижением физической активности вследствие снижения переносимости физической нагрузки (van Empel V. et al., 2015; Loncar G. et al., 2016; Yamada K., 2017);

- 9) высвобождением провоспалительных цитокинов (Amézqueta Í.L. et al., 2021; Seiler M. et al., 2016);
- 10) повышением содержания миостатина, снижающего мышечную массу (Aung L.H. et al., 2021; Breitbart A. et al., 2011; Heineke J. et al., 2010; Lenk K. et al., 2012; Zhou B. et al., 2018);
- 11) гипо-/ анорексией со сниженным потреблением калорий; развитием застойных явлений в кишечнике, снижением всасывания питательных веществ энтероцитами, развитием синдрома мальабсорбции (Anker S. et al., 2014; Anker S. et al., 1998; Nichols S. et al., 2019; Sze S. et al., 2019);
- 12) появлением резистентности к некоторым проанаболическим гормонам (инсулин, гормон роста) и снижением содержания других проанаболических гормонов (тестостерон) (Abel E.D., 2021; Brum P.C. et al., 2016; Josiak K. et al., 2014; Kontoleon P. et al., 2003; Park S. et al., 2021).

Миопатия и хроническая сердечная недостаточность усугубляют прогрессирование друг друга, сочетание данных синдромов увеличивает вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациента (Íñigo L. et al., 2021; Yin J. et al., 2019).

В ответ на накопление метаболитов и развитие метаболического ацидоза в работающей мышце активируется ЭРф, отсутствующий при адекватном кровотоке в периферической мускулатуре, повышается тонус симпатической нервной системы (СНС): увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС), суживаются сосуды микроциркуляторного русла, удаленные от работающих мышц, усиливается вентиляторная реакция на физическую нагрузку (рис. 1-3). ведущая к появлению у пациента усталости, одышки, сердцебиения (Aimo A. et al., 2021; Bonaldo P. et al., 2013; Piepoli M.F. et al., 2014).

Увеличение ЧСС, объема минутной вентиляции легких, спазм сосудов

органов и тканей, не участвующих в выполнении физической нагрузки, изначально благоприятны для поддержания необходимого уровня артериального давления (АД) и перфузии мышечной ткани. Однако при прогрессировании ХСН, в долгосрочной перспективе, эта ситуация становится патологической: нарушается функция эндотелия (Zuchi S. et al., 2020), развивается постоянный спазм сосудов, инициируется хроническое воспаление (Amézqueta Í.L. et al., 2021; Seiler M. et al., 2016), при этом нарушается функция других органов, включая почки, легкие и миокард (Aimo A. et al., 2014; Coats A.J. et al., 1994; Giannoni A. et al., 2017).

При прогрессировании ХСН, вследствие невозможности увеличения или недостаточного прироста сердечного выброса, персистирующая активация ЭРф приводит к нарастающей системной вазоконстрикции, вызванной гиперактивацией РААС и СНС, поэтому изменения в скелетных мышцах играют важную роль в гиперактивации СНС (Brum P.C. et al., 2016; Ferguson D.W. et al., 1992; Florea V.G. et al., 1999). Вышеописанные процессы усиливают ишемию поперечнополосатой мускулатуры – замыкается еще один «мышечный порочный круг» патогенеза сердечной недостаточности, подобный «порочному кругу» нейроэндокринной активации и задержки жидкости (рис. 1).

В 1994 году была предложена «мышечная гипотеза», осветившая роль хронической гипоксии скелетной мускулатуры в формировании симптомов и прогрессировании ХСН (Coats A.J. et al., 1994), и объяснившая возникновение симптомов и рефлекторных нарушений, наблюдаемых при сердечной недостаточности, периферическими аномалиями поперечнополосатой мышечной ткани (рис. 1).

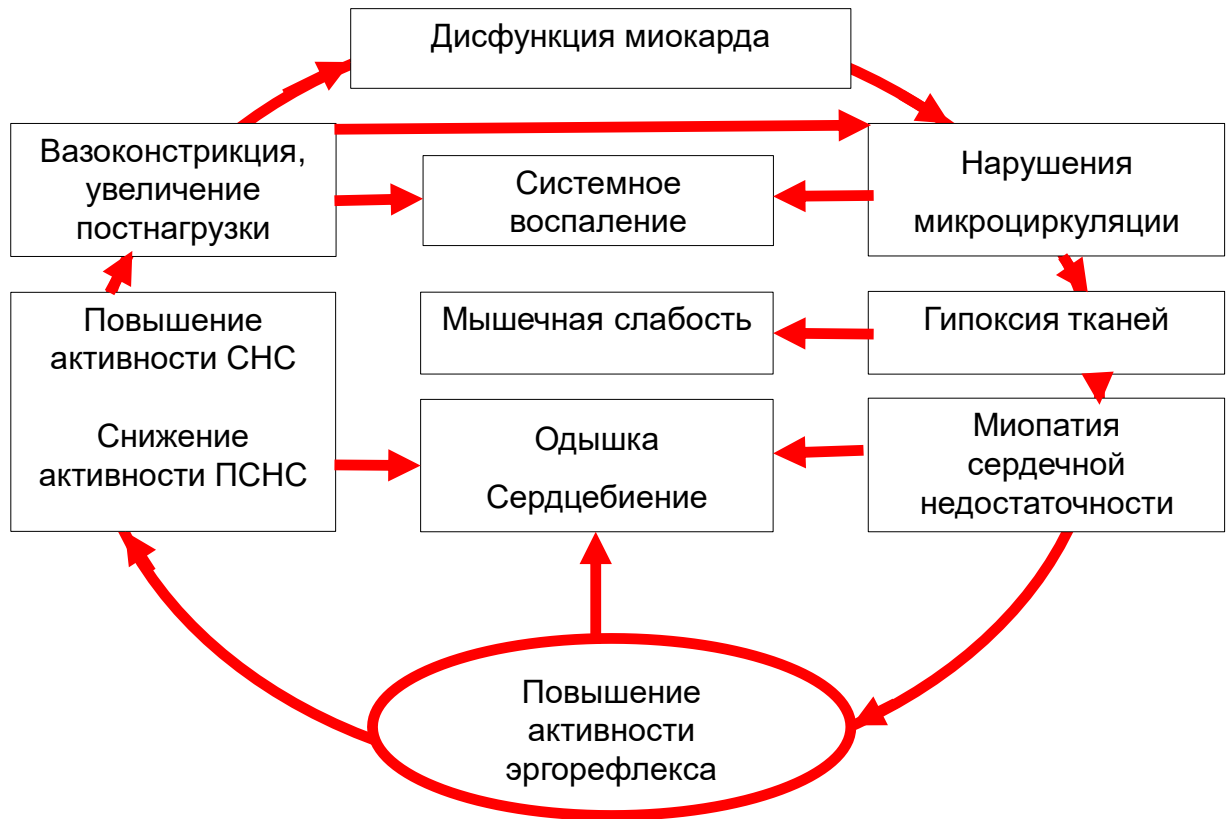


Рис 1 - Мышечная гипотеза патогенеза хронической сердечной недостаточности (Coats A.J. et al., 1994)

Примечание: ПСНС – парасимпатическая нервная система, СНС - симпатическая нервная система.

«Мышечная гипотеза» была подтверждена несколькими исследователями путем обнаружения гиперактивности эргорефлекса у пациентов с ХСН (Aimo A. et al., 2021; Alam M., Smirk F.H., 1937; Alam M., Smirk F.H., 1938; Nobrega A.C. et al., 2014; Kaufman M.P. et al., 1983; Scott A.C. et al., 2003).

Следовательно, структурно-функциональные изменения поперечнополосатой мышечной ткани, развивающиеся при хронической сердечной недостаточности, способствуют гиперактивации эргорефлекса (Aimo A. et al., 2021; Angius L. et al., 2020; Brassard P. et al., 2016; Ponikowski P. et al., 2001, 2017).

1.2.2. Структурно-функциональные изменения мышечной ткани при сердечной недостаточности – миопатия сердечной недостаточности

Основные и самые ранние жалобы больных ХСН – одышка, усталость, снижение физической активности в высокой степени обусловлены нарушением процессов адаптации к физической нагрузке с последующим развитием миопатии сердечной недостаточности (Gianoni A. et al., 2015; Pardaens S. et al., 2014).

Распространенность миопатии у больных ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка на 20% выше, чем у здоровых взрослых того же возраста (Dos Santos M.R. et al., 2020; Emami A. et al., 2018). Аналогичные результаты показаны у пациентов с ХСН с сохраненной ФВлж (Bekfani T. et al. 2016; Tucker W.J. et al., 2018). Развивающееся параллельно поражение сердца при ХСН отражает наличие генерализованной метаболической миопатии, вовлекающей как поперечнополосатую скелетную мускулатуру, так и миокард (Aung L.H. et al., 2021; Saitoh M. et al., 2017, 2018; Streng K.W. et al., 2018; Zhou B. et al., 2018).

На метаболизм мышечной ткани при ХСН влияют гиперактивация СНС, системное воспаление (Amézqueta Í.L. et al., 2021; Seiler M. et al., 2016) и нарушение нейрогормонального баланса (Markousis-Mavrogenis G. et al., 2019).

Структурно-функциональные изменения в скелетной мускулатуре при ХСН носят сложный и комплексный характер и аналогичны аномалиям, возникающим после длительной иммобилизации конечностей (Springer J. et al., 2017). На тканевом уровне происходит снижение капиллярного кровотока, вазоконстрикция (Ebner N. et al., 2014), ухудшение функции эндотелия (Zuchi C. et al., 2020), усиление апоптоза миоцитов, атрофия мышечных волокон (Ebner N. et al., 2014), хроническое воспаление (Amézqueta Í.L. et al., 2021;

Seiler M. et al., 2016), фиброз (Curcio F. et al., 2020; Evan J. et al., 2013; Zizola C. et al., 2013).

На клеточно-молекулярном уровне выявляются снижение объема и дисфункция митохондрий, нарушения структуры тяжелых цепей миозина, изменение активности метаболических сигнальных путей, снижение чувствительности к инсулину и метаболизма жирных кислот, преобладание анаэробного пути получения энергии над аэробным (Bei Y. et al., 2017; Bowen T.S. et al., 2017; Curcio F. et al., 2020; Zizola C., 2013).

Патологические процессы, активирующиеся при ХСН, значительно изменяют функциональную способность и регуляцию деятельности митохондрий, а также влияют на обмен кальция и креатинфосфатный путь транспорта энергии в поперечнополосатой мышечной ткани (Mora M. et al., 2018; Nakayama H. et al., 2007).

Нарушение функции митохондрий в миокарде и скелетных мышцах при сердечной недостаточности может быть связано с нарушением экспрессии генов, регулирующих синтез митохондриальных белков (Ebner N. et al., 2014; Zhou R. et al., 2011; Lopaschuk G.D. et al., 2010), увеличением активных форм кислорода и окислительного стресса, опосредующих повреждение митохондрий (Zorov D.V. et al., 2014).

Снижение объема митохондрий в миофибриллах прямо коррелирует со снижением ТФН, отражая нарушения адаптации к ФН на молекулярно-клеточном уровне (Ebner N. et al., 2014; Zhou B. and Tian R., 2018). С другой стороны, подобное изменение структуры митохондрий значительно увеличивает резистентность мышечной ткани к ишемии на фоне персистирующей гипоксии при ХСН (Ebner N. et al., 2014; Raimundo N. et al., 2014). Это происходит на фоне экономизации энергетического обмена мышечной ткани за счет экспрессии фетальных белков (Kostallari E. et al., 2015). Их конформация менее энергоемка и может обеспечиваться ресурсами

анаэробного гликолиза при снижении активности окисления свободных жирных кислот в цикле Кребса (Westerblad H. et al., 2010).

При недостатке кислорода в скелетной мускулатуре глюкоза не окисляется до углекислого газа и воды, накапливаются свободные жирные кислоты и молочная кислота, которая, если не используется митохондриями, мгновенно диссоциирует на ион лактата и протон водорода – стимуляторы активности эргорефлекса (Navarro E. et al., 2017; Rizzuto R. et al., 2012; De Stefani D. et al., 2011).

При этом наблюдается недостаточное производство аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и снижается синтез сукцинатдегидрогеназы (СДГ), что сопровождается сменой типа мышечных волокон с первого (окислительные, аэробные, медленные) на второй (гликолитические, анаэробные, быстрые) (Ebner N. et al., 2014; Jin Z. et al., 2014; Kolwicz S.C. et al., 2013; Lopaschuk G.D. et al., 2010; Zhou R. et al., 2011).

При МСН нарушается гомеостаз кальция в МВ, уменьшается его высвобождение из саркоплазматического ретикулума и чувствительность к нему сократительных белков (Nakayama H., et al., 2007). В поперечнополосатой мышечной ткани гомеостаз кальция и энергии неразрывно связаны таким образом, что изменение одного процесса автоматически отражается на другом (Baumgartner НК, et al., 2009; Hopper R.K. et al., 2006; Nakayama H., et al. 2007; Rizzuto R. et al., 2012; De Stefani D. et al., 2011; Territo P.R. et al., 2000). Снижение эффективности процессов механодетекции и механотрансдукции, неадекватное поглощение и секреция кальция приводят к несоответствию между образованием и использованием энергии (Baughman JM, et al., 2009; Rizzuto R. et al., 2012; De Stefani D. et al., 2011; Takala T. et al., 2000).

Мышечная атрофия развивается вследствие изменения регуляции метаболических сигнальных путей, важных для развития и

функционирования мышечной ткани, в т. ч. и миокарда, включая МАП-киназный сигнальный путь (Sandri M., 2013; Jin Z. et al., 2014; Kolwicz S.C. Jr. et al., 2013; Lopaschuk G.D. et al., 2010), убиквитин-протеасомную систему (Cunha T. et al., 2012) и систему аутофагии (Kolwicz S.C. Jr. et al., 2013; Wei W. et al., 2014; Zhou R. et al., 2011). Результатом является нарушение баланса между деградацией и синтезом белка, уменьшение количества миофибрилл вследствие катаболизма, потери клеточных органелл и цитоплазмы в МВ (von Haehling S. et al., 2013, 2015, 2017), снижением плотности мышечных капилляров (Kim S.K. et al., 2021; Tsagalou E.P. et al., 2008).

Морфологическим субстратом МСН также является прогрессирующее ремоделирование артерий, способствующее угнетению энергетического обмена, ассоциированного с нарушением процессов механодетекции и механотрансдукции мышечной ткани (Kim S.K. et al., 2021; Takala T. et al., 2000; Tsagalou E.P. et al., 2008).

На основании вышеперечисленных признаков можно говорить о генерализованном снижении биологических резервов адаптации к физической нагрузке при ХСН как на клеточном, так и на органном и системном уровнях: снижается интенсивность окислительных процессов (Aung L.H. et al., 2021; Zhou B. et al., 2018), повышается активность убиквитин-протеасомной системы, апоптотическая активность мышечной ткани (Mancini D.M. et al., 1992), что способствуют катаболическому сдвигу во всех органах и тканях. На фоне прогрессирования структурно-функциональных изменений поперечнополосатой мышечной ткани нарушается функция эндотелия (Zuchi C. et al., 2020), развивается ремоделирование сердечно-сосудистой системы (Akiyama E. et al., 2012), снижается эффективность вентиляции легких в ответ на физической усилие (Aimo A. et al., 2021; Anand I.S. et al., 2003; Piepoli M.F. et al., 1996; Piepoli M.F. et al., 2014). При этом мышечная ткань становится менее толерантной к

ФН, что приводит к более раннему по сравнению с нормальным состоянием выделению в кровоток продуктов диссоциации молочной кислоты: протона водорода и иона лактата, развивается метаболический ацидоз и наступает утомление мышечной ткани, драматически повышается минутная вентиляция, что делает невозможным дальнейшее выполнение физической нагрузки вследствие нарастания одышки (Aimo A. et al., 2021; Piepolo M.F. et al., 2014). Чрезмерная гиперактивация эргорефлекса приводит к дальнейшему прогрессированию сердечной недостаточности (Antunes-Correa L.M. et al., 2014). Все названные выше проявления МСН усугубляют тяжесть основного заболевания и ухудшают прогноз больных (рис.2).



Рис 2 – Миопатия сердечной недостаточности - изменения поперечнополосатой мышечной ткани при хронической сердечной недостаточности

Примечание: МВ – мышечные волокна, СНС – симпатическая нервная

система, ТФН – толерантность к физической нагрузке, ЭРф – эргорефлекс.

Физиологическим смыслом приспособительных реакций поперечнополосатой мускулатуры к хроническому снижению СВ является противодействие функционально-структурному разобщению МВ в условиях: тканевой гипоксии (Garnier A. et al., 2003), увеличения расстояния между капиллярами, нарушения процессов механодетекции и механотрансдукции (Kolwicz S.C. Jr. et al., 2013; Lopaschuk G.D. et al., 2010; Wei W. et al., 2014; Takala T. et al., 2000; Zhou R. et al., 2011), снижения интенсивности кровотока в зоне микроциркуляции, уменьшения количества функционирующих капилляров, за счет экономизации мышечного сокращения (Sandri M., 2013; Jin Z. et al., 2014; Kolwicz S.C. Jr. et al., 2013).

Доказательства положительного влияния медикаментозной терапии на состояние мышечной ткани у больных ХСН на сегодняшний день не представлены. Следовательно, необходимо искать новые методы диагностики и лечения миопатии сердечной недостаточности с целью улучшения переносимости физических нагрузок, качества жизни и прогноза больных ХСН.

Точная диагностика выраженности миопатии сердечной недостаточности, как правило, вызывает затруднения и требует выполнения биопсии мышечной ткани. Оценка активности эргорефлекса могла бы восполнить существующий пробел в методах диагностики степени выраженности миопатии сердечной недостаточности, т. к. повышение активности эргорефлекса предположительно способно отражать структурно-функциональные изменения скелетной мускулатуры и тяжесть хронической сердечной недостаточности.

1.2.3. Роль мышечного эргорефлекса в патогенезе и формировании симптомов сердечной недостаточности

Поперечнополосатая мышечная ткань не смогла бы выполнять свою функцию по осуществлению движения и перемещения тела в пространстве, если бы гемодинамика и вентиляция не модулировались в соответствии с интенсивностью физической нагрузки.

Интенсивность симпатической импульсации и частота дыхания увеличиваются пропорционально интенсивности упражнений, чтобы удовлетворить метаболические потребности функционирующих скелетных мышц (Aimo A. et al., 2021; Alam M., Smirk F.H., 1937; Alam M., Smirk F.H., 1938; Nobrega A.C. et al., 2014). Этот ответ возможен благодаря трем высокоинтегрированным рефлексам: барорефлексу, хеморефлексу и эргорефлексу - от греческого слова «эргон», что означает работа (Kandel E.R. et al., 2000).

В норме активация эргорефлекса в ответ на постнагрузочную ишемию мышечной ткани вызывает увеличение СВ и усиление кровотока в мышцах (Fisher J. et al., 2014).

Нейрогенные связи между скелетной мускулатурой и сосудодвигательным и дыхательным центрами головного мозга опосредуются эргоцепторами (ЭР) (Aimo A. et al., 2021; Alam M., Smirk F.H., 1937; Alam M., Smirk F.H., 1938; Kaufman M.P. et al., 1983; Nobrega A.C. et al., 2014; Scott A.C. et al., 2003). ЭР – это афферентные нервные волокна, расположенные в скелетной мускулатуре и чувствительные ко всем механическим и метаболическим изменениям, возникающим в МВ в ответ ФН (Kaufman M.P. et al., 1983; Nobrega A.C. et al., 2014). Окончания этих волокон проходят в скелетных мышцах совместно с сосудами или коллагеновыми структурами (Alam M., Smirk F.H., 1937).

В 30-х годах XX века М. Alam исследовал здоровых добровольцев, которых просили выполнить динамическое упражнение, в то время как сосуды работающих конечностей пережимали путем раздувания манжеты сфигмоманометра. Упражнение длилось около 4 минут, а циркуляторная окклюзия сохранялась еще 11 минут. После окончания нагрузки значения объема минутной вентиляции легких, АД и ЧСС, достигнутые во время нагрузки, сохранялись, а через 3–4 мин, на фоне продолжающейся регионарной циркуляторной окклюзии (РЦО) повышались (Alam M., 1937).

Данное явление было ассоциировано с накоплением метаболитов в функционирующей мышечной ткани. Сохраняющееся после прекращения нагрузки усиление минутной вентиляции легких, стойкое повышение АД и ЧСС, не могло быть связано ни с влиянием центральной нервной системы, поскольку упражнение закончилось, ни с прямым эффектом увеличения периферического сопротивления вследствие самой окклюзии, поскольку для того, чтобы сделать упражнение переносимым, необходимо было поддерживать некоторую перфузию конечностей, и не с ишемической болью, так как участники исследования испытывали боль только к концу периода циркуляторной окклюзии (Alam M., 1937; Alam M., 1938). Объем легочной вентиляции, АД и ЧСС снижались после устранения циркуляторной окклюзии (Alam M., 1937).

Данный рефлекс был назван «метабо-refлексом» и была охарактеризована его роль в контроле интенсивности вентиляции (Alam M., 1937; Alam M., 1938).

Активация метабо-refлекса способствует повышению артериального давления, обеспечению адекватной перфузии, оксигенации тканей и удалению углекислого газа из функционирующей мышечной ткани (Alam M., 1937; Alam M., 1938).

Метабо-refлекс активируется несколькими метаболитами,

вырабатываемыми в тренирующихся мышцах, включая молочную кислоту, ионы водорода и калия, брадикинин, простагландины и аденозин (Amann M. et al., 2014; Kaufman M.P. et al., 1983; Kniffki K.D. et al., 1978; Scott A.C. et al., 2003). Накопление данных молекул воспринимается рецепторами, расположенными на свободных нервных окончаниях и в интерстициальном пространстве мышечной ткани (Adreani C.M. et al., 1997; Kaufman M.P. et al., 1983; Kniffki K.D. et al., 1978; Nobrega A.C. et al., 2014; Scott A.C. et al., 2003).

Метаболические импульсы передаются по безмиелиновым афферентным волокнам IV группы, которые активируются в ходе ФН с латентным периодом вследствие необходимости накопления метаболитов (Adreani C.M. et al., 1997; Amann M. et al., 2014; Scott A.C. et al., 2003).

В исследовании на здоровых добровольцах при помощи ³¹P-магнитно-резонансной спектроскопии был установлен порог активации метаболического рефлекса, соответствующий рН мышц равному 6,9 (Nishiyasu T. et al., 1994). При этом на фоне экспериментальной ишемии рН мышц уменьшался линейно соответственно удлинению времени выполнения ФН, среднее артериальное давление значительно повышалось при достижении рН мышечной ткани 6,9, а значения рН ниже этого порога обратно коррелировали со средним артериальным давлением, вследствие прогрессивного увеличения скорости возбуждения волокон группы IV (Nishiyasu T. et al., 1994).

В 1980-х годах эксперименты на животных показали, что механическая стимуляция мышц и сухожилий вызывает увеличение частоты сердечных сокращений и стойкое повышение артериального давления (Kaufman M.P. et al., 1983). Данный рефлекс возникает на более ранней фазе физических упражнений по сравнению с метаболическим рефлексом и был назван «механорефлексом» (Aimo A. et al., 2021; Kaufman M.P. et al., 1983; Scott A.C. et al., 2003).

Механорефлекс активируется механическим растяжением в начале упражнения. Аfferентные стимулы передаются по миелинизированным волокнам группы III со свободными окончаниями в интерстициальном пространстве мышечной ткани, что обеспечивает более быструю реакцию аfferентных нервных волокон (Amann M. et al., 2014; Kniffki K.D. et al., 1978; Smith S.A. et al., 2015).

Комбинация метабоорефлекса и механорефлекса составляет эргорефлекс, связывающий адаптивный ответ на физическую нагрузку сердечно-сосудистой системы и системы дыхания с интенсивностью выполняемой работы (Aimo A. et al., 2021; Alam M., Smirk F.H., 1937; Alam M., Smirk F.H., 1938; Kaufman M.P. et al., 1983; Nobrega A.C. et al., 2014; Scott A.C. et al., 2003).

ЭР выполняют защитную функцию, предупреждая развитие гипоксии, гипотрофии мышечной ткани и обеспечивая выполнение ФН, и играют основную роль в обратном контроле с целью поддержания соответствия между интенсивностью работы, выполняемой мышцами, и энергией, обеспечивающей работу мышц. Реагируя на метаболическое состояние поперечнополосатой мускулатуры, ЭР модулируют интенсивность кровотока в мышцах и кардиореспираторный ответ на физическое упражнение с целью обеспечения метаболических потребностей сокращающихся мышц (Drexler H. et al., 1996). При этом происходит усиление вентиляции легких и ряд циркуляторных изменений, обусловленных повышением активности СНС: увеличение ЧСС, АД, сокращение резистивных сосудов неработающих мышц (рис. 3) (Drexler H. et al., 1996; Scott A.C. et al., 2003; Middlekauff H.R. et al., 2007).

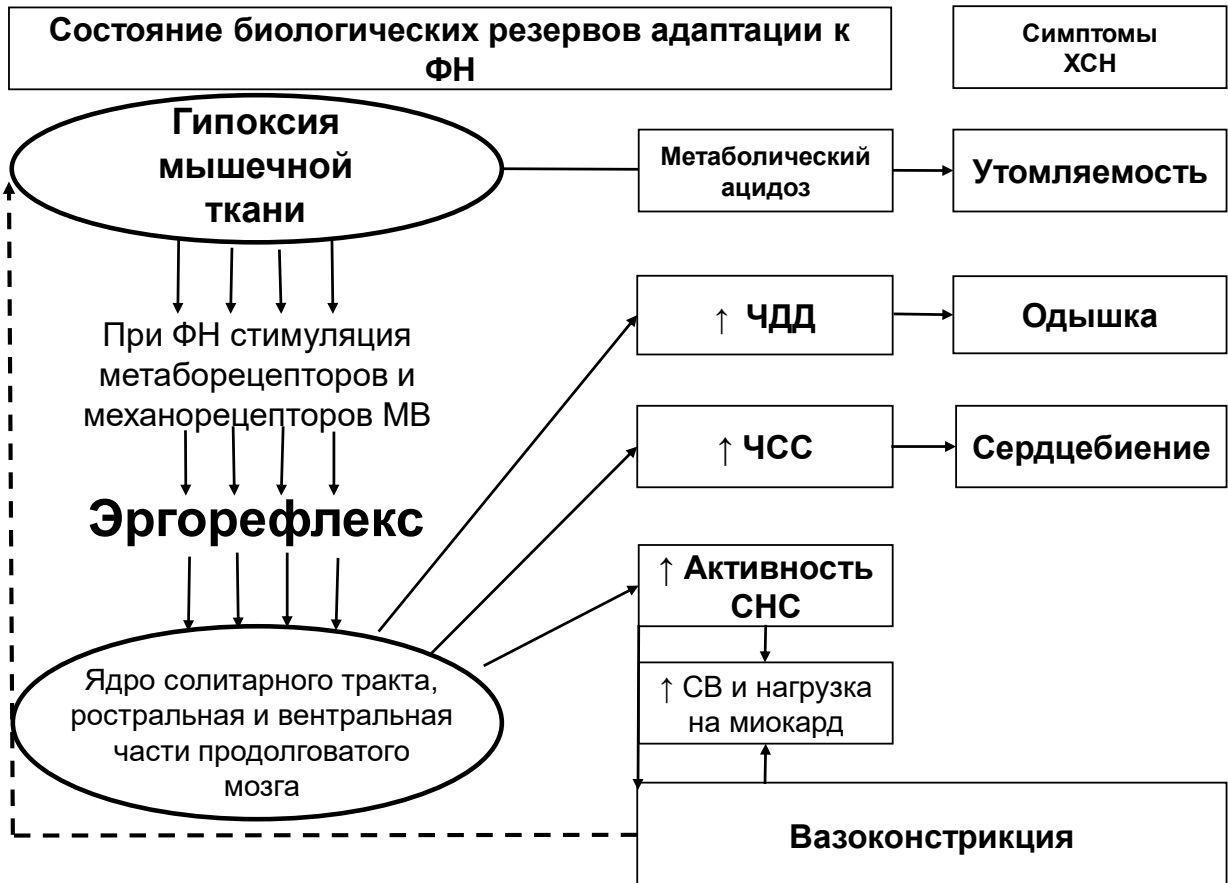


Рис. 3 - Механизмы активации эргорефлекса при сердечной недостаточности, формирование клинических симптомов хронической сердечной недостаточности

Примечание: СВ – сердечный выброс, СНС – симпатическая нервная система, ФН – физическая нагрузка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений.

На фоне хронической гипоксии, развивающейся при сердечной недостаточности, изменяются компенсаторно-приспособительные механизмы адаптации к физической нагрузке, развивается ранний метаболический ацидоз, что приводит к повышению активности ЭРф и усугублению течения ХСН (Aimo A. et al., 2021; Angius L. et al., 2020; Brassard P. et al., 2016; Corra U. et al., 2002; Drexler H. et al., 1996; Piepoli M.F. et al., 1999; Ponikowski P. et

al., 2017). Хронически активированный ЭРф вносит значимый вклад в нарушение баланса вегетативной нервной системы при ХСН со сниженной систолической функцией (Aimo A. et al., 2021; Angius L. et al., 2020; Brassard P. et al., 2016; Hartupee J. et al., 2017; Nolan J. et al., 1992).

Несмотря на то, что ЭРф был описан еще в 1937 году (Alam M., 1937; Alam M., 1938), активно изучать его начали в конце XX века (Corra U. et al., 2002; Pieroli M.F. et al., 1996; Pieroli M.F. et al., 1999; Ponikowski P. et al., 2017).

Стандартизация методики исследования ЭРф была выполнена М. Pieroli 25 лет назад, в 1996 году (Pieroli M.F. et al., 1996).

В исследовании Pieroli M.F. и др. было показано, что по сравнению с 10 здоровыми добровольцами, ведущими сидячий образ жизни, пациенты с ХСН ($n = 12$) демонстрировали более высокую активность эргорефлекса: повышение объема минутной вентиляции легких (55% и 87%, соответственно), диастолического артериального давления (ДАД) (54% и 98%, соответственно) и сосудистого сопротивления в нижних конечностях (49% и 108%, соответственно) во время восстановления с циркуляторной окклюзией по сравнению восстановлением без регионарной циркуляторной окклюзии (Pieroli M.F. et al., 1996).

Различия в данных показателях могут быть прямым следствием гиперактивности эргорефлекса, подавленной чувствительности барорефлекса и повышенной чувствительности центрального хеморефлекса, наблюдающиеся при ХСН (Ponikowski P.P. et al., 2017).

В случае отсутствия терапевтического воздействия на патологические процессы, протекающие в мышечной ткани при ХСН, хронически повышающаяся активность ЭРф приводит к дальнейшему прогрессированию ее течения (Aimo A. et al., 2021; Alam M., Smirk F.H., 1937; Alam M., Smirk F.H., 1938; Kaufman M.P. et al., 1983; Nobrega A.C. et al., 2014; Scott A.C. et al., 2003).

В настоящее время ведется поиск методов воздействия на активность ЭРф при ХСН (Aimo A., 2021).

В 2008 году было выдвинуто предположение, что силденафил, селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, может модулировать передачу сигналов от метаборецепторов и механорецепторов у больных ХСН, вероятно, благодаря улучшению перфузии мышц, активности эндотелия и эффективности вентиляции (Guazzi M. et al., 2008). Простагландины и брадикинин могут представлять интерес в качестве терапевтической мишени для снижения гиперактивного эргорефлекса при ХСН (Scott A.C. et al., 2003).

ЭРф можно рассматривать как таргетную терапевтическую мишень при ХСН, поскольку медикаментозных препаратов, непосредственно воздействующих на активность ЭРф, в настоящее время не зарегистрировано (Aimo A. et al., 2021).

1.3. Резервы биологической адаптации к физической нагрузке

Адаптация — непрерывный процесс сохранения постоянства внутренней среды организма, обусловленный структурными и функциональными изменениями органов и тканей, направленными на обеспечение оптимального соответствия организма внешней среде (Селье Г., 1960).

Резервы адаптационных механизмов у индивидуумов различаются и обусловлены генетическими и фенотипическими факторами (Корягина, Ю. В., 2014). Генетической способностью адаптации управлять нельзя, а приобретенной можно в пределах, определенных генетически (Меерсон Ф.З., 1988; Селье Г., 1960). В отношении биологических резервов адаптации к физическим нагрузкам такое управление может достигаться тренировкой с

применением регулярных персонализированных физических нагрузок (Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф., 2013).

Резервные возможности организма по происхождению делятся на биологические и социальные, по характеру – на функциональные и структурные (Картышева С.И., 2012). К примеру, биологические резервы адаптации к физической нагрузке, общие для человека и животных, делятся на функциональные и структурные (Картышева С.И., 2012). Функциональные резервы представляют собой скрытые возможности организма, мобилизуемые в период активной деятельности, они связаны с изменением уровня вовлеченности того или иного органа или систем органов в выполняемую деятельность (Куликов Л.М., 1995).

Резервы организма могут быть иерархически представлены в виде пирамиды, в основании которой расположены биологические: молекулярные, клеточные, биохимические, тканевые, органные и системные резервы, а вершину составляют психофизиологические резервы и резервы социальной адаптации (Щегольков А.Н., 1993).

Под биохимическими резервами адаптации к ФН понимают биохимические процессы, определяющие экономичность, интенсивность энергетического и пластического обменов и их регуляцию (Мохан Р., 2001; Терентьев А.А. и др., 2019). Физиологические резервы адаптации связаны с интенсивностью и длительностью работы органов и систем организма, их нейрогуморальной регуляцией, изменением баланса симпатической и парасимпатической нервной системы (Тятенкова Н.Н., 2013; Halson S.L., 2004).

Наиболее полная информация о состоянии биологических резервов адаптации к физическим нагрузкам отражена в показателях, характеризующих энергетический обмен (Меерсон Ф.З., 1988; Скулачев В.П., 1999).

Критериями мощности аэробных и анаэробных процессов у больных хронической сердечной недостаточностью являются показатели пикового потребления кислорода, изменения содержания молочной кислоты, рН крови, VCO_2 , VE/VCO_2 на фоне постепенно-возрастающей физической нагрузки в ходе кардиореспираторного тестирования (American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003; Balady G.J. et al., 2010; Guazzi M. et al., 2008; Mezzania A. et al., 2009). К показателям, отражающим емкость биологических резервов адаптации к физическим нагрузкам можно также отнести активность эргорефлекса, нарастающую параллельно прогрессированию тяжести хронической сердечной недостаточности (Aimo A. et al., 2021; Angius L. et al., 2020; Brassard P. et al., 2016; Corra U. et al., 2002; Piepoli M.F. et al., 2008; Ponikowski P.P. et al., 2017).

Биологические резервы адаптации к ФН проявляются на клеточном, тканевом, органном, системном уровнях и на уровне целостного организма. Молекулярные или субклеточные резервы представлены изменением транскриптома мышечной ткани, активацией/деактивацией метаболических сигнальных путей, ответственных за функционирование мышечной ткани (Е.В. Ермилова и др., 2010; Картышева С.И., 2012; Куликов Л.М., 1995; Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф., 2013). Клеточные резервы определяются количеством МВ и плотностью митохондрий МВ, активностью ферментов аэробного и анаэробного метаболизма, диаметром мышечных волокон и площадью эндомизия мышечной ткани, состоянием системы механодетекции и механотрансдукции мышечного волокна (Картышева С.И., 2012; Копанцева Е.Е. и др., 2016; Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф., 2013; Takala T. et al., 2000).

На более высоких уровнях функциональные резервы проявляются в повышении интенсивности и эффективности функционирования различных органов и систем организма: адаптацией дыхательной системы, сердечно-

сосудистой системы в целом и изменением структурно-функциональных параметров миокарда и кровеносных сосудов, в частности, и т.д. (Талибов А.Х., 2014).

При выполнении физической реабилитации повышающийся уровень обменных процессов приводит к дефициту АТФ в клетках и тканях, что сопровождается активацией внутриклеточного метаболизма, являющегося одним из ключевых факторов неспецифических адаптационных реакций организма, осуществляющихся по механизму перекрестной резистентности (Картышева С.И., 2012; Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф., 2013; Талибов А.Х., 2014). Комплекс основных метаболических реакций («метаболический котел») регулируется многими системами организма: сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, выделительная системы (Картышева С.И., 2012; Куликов Л.М., 1995; Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф., 2013).

Изменение деятельности всех вышеназванных систем является промежуточным звеном между жизненно важными метаболическими процессами и факторами внешней среды, которые влияют на интенсивность метаболических реакций (Меерсон Ф.З., 1988; Скулачев В.П., 1999). Конечной целью всей цепи адаптационных процессов служит стимулированный нейроэндокринными механизмами клеточный метаболизм, который сохраняет следы стресс-индуцирующих воздействий и в том случае, когда вспомогательные системы возвращаются к физиологической норме (Меерсон Ф.З., 1988).

Адаптация к мышечной работе – это повышение функциональных резервов организма, способность поддерживать текущий уровень жизнеспособности при воздействии стресс-раздражителя - физической нагрузки (Картышева С.И., 2012; Меерсон Ф.З., 1988; Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф., 2013).

Под воздействием регулярных физических нагрузок происходят

следующие структурные изменения: повышается прочность костей и связок, увеличивается плотность капилляров в поперечнополосатой мускулатуре, увеличивается количество мышечных волокон и митохондрий в МВ, активируются или угнетаются метаболические сигнальные пути, ответственные за развитие, структуру и функцию мышц, снижается интенсивность катаболизма, повышается интенсивность анаболизма, увеличивается доля аэробного метаболизма МВ (Blumenthal J.A. et al., 2012; Ismail H. et al., 2013; Lena A. et al., 2020; Wisloff U. et al., 2007). Все вышеописанные изменения способствуют повышению переносимости физических нагрузок пациентом (Картышева С.И., 2012; Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф., 2013).

Пусковым механизмом адаптации к мышечной работе являются персонализированные физические нагрузки, достаточные для мобилизации энергетических процессов и структурных изменений на системном, органном, клеточном и молекулярном уровнях (Картышева С.И., 2012; Меерсон Ф.З., 1988; Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф., 2013).

При относительно умеренной, но продолжительной нагрузке активируется аэробная энергопроизводительность митохондриального аппарата, что позволяет скелетным мышцам извлекать из притекающей к ним крови большее количество кислорода (Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф., 2013). При регулярных физических нагрузках данный процесс приобретает постоянный характер, при этом «цена» адаптации к длительной нагрузке снижается за счет развивающейся высокой экономизации аэробного энергопроизводства.

С другой стороны нагрузки чрезмерной мощности, такие как, к примеру, высокоинтенсивные интервальные тренировки, могут привести к резкому падению резервов адаптации, в частности вследствие активации каскада перекисного окисления липидов (Fulle S. et al., 2004). Пациентам с

хронической сердечной недостаточностью необходимо постепенно, под регулярным индивидуализированным контролем переносимости ФН, наращивать мощность регулярных тренировочных нагрузок.

Персонализированный подбор режима физической реабилитации с рациональным сочетанием интенсивности, частоты и продолжительности тренировки, возможно, позволит повысить мотивацию и приверженность больных к регулярным физическим нагрузкам.

Важной задачей в сфере разработки научно обоснованных методов расчета режима физической реабилитации, основанных на анализе компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации организма к физическим нагрузкам, является выяснение соотношений между генетическими детерминантами адаптации и фенотипическими, приобретаемыми при жизни индивида, морфофункциональными адаптивными изменениями (Мохан Р., 2001). Анализ изменения регуляции сигнальных путей, принимающих участие в метаболизме, развитии и функционировании мышечной ткани, позволит найти подходы к разработке оптимальных режимов физической активности, изучить резервные возможности человека, выявить факторы, лимитирующие развитие систем энергообеспечения физической активности, и предел допустимых компенсаций (Dickinson J.M. et al., 2018; Li C. et al. 2016; Liu R., Molkentin J.D., 2016; Muppala S. et al. 2017; Sierra O.L., 2017; Zhao J. et al., 2018).

Согласно рекомендациям российского национального общества специалистов по сердечной недостаточности и Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России (Арутюнов Г.П., 2018; Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020) ФН показана всем больным ХСН, находящимся в стабильном состоянии.

Однако при расчете тренировочного режима существуют трудности организационного порядка: индивидуальный подбор вида, продолжительности, интенсивности физической нагрузки, контроль эффективности и безопасности ФТ (Cattadori G. et al., 2018; O'Connor C.M. et al., 2009). Теория планирования ФН в рамках физической реабилитации в настоящее время не разработана, т.к. у больных ХСН отсутствуют общепризнанные средства диагностики и единые принципы управления процессами адаптации организма к ФН.

Таким образом, оценка состояния адаптационных систем организма, участвующих в выполнении физической нагрузки у больных ХСН, а также разработка физиологически обоснованных подходов к составлению персонализированных программ физической реабилитации, направленных на улучшение структурно-функциональных показателей скелетной мускулатуры и миокарда, снижение активности эргорефлекса представляется актуальной.

1.4. Методы воздействия на биологические резервы адаптации к физической нагрузке больных хронической сердечной недостаточностью - физическая реабилитация

В силу того, что атрофия мышечной ткани негативно сказывается на жизнедеятельности больного, снижая его работоспособность и ухудшая КЖ (Curcio F. et al., 2020; Dhillon R.J. and Hasni S., 2017), идет активный поиск методов, способствующих улучшению строения и функции мышечной ткани и механизмов регенерации скелетной мускулатуры при ХСН. Физические тренировки являются самым физиологичным, эффективным и относительно безопасным способом воздействия на состояние мышечной ткани и активность ЭРф (Beckersa P. et al., 2010; Booth F. W. et al., 2012; O'Connor C. et al., 2009; McGrath P. et al., 2004; Warburton D.E. et al., 2006).

В эксперименте и в клинических исследованиях у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне выполнения физической реабилитации при выполнении биопсии скелетных мышц продемонстрировано улучшение кровотока в мышечной ткани (Lena A. et al., 2020; Souza R.W. et al., 2014) и повышение активности окислительных ферментов, таких как сукцинатдегидрогеназа (Lena A. et al., 2020; Wisloff U. et al., 2007; Ismail H. et al., 2013; Keteyian S.J. et al., 2012).

Наравне с вышеописанными структурно-функциональными изменениями в скелетной поперечнополосатой мышечной ткани наблюдаются улучшения и в сердечно-сосудистой системе (Flynn K. et al., 2009). Миокард и кровеносные сосуды адаптируются к постепенному увеличению физической активности, что находит отражение в уменьшении выраженности таких клинических проявлений ХСН, как одышка, утомляемость, сердцебиение, и в закономерном увеличении повседневной активности больных сердечной недостаточностью (Арутюнов Г.П. и др., 2017; Naykowsky M.J. et al., 2011; Naykowsky M.J. et al., 2015; Ismail H. et al., 2013; Keteyian S.J. et al., 2012; Wisloff U. et al., 2007).

Показана эффективность физических упражнений в отношении функциональных возможностей (Smart N., Marwick T.H., 2014), снижения частоты госпитализации (Belardinelli R. et al., 2012), улучшения КЖ пациентов с ХСН (Арутюнов Г.П. и др., 2018; Davies E.J. et al., 2010; Taylor R.S. et al., 2014).

Регулярные ФТ у пациентов с ХСН способствуют снижению содержания катехоламинов в крови, уменьшению выраженности системного воспаления (Conraads V.M. et al., 2002; Lavine K.J. and Sierra O.L., 2017; Linke A. et al., 2005), обладают антиоксидантным эффектом (Conraads V.M. et al., 2004), ассоциированы с уменьшением циркулирующего в крови мозгового натрийуретического пептида (МНП) (Passino C. et al., 2005), восстанавливают

баланс анаболизма и катаболизма поперечнополосатой мышечной ткани, снижая распад и повышая синтез мышечных белков, уменьшают активность ЭРф (Scott A.C. et al., 2006).

Однако, несмотря на множество доказательств эффективности регулярных ФТ у пациентов с ХСН, практикующие врачи назначали физическую реабилитацию менее чем половине больных данной популяции, при этом выполнили эти рекомендации лишь 17,7% пациентов, как это показано по результатам Европейского исследования частоты назначения физических тренировок (ExTraHF and VAD Survey: European Survey on Exercise Training in Heart Failure and VAD), с участием более 76 тысяч больных ХСН (Ben Gal T. et al., 2015).

Это можно объяснить несколькими причинами (Аронов Д. М., 2021):

- 1) отсутствием средств и ресурсов для организации выполнения физической реабилитации пациентом;
- 2) отсутствием надлежащего оборудования для исследования толерантности к физической нагрузке и персонализированного расчета режима физической реабилитации;
- 3) низкой мотивацией в связи с недостатком информации у практикующих врачей о научной обоснованности необходимости назначения регулярных физических тренировок больным ХСН, о методах подбора интенсивности физической нагрузки, видах физических упражнений;
- 4) неэффективности существующих на сегодняшний день методов подбора режима физической реабилитации, не обеспечивающих должную безопасность и эффективность ФН, ассоциированных с быстрым развитием утомления у больного на фоне выполнения ФУ.

Тем временем, в отечественных рекомендациях по назначению ФТ больным ХСН уровни доказанности эффективности физической

реабилитации по ряду разделов повысились до уровней «А» и «В» (Арутюнов Г.П. и др., 2018).

Физическая реабилитация больных ХСН может осуществляться несколькими видами тренировочных нагрузок (Арутюнов Г.П. и др., 2018; Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; McDonagh T.A. et al., 2021): дыхательные упражнения, аэробные, силовые и высокоинтенсивные интервальные ФТ.

Дыхательные упражнения показали эффективность у больных клинически выраженной ХСН II-IV ФК как при назначении изолированно в начале физической реабилитации, так и в комплексе с силовыми и аэробными тренировками (Callegaro C.C. et al., 2010; Sheel A.W. et al., 2001; Tumminello G. et al., 2007; Wong E. et al., 2011).

Метаанализ 33 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 4740 больных ХСН показал, что различные виды силовых упражнений назначались только 26% всех больных (Smart N., Marwick T.H., 2014). У больных сердечной недостаточностью на фоне выполнения курса силовых тренировок выявлено: повышение VO_{2peak} на 10,5%, или до $16,9 \pm 3,8$ мл/кг/мин, при начальном VO_2 $15,3 \pm 3,7$ мл/кг/мин, в то время как в группе сравнения было отмечено снижение VO_{2peak} на 10,8% от исходного (Fleg J.L., 2017). I. Levinger с соавторами не выявили существенного влияния силовых тренировок на компенсаторно-приспособительные механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы к ФН (Levinger I. et al., 2005). Силовые тренировки рекомендуется назначать в комплексе аэробными тренировками (Levinger I. et al., 2005; Meyer K. et al., 2006; Savage P.A. et al., 2011).

Высокоинтенсивные интервальные тренировки (ВИИТ) показали высокую эффективность в отношении увеличения объема кислорода, поглощенного на пике ФН (Dun Y. et al., 2019; Mueller S. et al., 2021). Данный

вид физической нагрузки исследован на относительно малом количестве больных ХСН, тем не менее, была выявлена тенденция к активации процессов инверсии ремоделирования миокарда ЛЖ с последующим улучшением сократительной функции ЛЖ, и улучшению качества жизни на фоне ВИИТ (Ballesta G.I. et al., 2019; Ellingsen Ø. et al., 2017; Gomes N.M. et al., 2018).

Некоторыми исследователями был сделан вывод о прямой зависимости интенсивности тренировочных нагрузок и степени инверсии ремоделирования ЛЖ, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения эндотелиальной функции и КЖ (Ballesta G.I. et al., 2019; Ellingsen Ø. et al., 2017; Gomes N.M. et al., 2018; Ismail H. et al., 2013).

Другими исследователями, напротив, по данным метаанализа 7 исследований эффективности ВИИТ по сравнению с умеренными аэробными тренировками с участием больных СНнФВ показано отсутствие статистически значимых различий в VO_{2peak} и ФВЛЖ (3,29% при 95% ДИ от – 0,7% до 7,28%) (Gomes N.M. et al., 2018).

Возможно, данный факт объясняется тем, что чрезмерно интенсивные для данного индивидуума физические нагрузки, каким могут оказаться высокоинтенсивные интервальные тренировки, назначенные пациенту без соответствующей подготовки, способны запускать каскад перекисного окисления липидов, инициируя оксидативный стресс и усугубляя повреждающее действие гипоксии на ткани и усиливая активность системного воспаления (Лю Б.Н., 2003; Путилина Ф.Е. и др., 2008; Жукова А.Г., 2005; Искусных А.Ю., 2004; Bouzid M. et al., 2015; Liguori I. et al., 2018; Nishiyama Y. et al., 1998; Suematsu N. et al., 2003). Это обуславливает необходимость осторожного применения ВИИТ. Возможно, ВИИТ следует назначать после выполнения курса тренировок дыхательной мускулатуры и аэробных упражнений.

Общепризнанно, что основу программ ФР должны составлять аэробные тренировки, и их интенсивность рассчитывается на основании определения ЧСС в ходе теста с физической нагрузкой, должной максимальной ЧСС, должных значений VO_{2peak} , определяемых в ходе кардиореспираторного тестирования (Piepolo M.F. et al., 2011; Guazzi M. et al., 2018; Wisløff U. et al., 2007).

Наибольшая доказательная база по влиянию на компенсаторно-приспособительные механизмы адаптации к физической нагрузке, функциональный статус пациента, инициацию обратного ремоделирования скелетной мускулатуры, миокарда и сосудов, прогноз жизни у больных ХСН была получена для аэробных ФТ умеренной интенсивности (Арутюнов Г.П. и др., 2018; Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; McDonagh T.A. et al., 2021). Длительные аэробные тренировки умеренной интенсивности приводят к увеличению содержания типа I и II мышечных волокон, что отражает активацию процессов аэробного метаболизма в мышечной ткани, повышение интенсивности анаболизма и снижение интенсивности катаболизма (Ballesta G.I. et al., 2019; Ellingsen Ø. et al., 2017; Gomes N.M. et al., 2018; Ismail H. et al., 2013; Lena A. et al., 2020; Long L. et al., 2019).

В крупных исследованиях: HF-ACTION (2331 пациент), ExTraMatch (9 РКИ), N. Smart и T.H. Marwick (метаанализ от 2014 г. 33 РКИ и 4740 пациентов), было показано снижение смертности и частоты госпитализаций на фоне аэробных тренировок умеренной интенсивности, продолжающихся более 1 года (Арутюнов Г.П. и др., 2018; Ballesta G.I. et al., 2019; Ellingsen Ø. et al., 2017; Gomes N.M. et al., 2018; Long L. et al., 2019; Smart N., Marwick T.H., 2014).

В исследовании эффективности аэробных тренировок у тучных

пациентов с ХСН показано увеличение размеров и плотности митохондрий поперечнополосатой мышечной ткани, повышение интенсивности аэробного метаболизма мышечной ткани, что положительно влияет на пиковое потребление кислорода (VO_{2peak}), и вызывает снижение уровня лактата венозной крови (Yassine H. N. et al., 2009).

Эффективность физической реабилитации зависит не только от правильной и своевременной постановки диагноза и выбора оптимальной стратегии и тактики лечения. Большую роль играет точность соблюдения больным предписанного режима как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии, т.е. приверженность лечению пациента. К сожалению, на сегодняшний день приверженность пациентов к лечению сохраняется невысокой.

Особенно низок комплаенс пациентов к немедикаментозному лечению, в частности к выполнению физической реабилитации (Арутюнов Г.П. и др., 2014). Низкая приверженность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта тренировок, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания (Braunwald E. et al., 2008), ведет к снижению качества жизни больных, высокому уровню послеоперационной инвалидности, нежеланию возвращаться к труду (Жиленко О.М. и др., 2017).

Это ведет к тяжелым последствиям в социальном и экономическом плане (Фомин И.В., 2016; Шляхто Е. В. и др., 2020; GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Groenewegen A. et al., 2020; McDonagh T.A. et al., 2021; van Riet E.E. et al., 2016). Приверженность пациента к назначениям, касающимся физических тренировок, зависит от тяжести и продолжительности заболевания, от переносимости назначенной физической нагрузки – быстроты и выраженности утомления, сопровождающего выполнение тренировок (Жиленко О.М. и др., 2017;

McDonagh T.A. et al., 2021). Приверженность зависит и от таких социально-экономических факторов, связанных с пациентом, как низкий социальный статус, пожилой возраст, а также от факторов, связанных с системой здравоохранения (Арутюнов Г.П. и др., 2014; Жиленко О.М. и др., 2017; Braunwald E., 2008; McDonagh T.A. et al., 2021).

Из всех методов физической реабилитации наибольшая приверженность показана занятиям дозированной ходьбой (Chialà O. et al., 2018; Georgiopolou V.V. et al., 2017).

Дозированная ходьба - самый распространенный метод физической реабилитации и считается наиболее предпочтительным методом ФТ в амбулаторных условиях (Ерёмушкин М.А. и др., 2018), т.к. является наиболее безопасной с точки зрения риска сердечно-сосудистых осложнений и ортопедического риска, если маршрут, скорость и продолжительность ходьбы подобраны персонализированно. Дозированная ходьба является наиболее физиологичным, доступным и привычным методом тренировки для больного хронической сердечной недостаточностью (Chialà O. et al., 2018; Georgiopolou V.V. et al., 2017). Данный вид ФН могут выполнять практически все пациенты с хронической сердечной недостаточностью (Ерёмушкин М.А. и др., 2018; Шлык Н. И., 2014), т.к. ходьба не требует специализированного оснащения и оборудования.

В программах физической реабилитации выделяют 5 видов ходьбы (Ерёмушкин М.А. и др., 2018; Шлык Н. И., 2014):

1. очень медленная ходьба – до 70 шаг/мин. (2,5-3 км/час) - рекомендуется больным ХСН, пациентам, выздоравливающим после ИМ, или страдающим стенокардией;
2. медленная ходьба – 71 – 90 шаг/мин – (3,0-4 км/час) - для больных ХСН и другой патологией;

3. средняя ходьба - 91-110 шаг/мин (4-5 км/час) – доступна для практически здоровых лиц, ведущих сидячий образ жизни;
4. быстрая ходьба - 110-130 шаг/мин (5,6-6,4 км/час);
5. очень быстрая ходьба - более 130 шаг/мин (свыше 6,5 км/час).

Больным хронической сердечной недостаточностью режим дозированной ходьбы, т.е. скорость, продолжительность и частоту, необходимо подбирать персонализированно, т.к. чрезмерная физическая нагрузка вместо тренирующего эффекта может вызвать срыв адаптационных механизмов у пациента (Картышева С.И., 2012; Меерсон Ф.З., 1988; Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф., 2013; Селье Г., 1960).

В связи этим в настоящем исследовании больным хронической сердечной недостаточностью выполнен сравнительный анализ эффективности и безопасности аэробных тренировок различной интенсивности.

1.4.1. Способы расчета режима физической реабилитации больным хронической сердечной недостаточностью

При назначении режима физических тренировок каждому больному необходимо персонализированно рассчитать интенсивность, продолжительность и частоту выполнения упражнений таким образом, чтобы назначенная физическая реабилитация отвечала двум основным требованиям – безопасность и эффективность (Аронов Д. М., 2021; Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020).

Интенсивность тренировок может рассчитываться на основании определения нескольких показателей:

- 1) доли ЧСС, зарегистрированной на пике физической нагрузки, при этом интенсивность ФТ устанавливают соответственно 60–85% ЧСС_{пик};
- 2) резерва ЧСС, интенсивность ФН соответствует 50%–80% ЧСС_{резерв};
- 3) 50–90% VO_{2peak} , для VO_{2peak} рассматривается достаточно широкий диапазон значений;
- 4) данные классификации по субъективной шкале оценки усилий, затраченных на выполнение ФН, к примеру, шкала Борга и модифицированная шкала Борга (Глезер М.Г., 2015).

Продолжительность физической нагрузки заключается в суммарном количестве минут, затрачиваемых в сутки на выполнение ФР, обычно 20-40 мин/сутки (Глезер М.Г., 2015).

Частота тренировок показывает количество занятий в неделю, обычно от 3-5 занятий в неделю (Арутюнов Г.П. и др., 2018).

Одним из основных принципов физической реабилитации является безопасность физических нагрузок для больного (Аронов Д. М., 2021; Арутюнов Г.П. и др., 2018; Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020). Для соблюдения безопасности необходимо тщательно оценивать показания и противопоказания к назначению физических тренировок (Арутюнов Г.П. и др., 2018).

С этой целью необходимо исходно выполнить тестирование с симптом-лимитированной физической нагрузкой, к примеру, эргоспирометрию или кардиореспираторное тестирование (Аронов Д. М., 2021; Арутюнов Г.П. и др., 2018).

После оценки показаний ТФН рекомендовано начинать тренировочные упражнения с нагрузок низкой или умеренной интенсивности и постепенно наращивать мощность ФН. Перед началом каждой тренировки необходимо

измерить АД и ЧСС, выполнить физикальное обследование пациента (Аронов Д. М., 2021; Blumenthal J.A. et al., 2012; Conraads V.M. et al., 2012; Gary R.A. et al., 2010).

Безопасность и хорошая переносимость назначенных врачом физических тренировок может решить проблему приверженности к регулярным ФУ, которая в настоящий момент является одной из ключевых с точки зрения успешности и эффективности физической реабилитации пациентов с ХСН (Аронов Д. М., 2021; Арутюнов Г.П. и др., 2018; Beskie T.M. et al., 2009; Blumenthal J.A. et al., 2012; Conraads V.M. et al., 2012).

В соответствие с Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Хроническая сердечная недостаточность» пациентам с СН показаны регулярные аэробные физические нагрузки (УУР А, УДД 1) с интенсивностью 60-70% от VO_{2peak} , или 11-14 баллов по шкале Борга, или 40-75% от пиковой ЧСС (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020).

Тем не менее:

1) ФН с интенсивностью 60-70% VO_{2peak} могут сопровождаться ранним развитием метаболического ацидоза, что в свою очередь способствует развитию утомления и преждевременному прекращению ФН;

2) оценка степени утомления по шкале Борга носит субъективный характер, а при расчете режима физической реабилитации необходимо ориентироваться на объективные критерии;

3) влияние блокаторов бета-адренорецепторов на инотропную функцию сердца ограничивает возможность опираться на изменения ЧСС при подборе режима ФТ, т.к. подавляющее большинство больных ХСН принимают препараты данной группы (Арутюнов Г.П. и др., 2014; Жиленко О.М. и др.,

2017; Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; McDonagh T.A. et al., 2021).

Персонализированный и длительно не вызывающий утомления режим ФН мог бы, вероятно, восполнить существующий пробел в тактике подбора интенсивности физических упражнений (ФУ) у больных ХСН вследствие лучшей переносимости аэробной нагрузки и повышения приверженности к такому воздействию.

Поэтому необходимы новые подходы к расчету режима ФТ, разработанные с соблюдением принципов безопасности, эффективности и хорошей переносимости нагрузок, основанные на научном подходе к анализу механизмов биологической адаптации организма к физическим нагрузкам.

1.4.2. Применение кардиореспираторного тестирования с целью оценки биологических резервов адаптации к физической нагрузке и расчета режима физической реабилитации больным хронической сердечной недостаточностью

Кардиореспираторное тестирование, или эргоспирометрия, – современный, высокотехнологичный и, на сегодняшний день, наиболее точный метод оценки функционального статуса и состояния компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке (Agostoni P. et al., 2019; American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003; Balady G.J. et al., 2010; Corrà U. et al., 2018; Guazzi M. et al., 2018; Malhotra R. et al., 2016; Mezzania A. et al., 2009).

От обычной пробы с физической нагрузкой КРТ отличает наличие

одновременной регистрации показателей газообмена наряду с контролем электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений и артериального давления (American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003; Balady G.J. et al., 2010; Corrà U. et al., 2018; Mezzania A. et al., 2009).

Показатели, регистрируемые в ходе КРТ, такие как VO_2 – объем поглощенного кислорода; VCO_2 – объем выделенного углекислого газа, RER - дыхательный коэффициент, отражающий отношение объема выделенного углекислого газа к объему поглощенного кислорода, V_E - объем минутной вентиляции, V_E/VCO_2 - вентиляторный эквивалент по CO_2 , показывающий объем минутной вентиляции необходимый для выделения 1л CO_2 и т.д., отражают состояние различных органов и систем, принимающих участие в выполнении ФН: скелетной мышечной ткани, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем (Reddy Y. et al., 2018).

Данные показатели обладают высокой диагностической и прогностической значимостью у больных ХСН (Francis D. et al., 2000) и позволяют косвенно оценить процессы энергообразования в мышечной ткани и состояние компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации всех органов и систем, участвующих в выполнении физической нагрузки (Лелявина Т.А. и др., 2016; Лелявина Т.А. и др., 2017; American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003; Corrà U. et al., 2018; Gary J. et al., 2010; Guazzi M. et al., 2018; Mezzania A. et al., 2009; Poole D.C. et al., 2020).

Кардиореспираторное тестирование обеспечивает глобальную оценку интегративного ответа на физическую нагрузку, вовлекающего легочную, сердечно-сосудистую, кроветворную, нейропсихическую системы и скелетную мускулатуру, позволяет определить субмаксимальный и пиковый ответ на физическое усилие у больных ХСН (Balady G.J. et al., 2010; Corrà U.

et al., 2018; Guazzi M. et al., 2018; The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update, 2016).

Существует множество исследовательских работ, доказывающих диагностическую и прогностическую ценность VO_{2peak} , показателя объема кислорода, поглощаемого на пике физической нагрузки (American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003; Corrà U. et al., 2018; Mehra M.R. et al., 2016; Gary J. et al., 2010; Guazzi M. et al., 2012; Karlsen T. et al., 2020; Mezzania A. et al., 2009). Показатель VO_{2peak} менее 14 мл/кг/мин свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и до 2016 года являлся единственным пороговым критерием для отбора пациентов с ХСН в лист ожидания трансплантации сердца (Mehra M.R. et al., 2016; Guazzi M. et al., 2012).

Впоследствии было показано, что благодаря успехам современной медицины, в частности, широкому внедрению β -адреноблокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, совершенствованию электрофизиологических методов лечения, стало наблюдаться улучшение выживаемости больных ХСН (American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003; Corrà U. et al., 2018; Mehra M.R. et al., 2016; Gary J. et al., 2010; Guazzi M. et al., 2018; Mezzania A. et al., 2009).

В связи с этим, в настоящее время для больных ХСН, принимающих β -адреноблокаторы, маркером неблагоприятного прогноза считается значение $VO_{2peak} < 12$ мл/кг/мин (Mehra M.R. et al., 2016).

Определение VO_{2peak} является «золотым стандартом» оценки толерантности к физической нагрузке у больных сердечной недостаточностью (Balady G.J. et al., 2010; Guazzi M. et al., 2018; Mehra M.R. et al., 2016).

На основании изменения значений VO_2 и других регистрируемых

показателей на различных этапах КРТ можно диагностировать выраженность ХСН, определить степень нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к ФН, рассчитать режим физической реабилитации.

1.5. Структурно-функциональные особенности миокарда при хронической сердечной недостаточности – миокардиальная миопатия сердечной недостаточности

По определению М. Pfeffer, ремоделирование сердца – это структурно-геометрические и функциональные изменения сердечной мышцы, включающие в себя процессы гипертрофии и дилатации, приводящие к изменению геометрии и нарушению систолической и диастолической функции миокарда (Pfeffer J. M. et al., 1991).

Изменяются компенсаторно-приспособительные механизмы адаптации сердечной деятельности к ФН в условиях ХСН (Habecker V. et al., 2016): нарушаются процессы энергообразования в кардиомиоцитах (КМЦ), на фоне генерализованной миопатии развивается миокардиальная МСН (Liu J. et al., 2001; Movassagh M. et al., 2011); изменяется регуляция метаболических, нейрогормональных и цитокиновых сигнальных путей (Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., 2021; Brutsaert D.L., 2003; Amézqueta Í.L. et al., 2021; Forte M. et al., 2020; Sandner P., 2018; Seiler M. et al., 2016), приводящих к изменению структурно-функционального состояния кардиомиоцитов и миокардиального эндомизия (Habecker V. et al., 2016). Это завершается существенными морфологическими изменениями структурной организации миокарда, и способствует дальнейшей дисфункции левого желудочка и прогрессированию ХСН (Berezin A.E., 2020; Yerra V.G. and Advani A., 2022; Lee J. H. et al., 2011; Movassagh M. et al., 2011; Saraon T., 2015).

У здоровых лиц на фоне персонализированной, дозированной физической нагрузки развивается физиологическое ремоделирование ЛЖ, и данный процесс сопровождается усилением резервов адаптации к физической нагрузке (Baggish A. et al., 2008; Rajabi M. et al., 2007). В здоровом сердце производство энергии в миокарде адекватно потребности сердечной мышцы в энергии (Талибов А.Х., 2014; Cohn J. N. et al., 2000; Rajabi M. et al., 2007).

При развитии ССЗ, основным механизмом, запускающим процесс ремоделирования миокарда, является механическое растяжение (Ashrafian H. et al., 2007) на фоне содружественного действия различных дополнительных факторов: влияние ишемии, нейгормонов - норадреналина, ренина, ангиотензина-II, альдостерона, эндотелина-I, вазопрессина, галектина-3, вазоактивных пептидов, мозгового натрийуретического пептида (МНП), цитокинов - интерлейкина-1 β и интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и С-реактивного белка, свободных радикалов (Ashrafian H. et al., 2007; Berezin A.E., 2020; Forte M. et al., 2020).

При развитии ХСН на фоне постинфарктного ремоделирования нарушается баланс вегетативной нервной системы: активность симпатической нервной системы повышается, парасимпатической – снижается (Ashrafian H. et al., 2007; Berezin A.E., 2020). Увеличение содержания катехоламинов в крови больного свидетельствует о неблагоприятном прогнозе жизни (Tsai J. P. et al., 2019; Wallhaus T. R. et al., 2001).

Избыток норадреналина, ренина, ангиотензина-II, альдостерона, эндотелина-I, вазопрессина, галектина-3, интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 (Lafuse W.P. et al., 2020), фактора некроза опухоли α и С-реактивного белка, свободные радикалы, запускают каскад внутриклеточных метаболических сигнальных путей (Berezin A., 2016; Berezin A.E., 2020; Cohn J. N. et al., 2000;

Forte M. et al., 2020). В результате запускается реэкспрессия фетальной генетической программы с индукцией синтеза белков, которые определяются только в фетальном периоде (Berezin A., 2016; Berezin A.E., 2020; Kodde I. F. et al., 2007; Kostallari E. et al., 2015). На этом фоне показана инфильтрация миокарда мононуклеарными клетками и пролиферирующими фибробластами, некоторые из которых могут дифференцироваться в сократительные миофибробласты (Burchfield J.S. et al., 2013; Frangogiannis N. et al., 2005; Yerra V.G., Advani A., 2022).

Макрофаги миокарда могут способствовать увеличенному образованию стресс-индуцированных цитокинов, которые наряду с изменениями КМЦ и фибробластов потенцируют развитие ХСН и повышают активность хронического системного воспаления (Bajrai G. et al., 2018; Epelman S. et al., 2014; Dick S.A. et al. 2019; Hulsmans M., et al., 2018; Hulsmans M. et al., 2016; Italiani P., Boraschi D., 2014; Lavine K.J. et al., 2014; Martini E. et al., 2019; Nahrendorf M. et al., 2007; Shi C., Pamer E.G., 2011).

Все вышеперечисленные факторы способствуют усилению процессов апоптоза в сердечной мышце (Lafuse W.P. et al., 2020; Zolk O. et al., 2006; Zou Y. et al., 2012). При запуске апоптоза КМЦ гипоксия, лежащая в основе ишемического повреждения миокарда, приводит к выраженному энергетическому дефициту, при котором метаболизм переключается на анаэробный гликолиз (Forte M. et al., 2020; Habecker V. et al., 2016), следствием чего является накопление молочной кислоты, протонов водорода, нарушения обменных процессов и развитие метаболического ацидоза в миокарде (Berezin A., 2016; Berezin A.E., 2020; Forte M. et al., 2020).

В норме избыток протонов H^+ элиминируется из клетки в результате слаженной работы трех транспортных систем клеточной мембраны: Na^+/H^+ -обменника, Na^+/HCO_3^- -котранспортера и протонной АТФ-азы (Ashrafian H. et al., 2007; Berezin A.E., 2020; Forte M. et al., 2020; Topkara V. K. et al., 2016; Tsai

J.P. et al., 2019; Wallhaus T.R. et al., 2001). Дефицит АТФ, развивающийся в условиях хронической гипоксии при сердечной недостаточности, нарушает работу этих механизмов (Ning X. et al., 2000), что может способствовать дальнейшему чрезмерному накоплению протонов H^+ , прогрессирующей активации апоптоза и дальнейшему нарушению функции различных молекулярных соединений, т.к. рН регулирует активность ферментов, сигнальных молекул, белков и т.д. (Berezin A.E., 2020; Topkara V.K. et al., 2016).

Важной терапевтической задачей является разработка способов восстановления и активация инверсии ремоделирования миокарда (McDonagh T.A. et al., 2021).

1.5.1. Возможности инверсии ремоделирования миокарда на фоне комплексной терапии хронической сердечной недостаточности

Степень ремоделирования камер сердца и выраженность дисфункции миокарда отражает весь спектр снижения резервов адаптации сердечной деятельности к физической нагрузке и рассматривается как важный прогностический маркер в популяции больных ХСН (Sekaran N.K. et al., 2017; Zheng H. et al., 2008).

Доказано влияние некоторых медикаментозных препаратов и электрофизиологических методов на процессы обратного ремоделирования миокарда. Блокада АТ1-рецепторов ограничивает степень гипертрофии миокарда и предупреждает повышение, экспрессии генов коллагена I типа и активацию синтеза интерстициального коллагена (McKelvie R.S., et al. 1999). Способствуют активации инверсии ремоделирования ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (Abdulla J. et al., 2007; Garg R., Yusuf

S. et al., 1995; Lee V.C. et al., 2004; Wang Y. et al., 2009). Сакубитрил-валсартан и другие антагонисты рецепторов к ангиотензину II препятствует увеличению конечно-диастолического (КДО_{лж}) и конечно-систолического (КСО_{лж}) объемов ЛЖ и снижению фракции укорочения и уменьшает выраженность гипертрофии КМЦ (Burks T. et al., 2011; Zhang H. et al., 2020).

Применение β -адреноблокаторов способствует снижению степени дилатации и гипертрофии миокарда ЛЖ наряду с уменьшением апоптоза КМЦ (Chatterjee S. et al., 2013; Colucci W.S. et al., 2007).

В недавних исследованиях подтверждена роль ингибитора натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозина в активации обратного ремоделирования миокарда (Anker S.D. et al., 2021; Packer M. et al., 2020; Verma S. et al. 2019). Многими исследователями отмечено влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на процессы инверсии ремоделирования миокарда (Daubert C. et al., 2009; Lubitz S.A. et al., 2010).

Выявлено положительное воздействие физической реабилитации на миокард у пациентов с сердечной недостаточностью (Суцевич Д.С. и др., 2020; Giannuzzi P. et al., 1993; Platt C. et al., 2015).

Все большее число исследований показывает, что у пациентов с ИМ и дисфункцией левого желудочка, физические упражнения не усугубляют ремоделирование желудочков и могут предотвратить его прогрессирование (Гильмутдинова Л.Т. и др., 2011; Zheng H. et al., 2008). По данным Л.Т. Гильмутдиновой и соавторов, физические упражнения связаны с улучшением восстановления частоты сердечных сокращений – неинвазивно измеряемого показателя тонуса блуждающего нерва у пациентов после ИМ (Гильмутдинова Л.Т. и др., 2011).

В эксперименте на животных выявлено, что физические тренировки снижают активность апоптоза и аутофагии в миокарде, улучшают коронарный кровоток и эндотелиальную функцию (Zhen Yan et al., 2017).

Высокоинтенсивные интервальные тренировки могут быть эффективными в отношении обратного ремоделирования миокарда и улучшения сократительной функции миокарда (Dun Y. et al., 2019; Mueller S. et al., 2021): была показана прямая зависимость интенсивности нагрузок и степени инверсии ремоделирования ЛЖ (Арутюнов Г.П. и др., 2018; 2015; Ballesta G.I. et al., 2019; Ellingsen Ø. et al., 2017; Gomes N.M. et al., 2018; Naykowsky M.J. et al.).

Тем не менее, другими исследователями, у больных СНнФВ показано отсутствие статистически значимых различий в VO_{2peak} и ФВлж на фоне интервальных тренировок (Naykowsky M.J. et al., 2015).

Ремоделирование миокарда, вызванное тренировками на выносливость, носит поэтапный характер: начальная концентрическая гипертрофия левого желудочка уступает место более поздней эксцентрической гипертрофии (Сущевич Д.С. и др., 2020; Arbab-Zadeh A. et al. 2014; Weiner R.V., et al. 2015). Также упражнения на выносливость улучшают диастолическую функцию сердца (Utomi V. et al. 2013).

Силовые тренировки показали эффективность в отношении снижения выраженности диастолической дисфункции, развившейся вследствие нарушения расслабления ЛЖ (Broughton K.M. et al. 2018). Ремоделирование сердца в ответ на физические нагрузки включает и другие процессы, помимо гипертрофии кардиомиоцитов. Например, физические упражнения повышают уровень циркулирующих клеток-предшественников и прогениторных стволовых клеток, участвующих в увеличении плотности сосудов и восстановлении миокарда (Broughton K.M. et al. 2018).

Отечественными исследователями показано уменьшение конечно-систолического размера левого желудочка (КСРлж) с $3,80 \pm 0,01$ см до $3,70 \pm 0,01$ см ($p > 0,05$), КСОлж - на 6,8% ($p < 0,05$), конечно-диастолического размера ЛЖ (КДРлж) - с $5,60 \pm 0,08$ см до $5,41 \pm 0,07$ см ($p > 0,05$), КДОлж - на

3,1 % ($p < 0,05$), увеличение ударного объема на 5,4 % ($p < 0,05$), минутного объема - на 4,8 % ($p > 0,05$), ФВлж - на 5,2 % ($p < 0,05$) от исходных величин, снижение общего периферического сосудистого сопротивления на 7,9 % ($p < 0,05$) на фоне физических нагрузок в бассейне (Сущевич Д.С. и др., 2020).

Таким образом, данные о возможности инициации обратного ремоделирования немногочисленны и несколько противоречивы. В связи с этим, необходимо оценить возможности инициации инверсии ремоделирования миокарда на фоне длительных персонализированных аэробных тренировок у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной сократительной функцией, развившейся на фоне комбинации ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

1.6. Изменение регенераторного потенциала стволовых клеток при хронической сердечной недостаточности

Нарушение процессов адаптации к физической нагрузке на клеточном уровне выражается в хронической патологической и непродуктивной активации программы развития и регенерации мышечной ткани, опосредованной нарушениями обменных процессов, наблюдаемых при ХСН (Cosgrove B.D. et al., 2014; Snijders T. et al., 2015; Snijders T. et al., 2017). Данные явления еще более усугубляют течение миопатии сердечной недостаточности (Springer J., Anker S.D. 2017; Ventura-Clapier R. et al., 2003; Zizola C., Schulze P.C., 2013).

В нормальных условиях регенерация ткани в зрелой поперечнополосатой мышечной ткани обеспечивается стволовыми клетками, которые могут долгое время находиться в фазе покоя (G_0) (Awaya T. et al., 2012; Cerletti M. et al., 2008; Le Grand F. et al., 2007; Springer J., Anker S.D.

2017; Zizola C., Schulze P.C., 2013; Wosczyzna M. et al., 2018). После повреждения они переходят в коммитированные сателлитные клетки, при этом активируются факторы транскрипции, регулирующие ранние этапы миогенеза и дифференцировку миобластов (Dumont N.A. et al., 2015; Shang M., 2020).

При хронической сердечной недостаточности снижается регенераторный потенциал стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры (Rajabi M. et al., 2007; Rame J.E., 2012; Razeghi P. et al., 2001; Rudnicki M.A. et al., 2008; Schiaffino S. et al., 2015; Seiler M. et al., 2016; Shyam S.N., Paras K.M., 2015).

Предположительно, процесс регенерации стимулируется вызванной ХСН гипоксией и ишемическим повреждением тканей (Cosgrove B.D. et al., 2014): клетки-предшественники скелетных мышц успешно трансформируются в миобласты за счет активации, пролиферации, дифференцировки (Springer J., Anker S.D. 2017; Zizola C., Schulze P.C., 2013); однако созревания волокон не происходит, вследствие метаболических изменений, наблюдаемых в скелетных мышцах больных ХСН, в частности, метаболического ацидоза, развивающегося вследствие накопления продуктов метаболизма и активации хронического системного воспаления (Springer J., Anker S.D. 2017; Zizola C., Schulze P.C., 2013).

Поиск методов воздействия на клеточные резервы адаптации к физической нагрузке, в частности на регенераторный потенциал стволовых клеток мышечной ткани у больных ХСН, представляется актуальным.

1.7. Молекулярно-генетические изменения в мышечной ткани при хронической сердечной недостаточности

Изменение молекулярно-генетических резервов адаптации к физической нагрузке, происходящее при сердечной недостаточности, находит отражение в метаболическом ремоделировании, которое, в свою очередь, является пусковым механизмом МСН и лежит в основе структурно-функционального ремоделирования скелетной мускулатуры и миокарда (Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., 2021; Brutsaert D.L., 2003; Sandner P., 2018).

Некоторыми исследователями было показано ремоделирование митохондрий поперечнополосатой мускулатуры при сердечной недостаточности (Цыпленкова В.Г. и др., 2014), связанное с выраженностью оксидативного стресса (Колесникова Л.И. и др., 2017) и активацией сигналов, способствующих избыточной продукции провоспалительных цитокинов (Amézqueta L. et al., 2021; Seiler M. et al., 2016).

Процессы, лежащие в основе снижения сократительной способности клеток поперечнополосатой скелетной мускулатуры, кардиомиоцитов, ремоделирования и гипертрофии миокарда, обусловлены нарушением взаимосвязанной системы метаболических сигнальных путей (Prasad A. et al., 2009; Zhao Z., 2004). Патология любого сигнального пути, начиная от иницирующего сигнала до внутриклеточной мишени, вовлекает цепочку белковых компонентов, протеинкиназ, ионных каналов, транскрипционных факторов и регуляторов трансляционных процессов, малых молекул и полиферментных комплексов (Prasad A. et al., 2009; Zhao Z., 2004).

Для нормального функционирования мышечной ткани наиболее важными являются сигнальные пути, ответственные за структурную целостность МВ, компоненты актин-интегринового цитоскелета, и пути, вовлеченные в механодетекцию и механотрансдукцию (Bernet J.D. et al. 2014;

Binder R.K., Dickinson J.M. et al., 2018; Egan B., 2013; Lavine K.J., Zierath J.R., 2013; Li C. et al. 2016; Liu R., Molkentin J.D., 2016; Muppala S. et al. 2017; Sierra, O.L., 2017; Takala T. et al., 2000; Takeshima H. et al. 2012; Zhao J. et al., 2018).

Представляют особый интерес метаболические пути, ответственные за экспрессию генов, опосредующих ацидификацию эукариот, необходимых для генерации протонного градиента в синаптических пузырьках, и сигнальные пути, регулирующие гидролиз АТФ, связанный с протонным транспортом (Schiaffino S. et al., 2013), поскольку отражают взаимосвязь степени нарушений метаболизма в мышечной ткани, активности ЭРф и прогрессирования ХСН.

Экспрессия генов, ответственных за поддержание электрохимических градиентов ионов Na^+/K^+ через плазматическую мембрану, и генов, участвующих в инсулинзависимом транспорте глюкозы (GLUT4) и функционировании митохондрий (Zuurbier C.J. et al., 2020), имеет непосредственное отношение к структурно-функциональному ремоделированию мышечного волокна, и в перспективе может стать объектом регулирующего терапевтического воздействия.

Стимуляция пути, способствующего инактивации митоген-активированных протеинкиназ мышечного волокна, еще один перспективный путь к модуляции системного воспалительного ответа и активации инверсии ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности (Bernet J.D. et al. 2014; Li C. et al. 2016; Liu R., Molkentin J.D., 2016; Takeshima H. et al. 2012; Zhao J. et al., 2018).

1.7.1. Митогенактивируемые протеинкиназы

Протеинкиназы, активируемые митогенами - mitogen activated protein kinases — это серин-треонин-специфичные протеин-киназы, которые в ответ на внеклеточные стимулы регулируют клеточную активность: экспрессию генов, митоз, дифференцировку, устойчивость клеток к стрессовым воздействиям, апоптоз и аутофагию (Eblen S.T. et al., 2012; Keshet Y. and Seger R., 2010; Plotnikov A. et al., 2011; Sabio G. and Davis R.J., 2014). МАП-киназные сигнальные каскады были сформированы в процессе эволюции и играют важную роль в таких биологических процессах, как воспаление, регенерация тканей, метаболическое ремоделирование миокарда и скелетной мускулатуры (Seternes O.M. et al., 2019).

МАП-киназы играют важную роль в регуляции экспрессии генов при всех проявлениях жизнедеятельности клеток (Kolch W. et al., 2005; Yao Z. and Seger R., 2004). В результате различных внеклеточных сигналов в клетке запускаются каскады реакций фосфорилирования, завершающиеся специфической активацией или подавлением активности факторов транскрипции, что сопровождается инициацией или ингибированием экспрессии соответствующих генов (Chuderland D. and Seger R., 2005; Morrison D.K. and Davis R.J., 2003).

МАПК-каскады реакций фосфорилирования протеинкиназ обеспечивают пошаговое декодирование первичных эффекторных сигналов путем их передачи от поверхности клеток к ядру или другим внутриклеточным компонентам, завершающееся содружественными ответами клеток организма (Bogoyevitch M.A. et al., 2010; Yoshizumi M. et al., 2012).

У МАП-киназного каскада есть входной сигнал, к примеру, растяжение мышцы и деформация фибробластов, активирующий первый фермент

каскада, и выходной сигнал – концентрация активной формы какого-либо белка, чаще фермента (Eblen S.T. et al., 2012; Sabio G. and Davis R.J., 2014). Вышеописанным методом активация МАПК оказывает действие на продукцию факторов транскрипции, определяющих экспрессию генов, и активирует синтез необходимых белков (Keshet Y. and Seger R., 2010; Plotnikov A. et al., 2011).

МАП-киназные механизмы играют существенную роль в развитии гипертрофии миокарда и прогрессировании ХСН (Gupta J. and Nebreda A.R., 2015; Seternes O.M. et al., 2019; Wagner E.F. and Nebreda A.R., 2009). Активация МАПК обуславливает развитие концентрической гипертрофии миокарда (Seternes O.M. et al., 2019) и повышению активности хронического системного воспаления (Baldassare J. et al., 1999; Kyriakis J., Avruch J., 2012). Изолированная активация МАПК7 способствует эксцентрической гипертрофии с быстрым развитием ХСН (Ng D. et al., 2001; Seternes O.M. et al., 2019). Активация p38–МАПК ведет к быстро прогрессирующему фиброзу и гипертрофии миокарда (Baldassare J. et al., 1999; Gupta J. and Nebreda A.R., 2015; Wagner E.F. and Nebreda A.R., 2009).

В настоящее время ведется поиск методов активного воздействия на p38 МАП-киназный каскад. До настоящего времени большинство исследований по использованию блокады p38 МАП-киназного сигнального пути было выполнено в эксперименте (Kyttaris V. C., 2012; Meurer S.K., 2018).

Одним из способов воздействия на активность МАПК-сигнального пути может быть персонализированная физическая реабилитация, режим которой подбирается индивидуально для каждого больного сердечной недостаточностью.

Таким образом, весь спектр нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке,

развивающихся при хронической сердечной недостаточности по принципу «порочного круга», усугубляет клинические проявления данного синдрома и способствует его прогрессированию.

Существует необходимость разработки патофизиологически обоснованного подхода к расчету режима персонализированных аэробных тренировок больных хронической сердечной недостаточностью с целью сдерживания прогрессирования ХСН, уменьшения выраженности клинических проявлений данного синдрома, уменьшения активности эргорефлекса и улучшения качества жизни пациентов.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Фрагменты работы и исследуемые группы

В настоящей работе, в соответствии с целями и задачами, приняли участие 510 исследуемых: 98 здоровых добровольцев (ЗД), 115 больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и 297 больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Работа состоит из трех фрагментов, представленных в табл. 1.

Таблица 1 - Фрагменты работы

№ фрагмента Параметр	Фрагмент 1	Фрагмент 2	Фрагмент 3
Цель	Исследование динамики содержания лактата, рН крови, объема минутной вентиляции легких и объема кислорода, поглощенного при ФН	Исследование активности эргорефлекса	Сравнительный анализ эффективности и безопасности персонализированных аэробных тренировок различной интенсивности
Характеристика исследуемых	115 больных ХСН II-IV ФК, 98 ЗД	115 больных ХСН II-IV ФК	297 больных ХСН III ФК

Примечание: ЗД – здоровые добровольцы, ФК – функциональный

класс, ФН – физическая нагрузка, ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

Все этапы исследования были выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Все участники исследования подписали информированное согласие (ИС), форма которого была одобрена Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

2.1.1. Статистическая обработка данных

Обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows 10.0, различия считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Категориальные показатели описывались частотами и процентами, для анализа применялись критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений). Помимо основных показателей, для оценки и сравнения их динамики вводилась новая переменная – дельта (вычисляемая в абсолютных значениях и в % от первоначального значения, Δ). Для количественных данных выполнялась проверка нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей ($Me [LQ; UQ]$).

Для определения влияния категориальных переменных на нормально распределенные данные использовались критерии t-test или ANOVA

(однофакторный дисперсионный анализ), с post-hoc анализом. Для данных, распределение которых отличаются от нормального, использовался критерий Манна-Уитни (в случае сравнения 2-х групп) или критерий Краскела-Уоллиса (в случае 3-х групп). Зависимость одной переменной от другой описано с помощью модели простой линейной регрессии. Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычислялся коэффициент корреляции Спирмена.

Первый фрагмент исследования

2.2. Исследование динамики содержания лактата, рН крови, объема минутной вентиляции легких, объема кислорода, поглощаемого при физической нагрузке, у здоровых добровольцев и у больных с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса

Выполнение данного фрагмента настоящей работы запланировано для патофизиологического обоснования персонализированного расчета режима физической реабилитации с помощью анализа нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке и их ассоциации с выраженностью клинических проявлений сердечной недостаточности у больных хронической сердечной недостаточностью.

2.2.1. Дизайн исследования

В исследование включали больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и практически здоровых

добровольцев.

Критерии включения для больных хронической сердечной недостаточностью:

- симптомы хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса,

- фракция выброса левого желудочка <45%,

- стабильное клиническое состояние в течение 2-х недель,

- возраст – 18-65 лет,

- индекс массы тела – 19-28 кг/м²,

- способность выполнить кардиореспираторный тест,

- оптимальная медикаментозная терапия, включающая максимально переносимые дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона, при застое - диуретики; по показаниям - сердечные гликозиды и нитраты, сердечную ресинхронизирующую терапию, реваскуляризацию миокарда,

- наблюдение кардиолога-специалиста по сердечной недостаточности – сотрудника консультационно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России,

- подписанное информированное согласие.

Критерии невключения для больных хронической сердечной недостаточностью:

– хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) GOLD 3-4,

- сахарный диабет,

- острый миокардит,
- перенесенные инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии <6 недель,
- аортокоронарное шунтирование (АКШ) <6 мес,
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) <6 мес.,
- поражение мышц иной этиологии кроме хронической сердечной недостаточности,
- выраженные интеллектуально-мнестические нарушения,
- содержание гемоглобина в крови менее 121 г/л у женщин и менее 131 г/л у мужчин,
- наличие противопоказаний для выполнения кардиореспираторного тестирования,
- низкая приверженность врачебным рекомендациям.

2.2.2. Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца

Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности пациента проводилось на основании жалоб, с учетом степени переносимости пациентом привычной физической нагрузки.

2.2.3. Исследование толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и у здоровых добровольцев

Кардиореспираторное тестирование выполняли на беговой дорожке модели: GE Medical Systems Information Technologies с использованием аппаратуры «Охусон Про» (Jeger, Германия). Нагрузочные протоколы были персонализированы таким образом, чтобы каждый участник исследования достиг максимального или субмаксимального усилия за 8-12 мин; исследуемые были инструктированы на выполнение максимально переносимой физической нагрузки.

В течение теста непрерывно регистрировали 12-канальную электрокардиограмму (ЭКГ), АД измеряли каждые 2 мин. В режиме анализа дыхательного цикла «breath by breath» с автоматическим усреднением данных за 10 сек регистрировали и комплексно оценивали: объем минутной вентиляции, дыхательный резерв (BR), вентиляторные эквиваленты по углекислому газу, объем поглощенного кислорода. Критерием субмаксимального усилия являлось достижение точки респираторной компенсации (ТРК) (Balady G. et al., 2010). Критерием максимального усилия являлось достижение «плато» VO_2 (отсутствие прироста объема поглощаемого кислорода на фоне увеличения мощности выполняемой нагрузки), значения дыхательного обменного отношения - 1,20, достижение максимальной расчетной частоты сердечных сокращений (Balady G. et al., 2010).

Нагрузочную пробу прекращали при появлении одышки (8-9/10 баллов по модифицированной шкале Борга), усталости, болей в ногах (16-18/20 баллов по шкале Борга), при повышении систолического артериального давления (САД) более 210 мм. рт. ст., при снижении систолического

артериального давления на 25% от исходного, развитии резкой слабости, головокружения или по просьбе исследуемого, при появлении на ЭКГ устойчивых ишемических изменений, частой групповой желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, фибрилляции предсердий, нарушений атриовентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости.

За 5 дней до основного тестирования все участники исследования для ознакомления с процедурой выполнили предварительный кардиореспираторный тест, затем - диагностический субмаксимальный кардиореспираторный тест.

Перед проведением диагностического кардиореспираторного тестирования исследуемым устанавливали катетер в локтевую вену (Middleton P. et al., 2006). Забор крови осуществлялся 1 раз в покое и затем каждые 30 секунд до окончания физической нагрузки (Middleton P. et al., 2006). Уровень лактата и pH венозной крови определяли на портативном газоанализаторе i-STAT (Abbott, USA) с помощью наборов картриджей CG4.

Второй фрагмент исследования

2.3. Исследование активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью различной выраженности

Выполнение данного фрагмента настоящей работы запланировано с целью оценки активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса, анализа ассоциации гиперактивности эргорефлекса со степенью нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке и выраженностью клинических проявлений сердечной недостаточности.

2.3.1. Дизайн исследования

В исследование включали больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса.

Критерии включения для больных хронической сердечной недостаточностью:

- симптомы хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса,

- фракция выброса левого желудочка <45%,

- стабильное клиническое состояние в течение 2-х недель,

- возраст – 18-65 лет,

- индекс массы тела – 19-28 кг/м²,

- способность выполнить кардиореспираторный тест,

- оптимальная медикаментозная терапия, включающая максимально переносимые дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона, при застое - диуретики; по показаниям - сердечные гликозиды и нитраты, сердечную ресинхронизирующую терапию, реваскуляризацию миокарда,

- наблюдение кардиолога-специалиста по сердечной недостаточности – сотрудника консультационно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России,

- подписанное информированное согласие.

Критерии невключения для больных хронической сердечной недостаточностью:

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) GOLD 3-4,
- сахарный диабет,
- острый миокардит,
- перенесенные инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии <6 недель,
- аортокоронарное шунтирование (АКШ),
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) <6 мес.,
- поражение мышц иной этиологии кроме хронической сердечной недостаточности,
- выраженные интеллектуально-мнестические нарушения,
- содержание гемоглобина в крови менее 121 г/л у женщин и менее 131 г/л у мужчин,
- наличие противопоказаний для выполнения кардиореспираторного тестирования,
- низкая приверженность врачебным рекомендациям.

2.3.2. Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца

Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности пациента проводилось на основании жалоб, с учетом степени переносимости пациентом привычной физической нагрузки.

2.3.3. Исследование активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса

Исследование активности эргорефлекса выполнялось с использованием аппаратуры для эргоспирометрических исследований «Oxycan Pro» (Jeger, Германия).

Использовали стандартизованную методику (Pierpolli M.F. et al., 1996) – постнагрузочной региональной циркуляторной окклюзии. Перед проведением пробы выполнялась оценка максимальной силы сжатия кисти при помощи динамометра. Проба выполнялась со сжатием динамометра с силой, составляющей 50% от максимальной для каждого исследуемого. Проводилось две нагрузочные пробы с 60-минутным интервалом для отдыха:

1) контрольная проба – повторяющееся сжатие динамометра с нагрузкой, составляющей 50% от максимальной в течение 3 мин; пациент видел перед собой экран, где отображалась кривая силы сжатия, чтобы поддерживать соответствующий уровень нагрузки;

2) проба с окклюзией: через 30 минут отдыха повторялся прежний протокол, но за 10 секунд до прекращения физической нагрузки на предплечье на 1 минуту накладывалась манжета и раздувалась до давления, на 30 мм. рт. ст. превышающего максимальное достигнутое при выполнении контрольной пробы.

Во время выполнения теста регистрировалась 12-канальная ЭКГ, измеряли диастолическое артериальное давление (ДАД), объем минутной вентиляции легких, оценивали газообмен.

Чувствительность эргорецепторов количественно определяли, как процентную долю дыхательной и гемодинамической реакции на нагрузку, поддерживаемую циркуляторной окклюзией в течение третьей минуты, по

сравнению с третьей минутой восстановления во время выполнения контрольной пробы. Чувствительность эргорецепторов можно рассчитать по следующему уравнению:

$$[(\text{Восстановление/ Нагрузка}) + \text{РЦО} - (\text{Восстановление/ Нагрузка}) - \text{РЦО}] * 100,$$

где Нагрузка — объем минутной вентиляции легких (или диастолического артериального давления, или объема выделенной углекислоты) в среднем за последние 30 секунд нагрузки, Восстановление — объем минутной вентиляции легких в среднем за последние 30 секунд третьей минуты восстановления, РЦО — регионарная циркуляторная окклюзия.

M.F. Pieroli и соавторы оценивали чувствительность эргорефлекса в основном с точки зрения выраженности вентиляторного ответа, т.е. адаптации системы дыхания к циркуляторной окклюзии. В настоящем исследовании оценивали динамику объема минутной вентиляции легких, объема выделенной углекислоты и диастолического артериального давления на фоне РЦО и без нее.

2.3.4. Исследование толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса

Кардиореспираторное тестирование выполняли на беговой дорожке модели: GE Medical Systems Information Technologies с использованием аппаратуры «Охусон Pro» (Jeger, Германия). Нагрузочные протоколы были персонализированы таким образом, чтобы каждый участник исследования достиг максимального или субмаксимального усилия за 8-12 мин;

исследуемые были инструктированы на выполнение максимально переносимой физической нагрузки.

В течение теста непрерывно регистрировали 12-канальную электрокардиограмму (ЭКГ), АД измеряли каждые 2 мин. В режиме анализа дыхательного цикла «breath by breath» с автоматическим усреднением данных за 10 сек регистрировали и комплексно оценивали: объем минутной вентиляции, дыхательный резерв (BR), вентиляторные эквиваленты по углекислому газу, объем поглощенного кислорода. Критерием субмаксимального усилия являлось достижение точки респираторной компенсации (ТРК) (Balady G. et al., 2010). Критерием максимального усилия являлось достижение «плато» $\dot{V}O_2$ (отсутствие прироста объема поглощаемого кислорода на фоне увеличения мощности выполняемой нагрузки), значения дыхательного обменного отношения - 1,20, достижение максимальной расчетной частоты сердечных сокращений (Balady G. et al., 2010).

Нагрузочную пробу прекращали при появлении одышки (8-9/10 баллов по модифицированной шкале Борга), усталости, болей в ногах (16-18/20 баллов по шкале Борга), при повышении систолического артериального давления (САД) более 210 мм. рт. ст., при снижении систолического артериального давления на 25% от исходного, развитии резкой слабости, головокружения или по просьбе исследуемого, при появлении на ЭКГ устойчивых ишемических изменений, частой групповой желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, фибрилляции предсердий, нарушений атриовентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости.

За 5 дней до основного тестирования все участники исследования для ознакомления с процедурой выполнили предварительный кардиореспираторный тест, затем - диагностический субмаксимальный кардиореспираторный тест.

Перед проведением диагностического кардиореспираторного тестирования исследуемым устанавливали катетер в локтевую вену (Middleton P. et al., 2006). Забор крови осуществлялся 1 раз в покое и затем каждые 30 секунд до окончания физической нагрузки (Middleton P. et al., 2006). Уровень лактата и рН венозной крови определяли на портативном газоанализаторе i-STAT (Abbott, USA) с помощью наборов картриджей CG4.

2.3.5. Оценка выраженности системного воспаления

Всем пациентам было проведено общеклиническое исследование крови в соответствии с текущими клиническими стандартами. Забор крови производился между 7.00 и 9.00 утра натощак. Число форменных элементов крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе SISMEX XT-1800. В качестве маркеров воспалительной реакции оценивались абсолютное количество лейкоцитов и моноцитов, относительное количество моноцитов (Waterhouse D.F. et al., 2008; Nozawa N. et al., 2010).

Третий фрагмент исследования

2.4. Сравнительный анализ безопасности и эффективности аэробных тренировок различной интенсивности

Выполнение данного фрагмента настоящей работы запланировано с целью оценки безопасности и эффективности персонализированных аэробных тренировок различной интенсивности в отношении модифицируемых клинических проявлений хронической сердечной

недостаточности: толерантности к физической нагрузке, структурно-функциональных показателей миокарда, активности системного воспаления, активности эргорефлекса, структурно-функциональных характеристик мышечной ткани, регенераторного потенциала стволовых клеток скелетной мускулатуры, регуляции активности метаболических сигнальных путей, отвечающих за структуру и функцию поперечнополосатой мышечной ткани у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса, получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России с 2013 по 2019 г.г.

2.4.1. Дизайн исследования

Критерии включения для больных хронической сердечной недостаточности:

- симптомы хронической сердечной недостаточности III функционального класса, фракция выброса левого желудочка <45%,
- стабильное клиническое состояние в течение 2-х недель,
- возраст – 18-65 лет,
- индекс массы тела – 19-28 кг/м²,
- способность выполнить кардиореспираторный тест,
- оптимальная медикаментозная терапия, включающая максимально переносимые дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона, при застое - диуретики; по показаниям - сердечные гликозиды и нитраты, сердечную ресинхронизирующую терапию, реваскуляризацию

миокарда;

- наблюдение кардиолога-специалиста по сердечной недостаточности – сотрудника консультационно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, подписанное информированное согласие.

Критерии невключения для больных хронической сердечной недостаточностью – аналогичны использованным в 1 и 2 фрагментах исследования, дополнительно исключали больных с активным воспалением, инфекциями; состоянием после оперативного вмешательства <6 месяцев, острой ревматической лихорадкой, инфекционным эндокардитом, заболеваниями суставов.

Приверженность к рекомендациям по выполнению ФР и приему медикаментозных препаратов оценивал лечащий врач: если пациент был не привержен, ему предлагали досрочно завершить исследование. Все больные вели дневник физической реабилитации, в котором ежедневно отмечали: выполнение/невыполнение тренировки, артериальное давление и частоту сердечных сокращений до и после физической нагрузки. Заполнение дневника наблюдений контролировал и анализировал лечащий врач.

Все пациенты с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса получали лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России с 2013 по 2019 г.г., и находились на диспансерном наблюдении сотрудниками научно исследовательского отдела сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в течение 9 мес. и получали оптимальную медикаментозную терапию, которая в исследуемых группах существенно не различалась, а также рекомендации по питанию и образу жизни. Часть больных в исследование включена с помощью кардиолога-специалиста по сердечной недостаточности, младшего научного сотрудника

НИОСН – Галенко В.Л.

Расчет требуемого объема выборки для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05 при сравнении двух групп производили по таблице по величине d/SD , где d - предварительная оценка величины эффекта (наименьшая разность в средних, которая клинически значима), SD - принятое стандартное отклонение наблюдений, одинаковое в каждой из 2 групп. Расчет требуемого объема выборки выполнили на основании предполагаемых изменений VO_{2peak} , ожидаемых на фоне физической реабилитации. Подставив эти данные в таблицу (0,656), получили реальный суммарный объем выборки с учетом выбывания для 2 групп исследования – 98 больных.

Пациентов распределяли методом конвертов в соотношении 1:4 в две группы: основную (ОГ), пациентам которой интенсивность физических тренировок рассчитывали на основании определения лактатного порога (ЛП); и группу сравнения (ГС), пациентам которой расчет интенсивности нагрузки осуществляли согласно существующим рекомендациям, на основании 60% VO_{2peak} . В результате в основную группу вошло 237 больных, в группу сравнения – 60 больных.

Пациенты обеих групп выполняли физические тренировки в виде дозированной ходьбы. В основной группе скорость тренировочной ходьбы устанавливали на уровне 95% от скорости, индивидуально достигнутой на уровне лактатного порога, с периодичностью занятий – ежедневно, продолжительностью каждой тренировочной сессии – 60 минут, длительностью тренировочного периода до контрольного обследования – 12 недель. Через 3 месяца после повторной оценки лактатного порога интенсивность занятий корректировалась. 55 больным основной группы через 4-6 недель после начала тренировок была увеличена продолжительность ежедневной ходьбы с 60 минут до 90 минут, эта

подгруппа длительной ходьбы ($ОГ_{90\text{мин}}$) была выделена для дополнительного анализа.

Ход исследования представлен в таблице 2.

Таблица 2 - Ход исследования

Исследование \ Этап	Включение в исследование (исходно)	3 месяца	9 месяцев
Оценка функционального класса хронической сердечной недостаточности, физический статус, текущая терапия	+	+	+
Оценка нежелательных явлений	+	+	+
Кардиореспиратное тестирование	+	+	+
Расчет режима тренировочной ходьбы	+	+	-
Выполнение эхокардиографии	+	-	+
Оценка эргорефлекса	+	-	+
Биопсия икроножной мышцы	n=16	-	n=8
Оценка качества жизни	+	-	+
Оценка содержания моноцитов и лейкоцитов крови	+	+	+

Первичная конечная точка исследования для 3 фрагмента работы – динамика объема кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки ($VO_{2\text{peak}}$).

Вторичные конечные точки исследования для 3 фрагмента работы – динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности, активности эргорефлекса, отдельных маркеров системного воспаления,

качества жизни, структурно-функциональных показателей миокарда.

Критерии достаточного ответа на физические тренировки: снижение активности эргорефлекса (по ΔVE) $\geq 15\%$, повышение VO_{2peak} $\geq 10\%$ от исходного уровня.

Исходно, через 3 и 9 месяцев оценивалось качество жизни при помощи Миннесотского опросника качества жизни, данные кардиореспираторного тестирования, эхокардиографии, активность эргорефлекса, содержание моноцитов и лейкоцитов крови. Биопсию икроножной мышцы выполняли исходно и после курса персонализированных аэробных тренировок с целью оценки изменений метаболизма, структуры поперечнополосатой мышечной ткани, регенераторного потенциала стволовых клеток поперечнополосатой скелетной мускулатуры и регуляции активности метаболических сигнальных путей, ответственных за строение и функцию мышц.

Больные группы сравнения выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, зарегистрированной на уровне $60\% VO_{2peak}$, 3-5 раз в неделю по 40 минут, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России от 2020 года (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Piepoli M.F. et al., 2011).

Первые 2 недели пациенты тренировались под наблюдением кардиолога - специалиста по сердечной недостаточности на тредмиле, затем больные выполняли тренировочную ходьбу самостоятельно.

При выполнении контрольного кардиореспираторного тестирования через 3 месяца больным основной группы вновь оценивали скорость ходьбы на уровне лактатного порога и режим тренировочной нагрузки пересчитывали. В группе сравнения через 3 месяца режим физической реабилитации пересчитывали по $60\% VO_{2peak}$.

2.4.2. Исследование толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса

Кардиореспираторное тестирование выполняли на беговой дорожке модели: GE Medical Systems Information Technologies с использованием аппаратуры «Oxycan Pro» (Jeger, Германия). Нагрузочный протокол представлял собой разработанный специально для данного исследования унифицированный рамп-протокол, состоящий из 49 ступеней с длительностью ступени, составляющей 15 сек (табл. 3). В остальном исследование не отличалось от описанного ранее в 1 фрагменте.

Таблица 3 - Унифицированный нагрузочный протокол с постепенно возрастающей интенсивностью физического усилия для оценки биологических резервов адаптации к физической нагрузке больных хронической сердечной недостаточностью

Степень нагрузки	Скорость, км/ч	Угол наклона, %	Время нагрузки
Покой	0	0	1 мин
Претест	1	0	2 мин
1	1,2	0,5	2,15
2	1,4	0,5	2,30
3	1,6	1	2,45
4	1,8	1	3 мин
5	2,0	1,5	3,15
6	2,2	1,5	3,30
7	2,4	1,5	3,45
8	2,6	1,5	4 мин

9	2,8	2	4,15
10	3,0	2	4,30
11	3,2	2	4,45
12	3,4	2	5
13	3,6	2	5,15
14	3,8	2	5,30
15	4,0	2,5	5,45
16	4,2	2,5	6
17	4,4	2,5	6,15
18	4,6	3	6,30
19	4,8	3	6,45
20	5,0	3,5	7 МИН
21	5,2	4	7,15
22	5,4	4,5	7,30
23	5,6	5	7,45
24	5,8	5,5	8 МИН
25	6	6	8,15
26	6,2	6	8,30
27	6,4	6,5	8,45
28	6,6	6,5	9 МИН
29	6,6	7	9,15
30	6,6	7,5	9,30

31	6,8	7,5	9,45
32	7	7,5	10 мин
33	7	8	10,15
34	7,2	8	10,30
35	7,4	8,5	10,45
36	7,6	9	11 мин
37	7,6	9,5	11,15
38	7,8	10	11,30
39	8	10,5	11,45
40	8,2	11	12,00
41	8,4	11,5	12,15
42	8,6	12	12,30
43	8,8	12,5	12,45
44	9	13	13 мин
45	9,2	13,5	13,15
46	9,4	14	13,30
47	9,6	14	13,45
48	9,8	14	14 мин
49	9,8	14	14,15

2.4.3. Исследование активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса

Исследование активности эргорефлекса выполнялось с использованием аппаратуры для эргоспирометрических исследований «Oxycon Pro» (Jeger, Германия).

Использовали стандартизованную методику (Pierpolli M.F. et al., 1996) – постнагрузочной региональной циркуляторной окклюзии. Перед проведением пробы выполнялась оценка максимальной силы сжатия кисти при помощи динамометра. Проба выполнялась со сжатием динамометра с силой, составляющей 50% от максимальной для каждого исследуемого. Проводилось две нагрузочные пробы с 60-минутным интервалом для отдыха:

1) контрольная проба – повторяющееся сжатие динамометра с нагрузкой, составляющей 50% от максимальной в течение 3 мин; пациент видел перед собой экран, где отображалась кривая силы сжатия, чтобы поддерживать соответствующий уровень нагрузки;

2) проба с окклюзией: через 30 минут отдыха повторялся прежний протокол, но за 10 секунд до прекращения физической нагрузки на предплечье на 1 минуту накладывалась манжета и раздувалась до давления, на 30 мм. рт. ст. превышающего максимальное достигнутое при выполнении контрольной пробы.

Во время выполнения теста регистрировалась 12-канальная ЭКГ, измеряли диастолическое артериальное давление (ДАД), объем минутной вентиляции легких, оценивали газообмен.

Чувствительность эргорецепторов количественно определяли, как процентную долю дыхательной и гемодинамической реакции на нагрузку, поддерживаемую циркуляторной окклюзией в течение третьей минуты, по сравнению с третьей минутой восстановления во время выполнения контрольной пробы. Чувствительность эргорецепторов можно рассчитать по следующему уравнению:

$[(\text{Восстановление/ Нагрузка}) + \text{РЦО} - (\text{Восстановление/ Нагрузка}) - \text{РЦО}] * 100,$

где Нагрузка — объем минутной вентиляции легких (или диастолического артериального давления, или объема выделенной углекислоты) в среднем за последние 30 секунд нагрузки, Восстановление — объем минутной вентиляции легких в среднем за последние 30 секунд третьей минуты восстановления, РЦО — регионарная циркуляторная окклюзия.

Оценивали динамику объема минутной вентиляции легких, объема выделенной углекислоты и диастолического артериального давления на фоне РЦО и без нее.

2.4.4. Определение биологических резервов адаптации к физической нагрузке

Физиологические этапы включения компенсаторных механизмов при постепенно возрастающей физической нагрузке оценивали по изменению уровня лактата, рН в крови и изменению показателей газообмена: объема поглощенного кислорода, объема выделенной углекислоты, объема минутной вентиляции легких, вентиляторного эквивалента по углекислоте, дыхательного резерва. Точку респираторной компенсации определяли по графику вентиляторного эквивалента по углекислоте в момент начала его резкого увеличения.

2.4.5. Оценка выраженности системного воспаления

Всем пациентам было проведено общеклиническое исследование крови в соответствии с текущими клиническими стандартами. Забор крови производился между 7.00 и 9.00 утра натощак. Число форменных элементов крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе SISMEХ ХТ-1800. В качестве маркеров воспалительной реакции оценивались абсолютное количество лейкоцитов и моноцитов, относительное количество моноцитов (Waterhouse D.F. et al., 2008; Nozawa N. et al., 2010).

2.4.6. Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате Philips iE-33. Используя одно- и двумерный режим сканирования, определяли: поперечный размер левого предсердия, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДРлж, КСРлж), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу (в см.). Эти величины являлись исходными для расчётов показателей: массы миокарда левого желудочка. Для расчета КДОлж (мл) и КСОлж (мл), ФВлж (%) использовали метод дисков (модифицированный алгоритм Simpson). Исследования выполнены сотрудником ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

2.4.7. Исследование качества жизни

КЖ оценивали с помощью Миннесотского опросника, разработанного для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Rector T.S. et al., 1987).

2.4.8. Исследование образцов биопсии икроножной мышцы

2.4.8.1. Получение образцов биопсии икроножной мышцы

Биопсию икроножной мышцы выполнили 16 исследуемым (всего 24 образца): исходно у 3 здоровых добровольцев и 13 больных хронической сердечной недостаточностью, а также повторно после курса физической реабилитации - 8 больным сердечной недостаточностью. Процедуру осуществлял хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России.

Для последующего гистологического исследования забирали мышечный лоскут размером 2×2 см, который затем рассекали с формированием двух лоскутов 1×1 см. Часть образцов немедленно перемещали в жидкий азот для дальнейшего гистологического исследования и выделения мРНК. Другую часть образцов немедленно использовали для выделения стволовых клеток скелетной мускулатуры.

Для гистологического исследования образцы мышечной ткани не менее 24 ч. фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине на фосфатном буфере (рН 7.4), обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации и заливали в парафиновые блоки по стандартной гистологической методике.

Парафиновые срезы толщиной 5 мкм, поперечные мышечным волокнам, готовили с помощью микротомы Accu-Cut SRT 200 (Sakura, Япония), окрашивали гематоксилином Майера и эозином (Bio-Optica, Италия).

Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Leica DM750 (Германия) при окуляре 10, объективе 4, 10, 40, 100. Фотосъёмку выполняли с помощью фотокамеры ICC50 (Leica, Германия). Для каждой биопсии выполняли 20 измерений в 5 полях зрения, площадью $0,33 \times 0,25$ мм каждое поле, при объективе $\times 10$, окуляре $\times 40$.

Исследования выполнены с помощью сотрудников научно-исследовательской лаборатории патоморфологии НКЦ патоморфологии и с помощью кардиолога-специалиста по сердечной недостаточности, младшего научного сотрудника НИОСН – Галенко В.Л.

2.4.8.2. Определение диаметра мышечных волокон и площади эндомизия

Анализ диаметра мышечных волокон и площади эндомизия в скелетных мышцах выполняли с использованием гистологических препаратов скелетной мускулатуры пациентов, взятых до и после персонализированных аэробных тренировок. Диаметр мышечных волокон анализировали следующим образом: изображение получали с помощью светового микроскопа Axio Observer.Z1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Йена, Германия) и программного обеспечения ZEN Pro/desk с конечным увеличением 100. Для анализа были выбраны только миофибриллы с симметричной формой и четкими границами. Размер определялся количественно путем измерения минимального диаметра волокон эллиптической формы в поперечном сечении. Оценивали диаметр 50-20 волокон, используя не менее 5 микрофотографий каждого образца при

использовании программного обеспечения AxioVision.

Площадь эндомизия рассчитывали, как описано ранее исходно и после курса тренировок (De Bruin M. et al., 2014). Внутри пучка мышечных волокон эндомизий определяется как соединительная ткань, окружающая отдельные миофибриллы. На изображениях выбирали участки, содержащие только миофибриллы и эндомизий (участки содержащие разрывы препарата и фиброзную ткань исключали из анализа). Для сегментации и анализа изображений использовался модуль ZEN Intellesis, который использует платформу машинного обучения для сегментации и анализа изображений. Для каждой точки использовали не менее пяти независимых изображений, расчеты проводились «слепым» методом. Эндомизий окрашивали желтым цветом, ядра - красным. Площадь эндомизия оценивали по площади желтого окрашивания, пересчитывали к общей площади выбранного региона и представляли в процентах. Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России.

2.4.8.3. Очистка и выделение стволовых клеток поперечнополосатой мышечной ткани

Стволовые клетки поперечнополосатой мышечной ткани выделяли ферментативно в соответствии с протоколами, описанными ранее (M. E. Danoviz, 2012, N. Smolina, 2015). Изолированные мышцы помещали в раствор фермента, механически измельчали ножницами и обрабатывали 60 мин при 37°C в 5 мл отфильтрованной 0,1% коллагеназы I (C0130, Sigma-Aldrich, Германия). После обработки суспензию клеток центрифугировали в течение 5 мин при 1000×g, а супернатант отбрасывали. Затем гранулы клеток помещали

в среду для пролиферации - модифицированную среду Дальбекко (DMEM), дополненную 10% FCS, на чашки для культивирования клеток и культивировали до 80% слияния. Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России.

2.4.8.4. Протокол миогенной дифференцировки стволовых клеток поперечнополосатой мышечной ткани

Слияние некоторых клеток происходило без внешних стимулов, после чего была индуцирована дифференцировка стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры. В среду DMEM добавляли 2% лошадиной сыворотки. Культуры были взяты для экспериментов на седьмой день после индукции, когда миотрубки были четко визуализированы. Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России.

2.4.8.5. Выделение и секвенирование рибонуклеиновой кислоты

РНК выделяли из мышечных биопсий с использованием ExtractRNA (#BC032, Evrogen); качество устанавливали с помощью Bioanalyser 2100 (Agilent Technologies), используя VA RNA nano kit; концентрации РНК были определены на Nanodrop 1000 (Thermo Scientific). Библиотеки для секвенирования 3'-концевых последовательностей мРНК были подготовлены с использованием набора Quantseq 3'mRNA-Seq Library Prep Kit for Illumina

(FWD) (Lexogen). Секвенирование РНК проводили на Illumina MiSeq в режиме одноконцевого чтения. Длина прочтений составляла 150 пар нуклеотидов, среднее число ридов - 0,93 млн на образец. Результаты секвенирования образцов, описанных в настоящей работе, выложены в открытую базу данных GEO под номером GSE134698. Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России.

2.4.8.6. Иммуноцитохимическое исследование

Клетки, посеянные на покровные стекла, фиксировали в 4% параформальдегиде в течение 10 мин при 4°C, а затем обрабатывали 0,02% Тритоном X-100 в течение 5 мин. Неспецифическое связывание блокировали инкубацией в 15% FCS в течение 30 мин, затем в течение одного часа вводили первичные антитела: к тяжелой цепи миозина (MF20, MAB4470, R&D Systems, США). Вторичные антитела, конъюгированные с Alexa Fluor 546/Alexa-488 (Молекулярные зонды, США), наносили в течение 45 мин при комнатной температуре. Ядра были окрашены с помощью DAPI (Молекулярные зонды, США). Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России.

2.4.8.7. Обработка данных секвенирования рибонуклеиновых кислот

Для определения молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтического эффекта персонализированных аэробных ФН, выполнили мРНК-секвенирование на парах образцов биопсии икроножной мышцы, полученных от пациентов с ХСН исходно и после курса ФТ. Для сравнения образцов до и после тренировок был составлен список дифференциально экспрессируемых генов, важных для развития и функционирования скелетных мышц, и применен анализ обогащения набора генов (GSEA).

Необработанные данные были получены в формате FASTQ непосредственно из MiSeq. Качество оценивалось с помощью программы FastQC (v0.11.5) (доступно онлайн по адресу: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>). Фильтрация ридов и удаление адаптерных последовательностей выполнены с помощью программы fastp (v0.20.0). Прочтения были выровнены на геном человека GRCh38.p12, используя маппер STAR v2.5 и аннотацию GENCODE v28.

Выровненные риды подсчитывались с помощью программы featureCounts. 12000 наиболее экспрессируемых генов были выбраны после квантильной и логарифмической нормализации для анализа дифференциальной экспрессии. Дифференцированно экспрессируемые гены определяли с помощью программного пакета DESeq2 для R. Данные были нормализованы в парах образцов для каждого пациента, разница в экспрессии была рассчитана между двумя состояниями: до и после физической нагрузки. Значения p-value скорректированы с помощью процедуры Бенджамини-Хохберга и отфильтрованы с применением критерия FDR=0.1.

Анализ обогащения набора генов (Gene Set Enrichment Analysis, GSEA) проводился для нахождения активированных и деактивированных

молекулярных путей с использованием пакета fgsea (10), наборы генов были взяты из базы данных Gene Ontology Biological Processes; критерий значимости для путей $FDR=0.1$. Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИНАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ ЛАКТАТА, PH КРОВИ, МИНУТНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ, ОБЪЕМА КИСЛОРОДА, ПОГЛОЩАЕМОГО ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ, У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ II-IV ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

3.1. Характеристика исследованных больных хронической сердечной недостаточностью и здоровых добровольцев

Обследовано 115 больных ХСН II-IV ФК возраст - 51 [28;63], индекс массы тела (ИМТ) – 23 [20;26] кг/м², ФВлж – 36 [21;39] %. Причины развития ХСН: ИБС, ДКМП; и 98 ЗД, возраст – 45 [32;57] лет, ИМТ – 25 [22;27] кг/м², ФВлж – 67 [63;72] % (таб. 4).

При предварительном клинико-лабораторном обследовании у ЗД не выявили заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и мышечной ткани, способных повлиять на результаты КРТ. С целью исключения патологии системы дыхания исследуемым выполнили спирометрию: патологии бронхолегочной системы не выявили. Всем участникам определили уровень гемоглобина, значение которого соответствовало норме 136 [128;145] г/л.

Исходные характеристики исследованных представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Исходные характеристики исследованных (фрагмент 1)

Показатель \ Группа	Здоровые добровольцы	Больные ХСН II ФК	Больные ХСН III ФК	Больные ХСН IV ФК
Число исследованных, n, %	98 (100)	37 (29)	60 (57)	18 (14)
Мужчины, n (%)	91 (90)	37 (100)	47 (82)	14 (75)
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	45 [32;57]	50 [26;63]	49 [25;64]	52 [27;66]
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	25 [22;27]	23 [20;26]	25 [19;28]	24 [21;28]
ФВЛЖ, %, Me [LQ; UQ]	67 [63;72]	36 [21;39]	32 [19;39]	30 [18;39]
ИБС, n (%)	-	25 (70)	30 (53)	11 (58)
ДКМП, n (%)	-	12 (30)	28 (47)	7 (42)
ФП, n (%)	-	4 (13)	6 (11)	2 (11)
АГ в анамнезе, n (%)	-	18 (47)	30 (53)	10 (54)
иАПФ/АРА, n (%)	-	37 (100)	58 (100)	18 (100)
β -адреноблокаторы, n (%)	-	37 (100)	58 (100)	18 (100)
АМКР, n (%)	-	33 (90)	51 (93)	16 (91)
Диуретики, n (%)	-	37 (100)	58 (100)	18 (100)
СРТ, n (%)	-	7 (23%)	11 (20%)	3 (15%)
АКШ, n (%)	-	12 (34%)	12 (23%)	6 (30%)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АКШ - аортокоронарное шунтирование, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов,

АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВлж – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль.

3.2. Показатели нагрузочного тестирования больных хронической сердечной недостаточностью и здоровых добровольцев

Результаты кардиореспираторного тестирования исследуемых представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Показатели нагрузочного тестирования у здоровых добровольцев и больных сердечной недостаточностью на пике физической нагрузки

Показатель \ Группа	Здоровые добровольцы	Больные ХСН		
		II ФК	III ФК	IV ФК
VO _{2peak} , мл/мин/кг, Me [LQ; UQ]	32 [16;51]	18 [13;27]	14,5* [10,5;18]	10,2*# [6,4;12]
V _E /VCO ₂ , Me [LQ; UQ]	26 [36;21]	43*# [32;69]	58* [47;76]	78 [57;90]
Пиковая нагрузка, Вт, Me [LQ; UQ]	170 [100;340]	70 [65;130]	55* [35;64]	40*# [30;60]
V _E , л/мин, Me [LQ; UQ]	77 [68;113]	57 [43;95]	42* [35;64]	32* [21;57]

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая

сердечная недостаточность, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль, VE – объем минутной вентиляции, VO₂ – объем поглощенного кислорода на 1 кг массы тела, VE/VCO₂ – вентиляторный эквивалент по углекислому газу; * – достоверность различий показателей у больных ХСН II ФК и III ФК; III ФК и IV ФК, p <0,01; # – достоверность различий показателей больных ХСН II ФК и IV ФК, p <0,01.

3.3. Определение этапов компенсации энергетических затрат при физической нагрузке с помощью анализа биологических резервов адаптации к физической нагрузке

Динамика содержания лактата крови больных ХСН и ЗД на фоне ФН представлена на рис. 4. При интенсивности ФН, соответствующей 27 [25;30] % VO_{2max}, уровень лактата возрастал и на пике ФН его значение у ЗД составило 9,7 [9,1;11,7] ммоль/л, у больных ХСН II, III и IV ФК – 5,3 [4,6;6,1], 4,4 [3,9;4,9], 3,2 [2,9;3,5] ммоль/л, соответственно. Таким образом, при интенсивности ФН, соответствующей 27 [25;30] % VO_{2max}, было выявлено значительное увеличение содержания лактата крови, свидетельствующее об исчерпывании резервов организма по поглощению образующегося иона лактата: мышечными волокнами, печенью, миокардом. При этом регистрировали резкий (пороговый) перелом кривой, отражающей содержание лактата в крови. Далее содержание лактата крови увеличивалось постепенно (рис. 4).

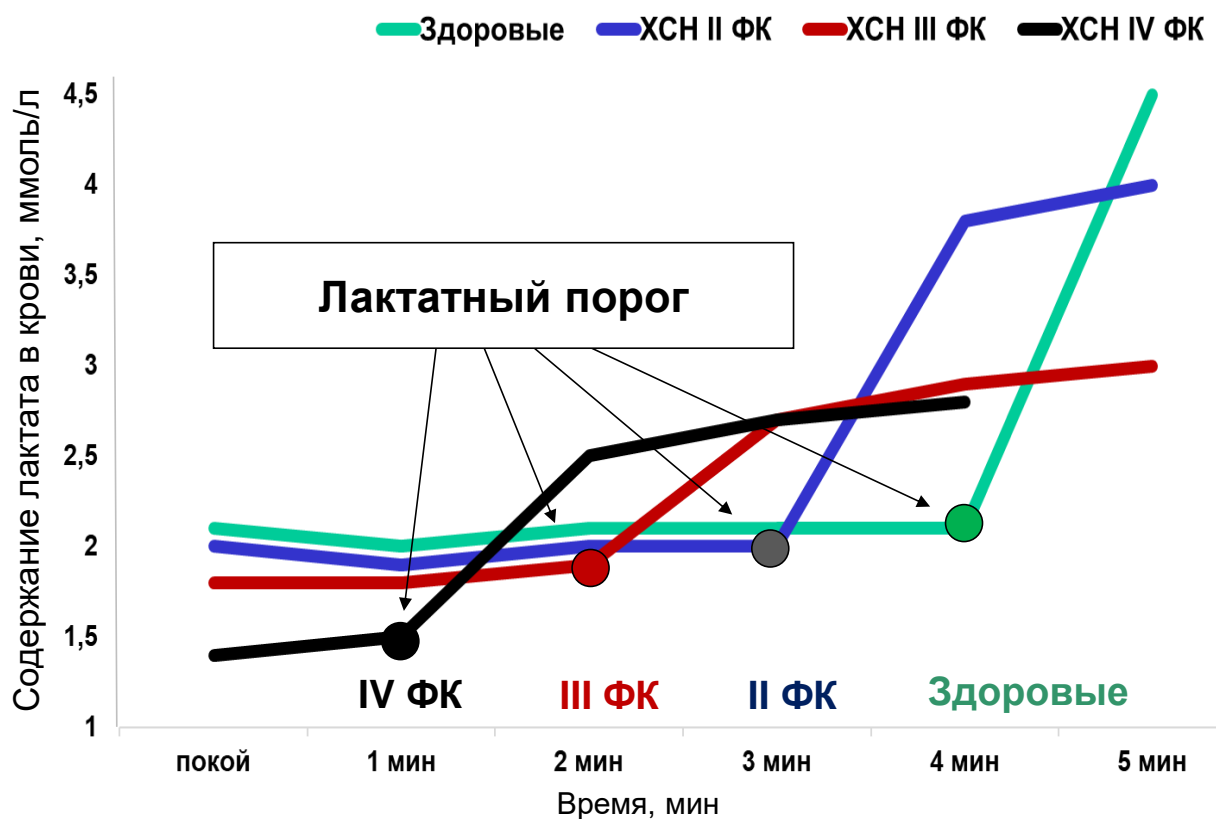


Рис. 4 - Динамика содержания лактата в венозной крови при физической нагрузке

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ось X - интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении VO_2 к его максимальным значениям. ось Y - содержание лактата в венозной крови в ммоль/л.

В состоянии покоя значение рН составило 7,38 [7,36;7,40]. В начале ФН рН крови значимо не менялось. Однако при ФН $\geq 45\%$ от VO_{2peak} выявили начало снижения рН; этот феномен регистрировался позже начала увеличения содержания лактата в крови (рис. 5, 6), что можно объяснить действием буферных систем организма, нейтрализующих избыток протонов водорода. Снижение рН свидетельствовало о развитии метаболического ацидоза.

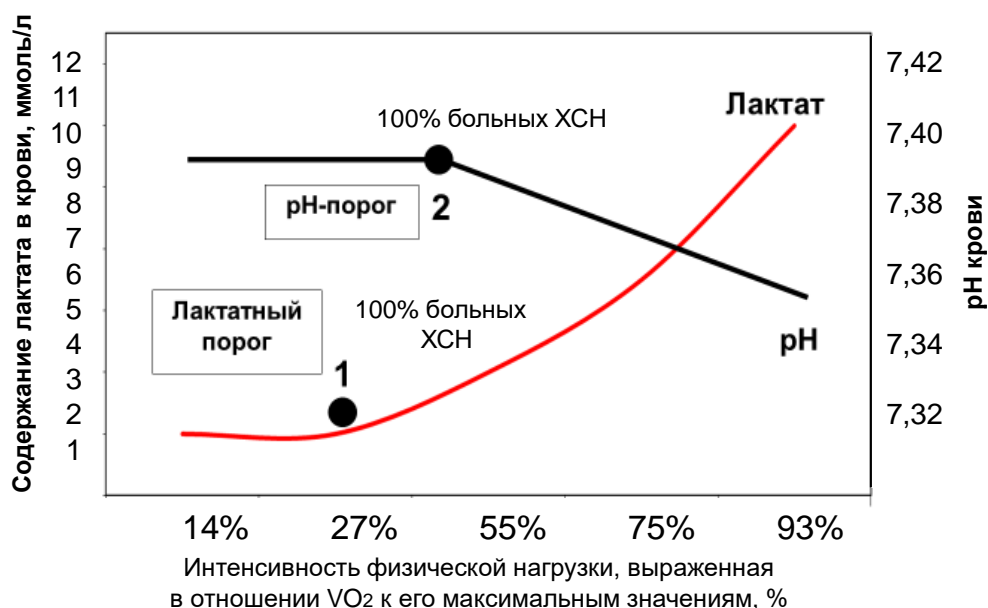


Рис. 5 - Типичная динамика содержания лактата и pH венозной крови при непрерывно возрастающей физической нагрузке

Примечание: Точка 1 соответствует началу резкого увеличения содержания лактата крови – лактатный порог, точка 2 соответствует началу снижения pH крови – pH-порог, ось X - интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении VO_2 к его максимальным значениям.

Увеличение мощности ФН сопровождалось активацией энергообразования в мышечном волокне, в т.ч. интенсифицировался анаэробный гликолиз в цитоплазме МВ. Это приводило к повышению производства молочной кислоты и закономерному накоплению ионов лактата в мышечной ткани и в крови. Увеличение уровня лактата сопровождалось увеличением дыхательного обменного отношения, объема выделения CO_2 , объема минутной вентиляции легких.

Наряду с ионом лактата в мышечной ткани и в крови в эквивалентных количествах накапливались протоны водорода, что приводило падению pH. Снижение pH было ассоциировано с повышением чувствительности периферических хеморецепторов к гипоксии и повышением активности периферического хеморефлекса, что сопровождалось приростом объема

минутной вентиляции легких, гипервентиляцией по CO_2 – на графике вентиляторного эквивалента по углекислоте регистрировалась точка респираторной компенсации (ТРК) (рис. 5, 6).

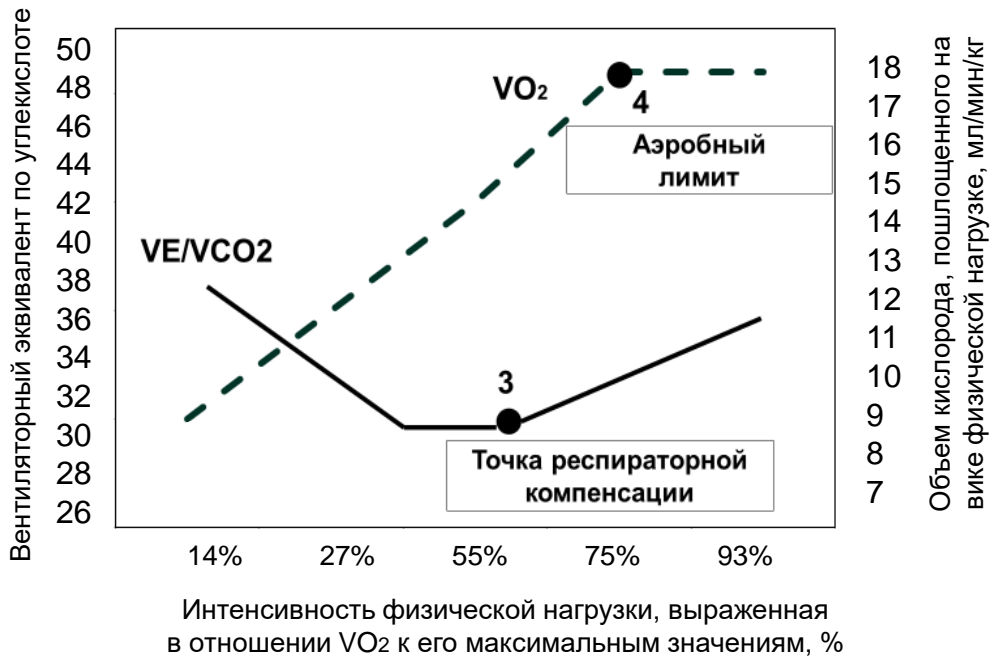


Рис. 6 - Типичная динамика объема поглощаемого кислорода (VO_2), вентиляторного эквивалента по CO_2 (VE/VCO_2) при непрерывно возрастающей физической нагрузке

Примечание: Точка 3 – соответствует началу повышения вентиляторного эквивалента по углекислоте (VE/VCO_2) - точка респираторной компенсации, точка 4 соответствует моменту физической нагрузки, когда аэробный метаболизм достиг своего лимита и дополнительное увеличение образования энергии аэробным путем далее невозможно – аэробный лимит, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, VO_2 - объем поглощенного кислорода, ось X - интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении VO_2 к его максимальным значениям.

VO_2 увеличивался линейно по мере возрастания мощности ФН до определенного момента. Далее, несмотря на повышение мощности ФН, VO_2

практически не увеличивался (рис. 6).

При интенсивности ФН $>90\%$ от VO_{2max} у здоровых добровольцев и у одного пациента с ХСН II ФК было зарегистрировано «плато» VO_2 : 1) свидетельство достижения предела возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем по доставке O_2 , и предела возможностей митохондрий работающих мышц по утилизации O_2 ; 2) свидетельство того, что увеличение образования энергии аэробным путем далее невозможно, прирост мощности ФН с этого момента обеспечивался дополнительной интенсификацией анаэробного метаболизма.

У больных ХСН II ФК объем поглощенного кислорода на уровне лактатного порога ($VO_{2ЛП}$) составил $10,0 \pm 1,4$ мл/мин/кг, на уровне рН-порога - $15,0 \pm 0,7$ мл/мин/кг, на уровне ТРК - $17,2 \pm 1,3$; у больных ХСН III ФК $VO_{2ЛП}$ составил $8,5 \pm 0,5$ мл/мин/кг, на уровне рН-порога - $11,3 \pm 0,8$ мл/мин/кг, на уровне ТРК - $12,2 \pm 0,9$; у больных ХСН IV ФК VO_2 на уровне ЛП составил $6,0 \pm 0,8$ мл/мин/кг, на уровне рН-порога - $9,3 \pm 1,2$ мл/мин/кг.

В группе больных ХСН II ФК только один пациент достиг аэробного лимита, 78% больных достигли ТРК, 100% - рН-порога и лактатного порога. Из 60 больных ХСН III ФК никто не достиг аэробного лимита, 41% исследуемых достигли ТРК, 100% - достигли рН-порога и лактатного порога. Возможность достижения ТРК зависит от тяжести ХСН: ни один пациент с ХСН IV ФК при выполнении КРТ не достиг ТРК, тест с ФН прекращался в связи с развитием у больных выраженной одышки, слабости, утомляемости, усталости в ногах 17-18/20 по шкале Борга, но 100% достигли рН-порога и лактатного порога. Таким образом, использование предложенного метода определения этапов компенсации энергетических затрат при ФН помогает стратифицировать больных по переносимости физической нагрузки.

При выполнении КРТ все больные ХСН достигли рН-порога и лактатного порога.

В ходе корреляционного анализа была выявлена значимая обратная связь: 1) между ФК ХСН и $VO_{2ЛП}$, $VO_{2рН}$, и $VO_{2ТРК}$, в особенности – на уровне ЛП, $r_{ЛП} = -0.7$, $p = 0.008$; $r_{рН} = -0.5$, $p = 0.019$; $r_{ТРК} = -0.5$, $p = 0.037$, соответственно (рис. 7, 8); 2) между давностью ХСН и объемом кислорода, поглощенного на уровне ЛП и рН-П, $r_{ЛП} = -0.72$, $p = 0.001$ (рис. 9); $r_{рН} = -0.5$, $p = 0.026$.

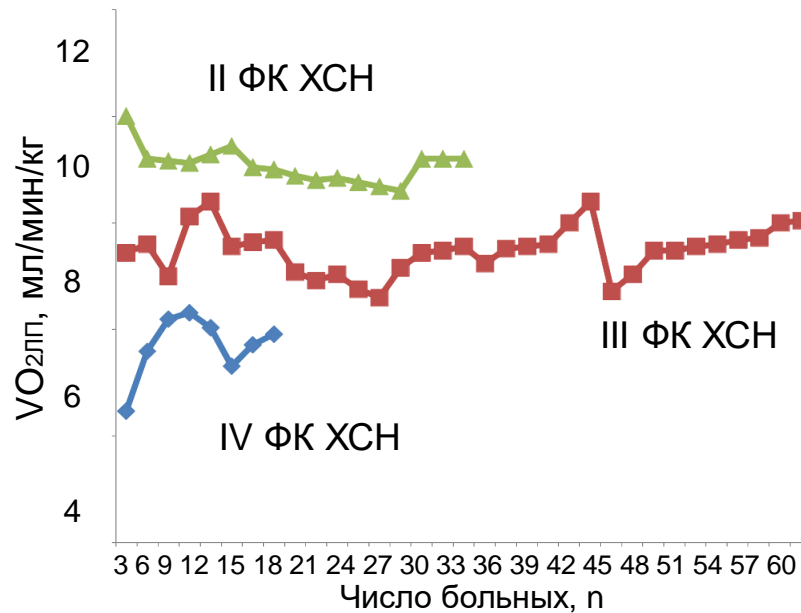


Рис. 7 – Ассоциация степени нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке (лактатного порога) с выраженностью клинических проявлений хронической сердечной недостаточности

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, $VO_{2ЛП}$ - объем кислорода, поглощенного при достижении лактатного порога.

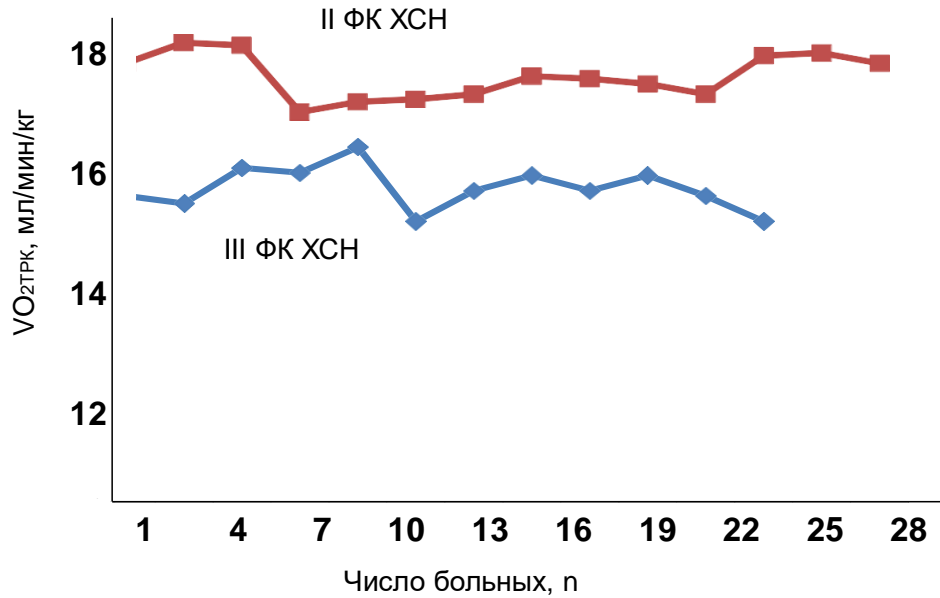


Рис. 8 - Ассоциация степени нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке (точки респираторной компенсации) с выраженностью клинических проявлений сердечной недостаточности

Примечание: ТРК – точка респираторной компенсации, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, VO_{ТРК} - объем кислорода, поглощаемого при достижении точки респираторной компенсации.

Была выявлена прямая ассоциация между объемом кислорода, поглощенного на уровне лактатного порога и показателем VO_{2peak}, $r=0,65$, $p=0,001$ (рис. 10).

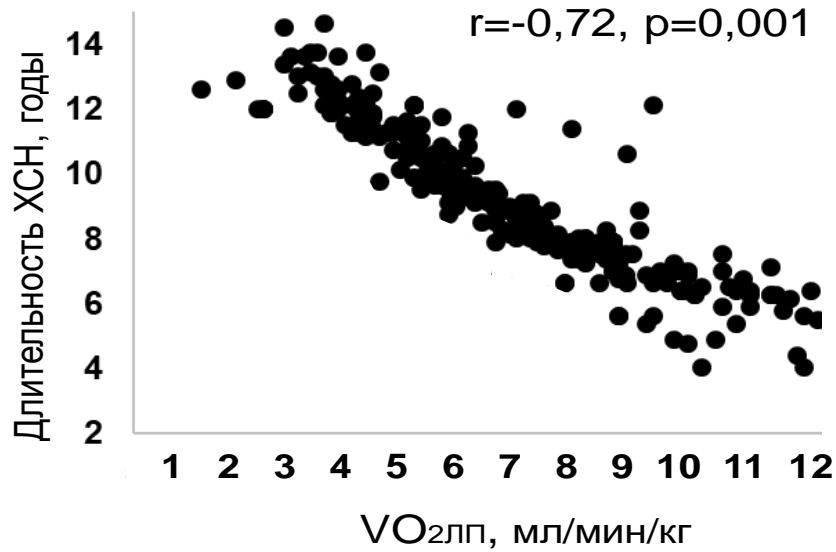


Рис. 9 - Ассоциация степени нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке (лактатного порога) с длительностью сердечной недостаточности

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, $VO_{2лп}$ - объем кислорода, поглощаемого на уровне лактатного порога, VO_{2peak} - объем кислорода, поглощаемого на пике физической нагрузки.

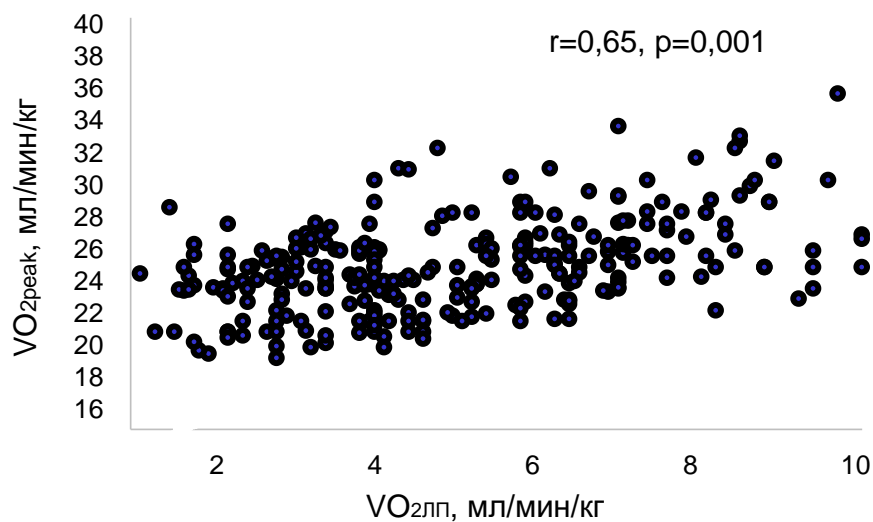


Рис. 10 - Ассоциация степени нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке (лактатного порога) с объемом кислорода, поглощенного на пике нагрузки

Примечание: ΔV_E – изменение активности эргорефлекса в ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией, V_E – объем минутной вентиляции, $VO_{2лп}$ - объем кислорода, поглощаемого на уровне лактатного порога.

Таким образом, в настоящем исследовании у больных ХСН, как и у ЗД, выделено 4 этапа истощения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации организма к ФН:

- 1) первый этап - увеличение содержания лактата крови - лактатный порог;
- 2) второй - снижение рН венозной крови - рН-порог порог;
- 3) третий - усиление вентиляции по углекислоте - точка респираторной компенсации;
- 4) четвертый – максимум аэробного метаболизма - аэробный лимит.

Показана ассоциация степени нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке и:

- 1) выраженности клинических проявлений хронической сердечной недостаточности;
- 2) толерантности к физической нагрузке;
- 3) длительности ХСН.

Выявлена диагностическая значимость оценки лактатного порога в отношении определения выраженности ХСН. Достижение лактатного порога в 100% случаев всеми больными сердечной недостаточностью обуславливают выбор интенсивности тренировочных нагрузок на уровне лактатного порога в качестве физиологически оправданного для пациентов с ХСН.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЭРГОРЕФЛЕКСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ II-IV ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Второй фрагмент настоящей работы выполнен с целью оценки активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса, анализа ассоциации гиперактивности эргорефлекса со степенью нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке и с выраженностью клинических проявлений сердечной недостаточности

4.1. Характеристика исследованных больных клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью

Обследовано 115 больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса, возраст - 51 [28;63] лет, ИМТ – 23[20;26] кг/м², ФВлж – 36 [21;39] %. Причины развития хронической сердечной недостаточности: ишемическая болезнь сердца с артериальной гипертензией в анамнезе, дилатационная кардиомиопатия.

Исходные характеристики больных представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Исходные характеристики пациентов (фрагмент 2)

Показатель	Выраженность ХСН		
	Больные ХСН II ФК	Больные ХСН III ФК	Больные ХСН IV ФК
Число исследуемых, n, %	37 (29)	60 (57)	18 (14)
Мужчины, n (%)	37 (100)	47 (82)	14 (75)
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	50 [26;63]	49 [25;64]	52 [27;66]
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	23 [20;26]	25 [19;28]	24 [21;28]
ФВлж, %, Me [LQ; UQ]	36 [21;39]	32 [19;39]	30 [18;39]
ИБС, n (%)	25 (70)	30 (53)	11 (58)
ДКМП, n (%)	12 (30)	28 (47)	7 (42)
ФП, n (%)	4 (13)	6 (11)	2 (11)
АГ в анамнезе, n (%)	18 (47)	30 (53)	10 (54)
иАПФ/АРА, n (%)	37 (100)	58 (100)	18 (100)
β-адреноблокаторы, n (%)	37 (100)	58 (100)	18 (100)
АМКР, n (%)	33 (90)	51 (93)	16 (91)
Диуретики, n (%)	37 (100)	58 (100)	18 (100)
СРТ, n (%)	7 (23%)	11 (20%)	3 (15%)
АКШ, n (%)	12 (34%)	12 (23%)	6 (30%)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АКШ - аортокоронарное шунтирование, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ДКМП -дилатационная кардиомиопатия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВлж – фракция выброса

левого желудочка, ФК – функциональный класс, ФП - фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль.

1.2. Результаты исследования активности эргорефлекса у больных сердечной недостаточностью различной степени выраженности

Результаты исследования активности эргорефлекса у больных сердечной недостаточностью различной степени выраженности представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Результаты исследования активности эргорефлекса у больных сердечной недостаточностью различной степени выраженности

Показатель \ ФК ХСН	Больные ХСН II ФК	Больные ХСН III ФК	Больные ХСН IV ФК
(Δ ДАД1 - Δ ДАД2), мм. рт. ст, Me [LQ; UQ]	12.5 [8;26]	18* [12;36]	27.0# [15;34]
(Δ V _E 1 - Δ V _E 2), л/мин, Me [LQ; UQ]	4.1 [3,1;8]	9.3* [6,4;15]	11.7# [8.1;19]
(Δ V̇CO ₂ 1 - Δ V̇CO ₂ 2), мл/мин/кг, Me [LQ; UQ]	101.5 [68;250]	164.5* [115;303]	190.0# [171;389]

Примечание: ДАД - диастолическое артериальное давление, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль, V_E - объем минутной вентиляции легких, V̇CO₂ – объем выделенного углекислого газа; *- достоверность различий между показателями II ФК и III ФК – p <0,05; #-

достоверность различий между показателями III ФК и IV ФК – $p < 0,05$.

Результаты кардиореспираторного тестирования исследуемых представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Показатели нагрузочного тестирования у здоровых добровольцев и больных сердечной недостаточностью на пике физической нагрузки

Показатель	Группа	Больные ХСН		
		II ФК	III ФК	IV ФК
VO_{2peak} , мл/мин/кг, Ме [LQ; UQ]		18 [13;27]	14,5* [10,5;18]	10,2*# [6,4;12]
V_E/VCO_2 , Ме [LQ; UQ]		43*# [32;69]	58* [47;76]	78 [57;90]
Пиковая мощность нагрузки, Вт, Ме [LQ; UQ]		70 [65;130]	55* [35;64]	40*# [30;60]
V_E , л/мин, Ме [LQ; UQ]		57 [43;95]	42* [35;64]	32* [21;57]

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, LQ – нижний квартиль, Ме – медиана, UQ – верхний квартиль, V_E - объем минутной вентиляции, VO_2 - объем поглощенного кислорода на 1 кг массы тела, V_E/VCO_2 - вентиляторный эквивалент по углекислому газу; * - достоверность различий показателей у больных ХСН II ФК и III ФК; III ФК и IV ФК, $p < 0,01$; # - достоверность различий показателей больных ХСН II ФК и IV ФК, $p < 0,01$.

Содержание лейкоцитов в крови у больных ХСН составило 7,74 [5,9;9,71] $10^9/л$, моноцитов - 0,78 [0,66;0,95] $10^9/л$.

Большая активность ЭРф выявлена у пациентов с большей выраженностью сердечной недостаточности (ФК ХСН: $r=0,57$, $p=0,005$), более низкой толерантностью к физической нагрузке (VO_{2peak} : $r=-0,67$, $p=0,01$) и с более высоким содержанием моноцитов крови ($r=0,63$, $p=0,01$) (рис. 11-

13). Связи активности ЭРф с этиологией ХСН, полом, возрастом, ИМТ не установлено.

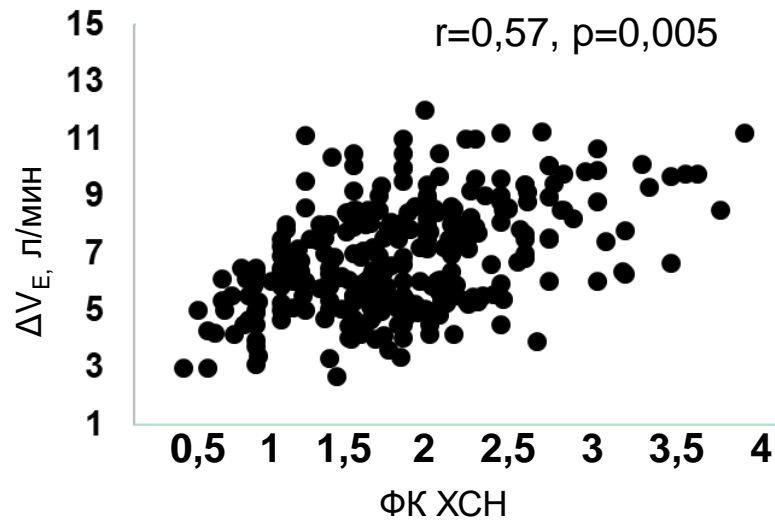


Рис. 11 - Ассоциация гиперактивности эргорефлекса и увеличения выраженности клинических проявлений хронической сердечной недостаточности

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ΔV_E – изменение активности эргорефлекса в ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией.

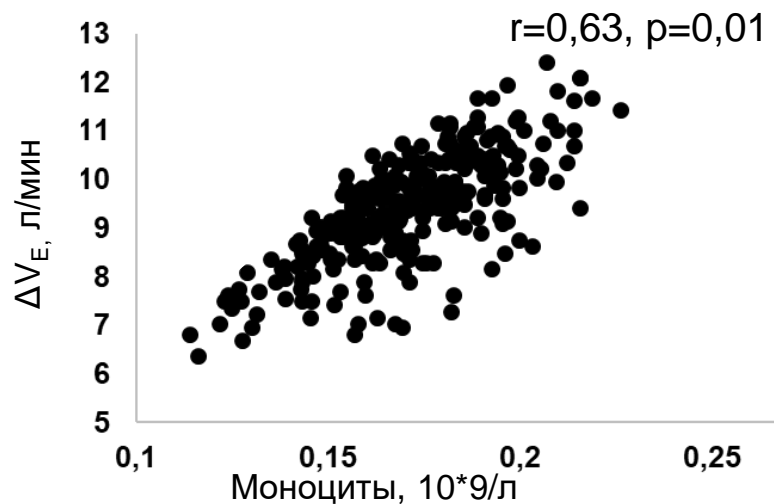


Рис. 12 – Ассоциация гиперактивности эргорефлекса и повышения содержания моноцитов в крови

Примечание: ΔV_E – изменение активности эргорефлекса в ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией.

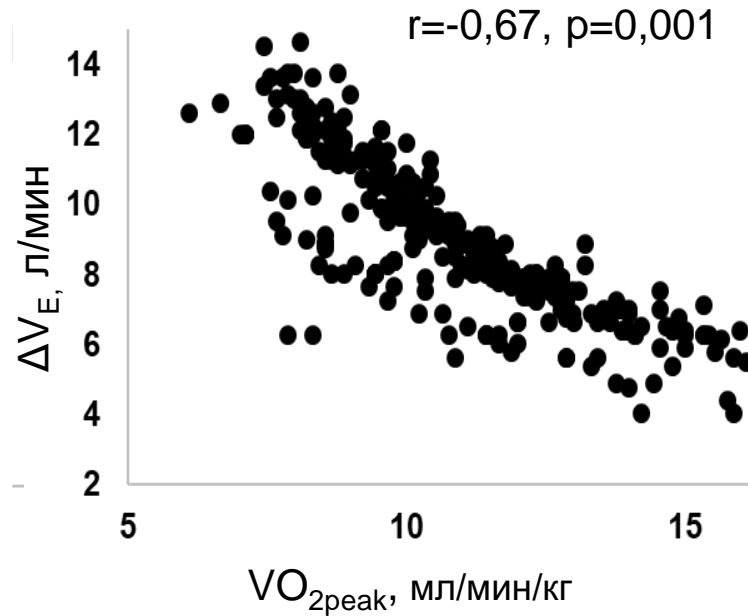


Рис. 13 - Ассоциация гиперактивности эргорефлекса и снижения толерантности к физической нагрузке

Примечание: ΔV_E – изменение активности эргорефлекса в ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией, VO_{2peak} – объем кислорода, поглощаемого на пике физической нагрузки.

Тесные связи выявлены между активностью ЭРф и выраженностью клинических проявлений хронической сердечной недостаточности: чем выше активность ЭРф, тем выше ФК ХСН (рис. 14-16).

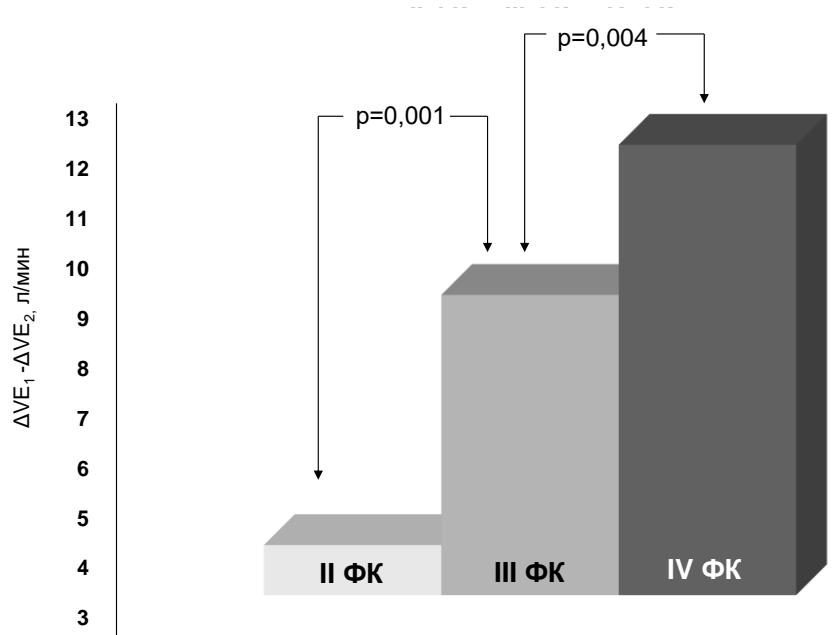


Рис. 14 – Связь активности эргорефлекса по изменению вентиляторного ответа в ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией с функциональным классом хронической сердечной недостаточности

Примечание: ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности, V_E - объем минутной вентиляции.

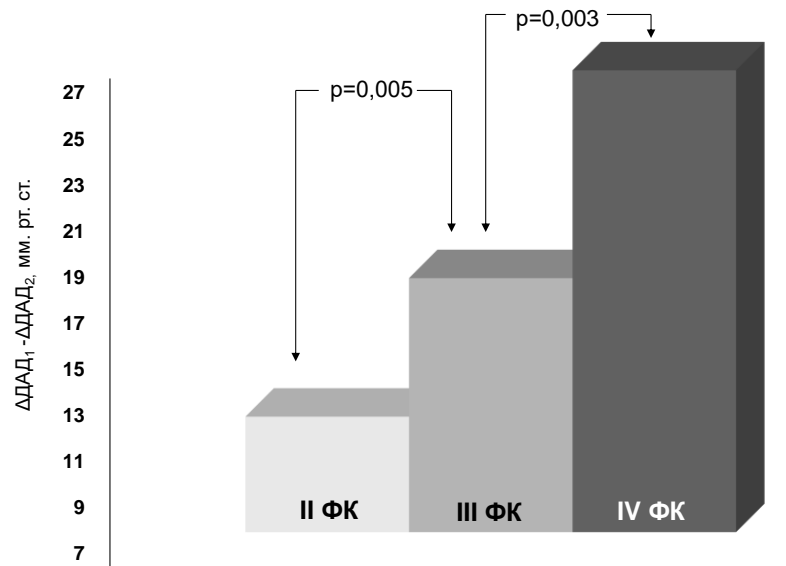


Рис. 15 – Связь активности эргорефлекса по реакции диастолического артериального давления в ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией с функциональным классом сердечной недостаточности

Примечание: ДАД - диастолическое артериальное давление, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

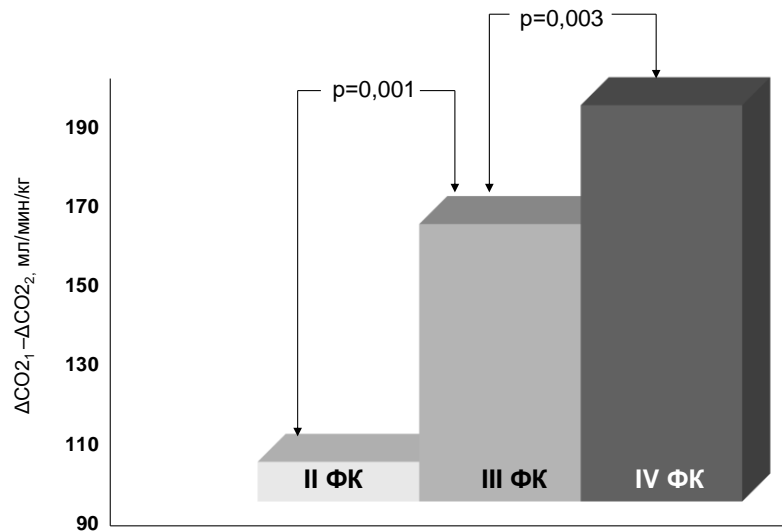


Рис. 16 – Связь активности эргорефлекса по изменению объема выделенной углекислоты в ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией с функциональным классом хронической сердечной недостаточности

Примечание: ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности, VCO₂ – объем выделенной углекислоты.

Таким образом, установлена связь активности эргорефлекса со степенью нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к ФН - объемом кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки, и выраженностью клинических проявлений сердечной недостаточности, что обуславливает выбор активности эргорефлекса в качестве дополнительного диагностического маркера выраженности сердечной недостаточности и потенциальной терапевтической мишени при хронической сердечной недостаточности.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АЭРОБНЫХ ТРЕНИРОВОК РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Третий фрагмент настоящей работы выполнен с целью сравнительного анализа безопасности и эффективности персонализированных аэробных тренировок различной интенсивности в отношении динамики выраженности клинических проявлений хронической сердечной недостаточности, адаптивных возможностей респираторной системы, толерантности к физической нагрузке, активности системного воспаления, структурно-функциональных показателей миокарда, активности эргорефлекса, структурно-функциональных характеристик поперечнополосатой мышечной ткани.

5.1. Характеристика исследованных больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса

Обследовано 297 больных ХСН III ФК, возраст - 55 [37;63] лет, ИМТ – 22 [21;26] кг/м², ФВлж – 33 [19; 39] %.

Терапия больных в исследуемых группах существенно не различалась (табл. 9). Исходные характеристики исследуемых больных представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Исходные характеристики больных (фрагмент 3)

Показатель \ Группа	ОГ	ГС	p
Число больных, n	237	60	
Мужчины, n (%)	176 (75)	36 (60)	=0,03
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	55.00 [47; 60]	54.50 [43;60]	=0,99
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	25.00 [21; 27]	24.80 [21; 26]	=0,56
ФВлж, %, Me [LQ; UQ]	25.00 [20;30.5]	26.00 [18;30]	=0,071
NT-proBNP, пг/мл, Me [LQ; UQ]	2835.00 [1235;4634]	2428.00 [1039; 4485]	=0,051
ИБС+АГ, n (%)	158 (67)	35 (58)	=0,312
ДКМП, n (%)	79 (33)	25 (42)	=0,12
АГ в анамнезе, n (%)	130 (55)	30 (50)	=0,307
ФП, n (%)	29 (12)	6 (10)	=0,04
иАПФ/АРА, n (%)	237 (100)	60 (100)	=0,25
β-адреноблокаторы, n (%)	237 (100)	60 (100)	=0,19
АМКР, n (%)	212 (90)	54 (91)	=0,61
Диуретики, n (%)	237 (100)	60 (100)	=0,37
СРТ, n (%)	52 (22)	9 (15)	=0,014
АКШ, n (%)	73 (30)	19 (28)	=0,10

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АКШ - аортокоронарное шунтирование, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ГС – группа сравнения, ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-

превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОГ – основная группа, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ФП - фибрилляция предсердий, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль.

Из исследования выбыли 23 человека: 13 больных (5%) – из ОГ, 10 (17%) – из ГС ($p=0,02$) (рис. 17). Причины исключения из исследования (рис. 17):

1. 10 больных - нежелание продолжать тренировки;
2. 5 – трансплантация сердца;
3. 6 – госпитализация по причинам, не связанным с ХСН;
4. – госпитализация, связанная с декомпенсацией ХСН на фоне ОРВИ.

По причине отсутствия приверженности к рекомендациям 10 человек вышли из исследования: в ОГ - 3 человека, в ГС – 7. Таким образом, завершили исследование в ОГ – 224 (95%), в ГС – 50 (83%) пациентов ($p < 0,01$) (рис. 17).



Рис. 17 – Дизайн проспективного исследования безопасности и эффективности персонализированных аэробных тренировок различной интенсивности в отношении активации биологических резервов адаптации к физической нагрузке

Увеличение скорости ходьбы на уровне ЛП после 3 месяца ФТ зарегистрировано у 94% (210 человек) ОГ, увеличение скорости ходьбы в ГС после 3 месяца ФТ зарегистрировано у 70% больных ГС (35 человек) ($p=0,03$).

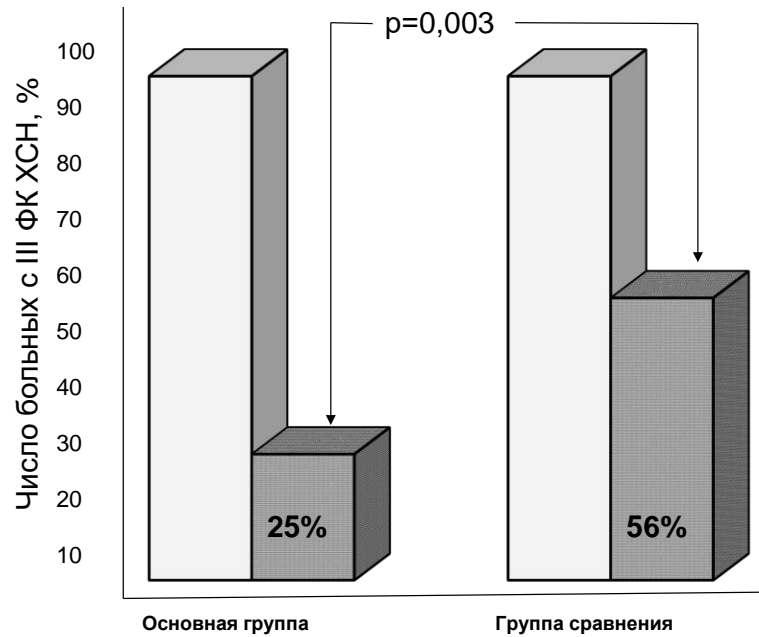


Рис. 18 – Динамика выраженности клинических проявлений хронической сердечной недостаточности на фоне аэробных физических тренировок различной интенсивности

Примечание: ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; p_2 – достоверность различий показателей между группами после курса физических тренировок.

После курса персонализированных аэробных физических нагрузок выраженность ХСН уменьшилась до II ФК у 75% пациентов ОГ, у 44% больных – в ГС ($p=0,003$) (рис. 18).

5.2. Динамика толерантности к физической нагрузке на фоне аэробных тренировок различной интенсивности

Основные показатели этапов включения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке: $VO_{2\text{ЛП}}$, $VO_{2\text{peak}}$, показатели вентиляции, в ОГ были изменены в большей степени, чем в ГС (таб. 9, рис. 19-24): $VO_{2\text{ЛП}}$ повысилось на 24% и 15% в ОГ и ГС ($p=0,01$),

соответственно; VO_{2peak} - на 45% и 17%, соответственно ($p=0,005$).

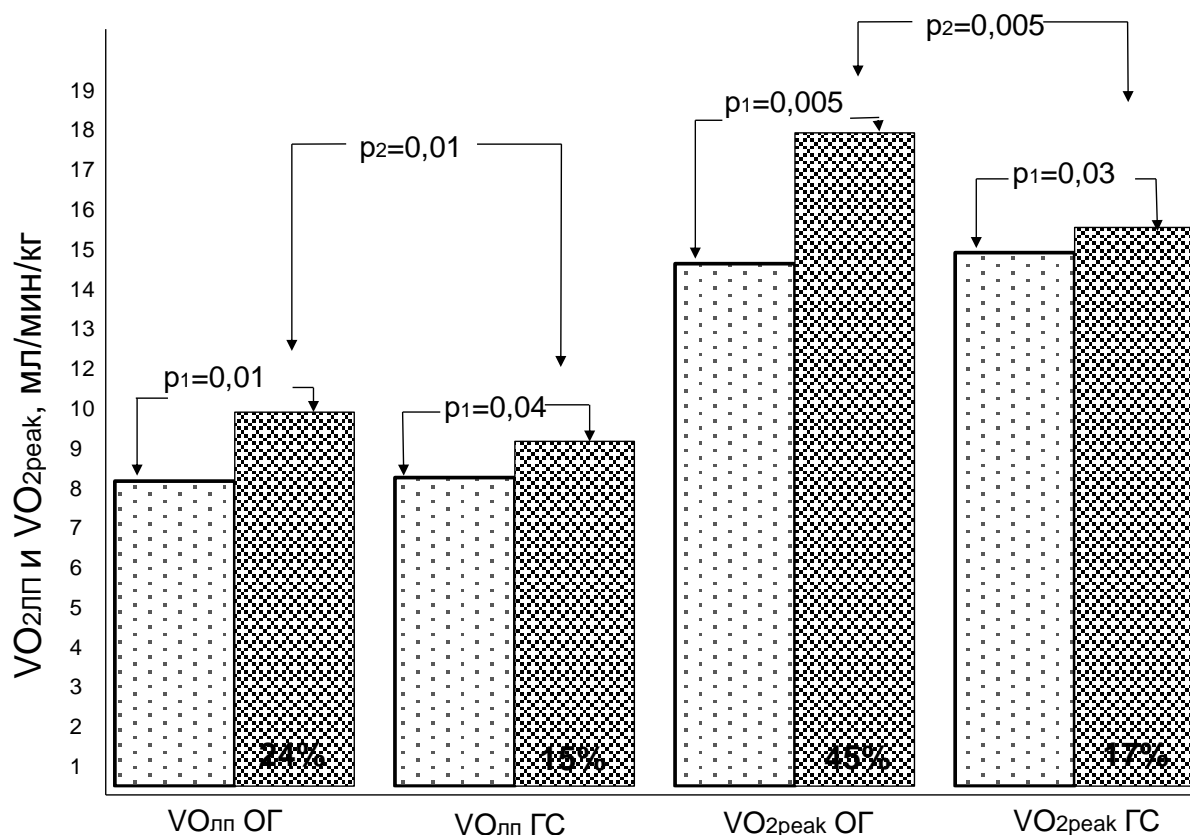


Рис. 19 – Динамика толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса на фоне аэробных физических тренировок различной интенсивности

Примечание: ГС – группа сравнения, ОГ – основная группа, VO_{2LTP} – объем кислорода, поглощаемого при достижении лактатного порога, VO_{2peak} – объем кислорода, поглощаемого на пике физической нагрузки; p_1 – достоверность различий показателей внутри основной группы или группы сравнения исходно, p_2 – достоверность различий показателей между группами после курса физических тренировок.

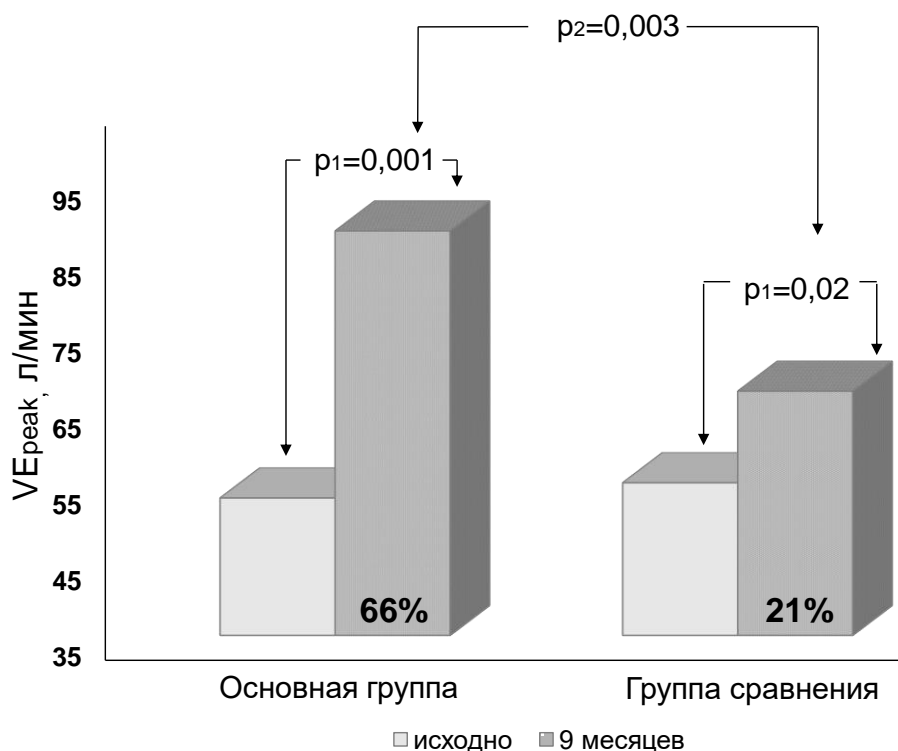


Рис. 20 – Динамика минутной вентиляции на пике физической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса на фоне аэробных физических тренировок различной интенсивности

Примечание: VE_{peak} – объем минутной вентиляции легких на пике физической нагрузки; p_1 – достоверность различий показателей внутри основной группы или группы сравнения исходно, p_2 – достоверность различий показателей между группами после курса физических тренировок.

В ОГ выявили более выраженное увеличение объема минутной вентиляции легких на пике физической нагрузки через 9 месяцев аэробных тренировок, чем в ГС: на 66% ($p=0,001$) и 21% ($p=0,02$) (рис. 20).

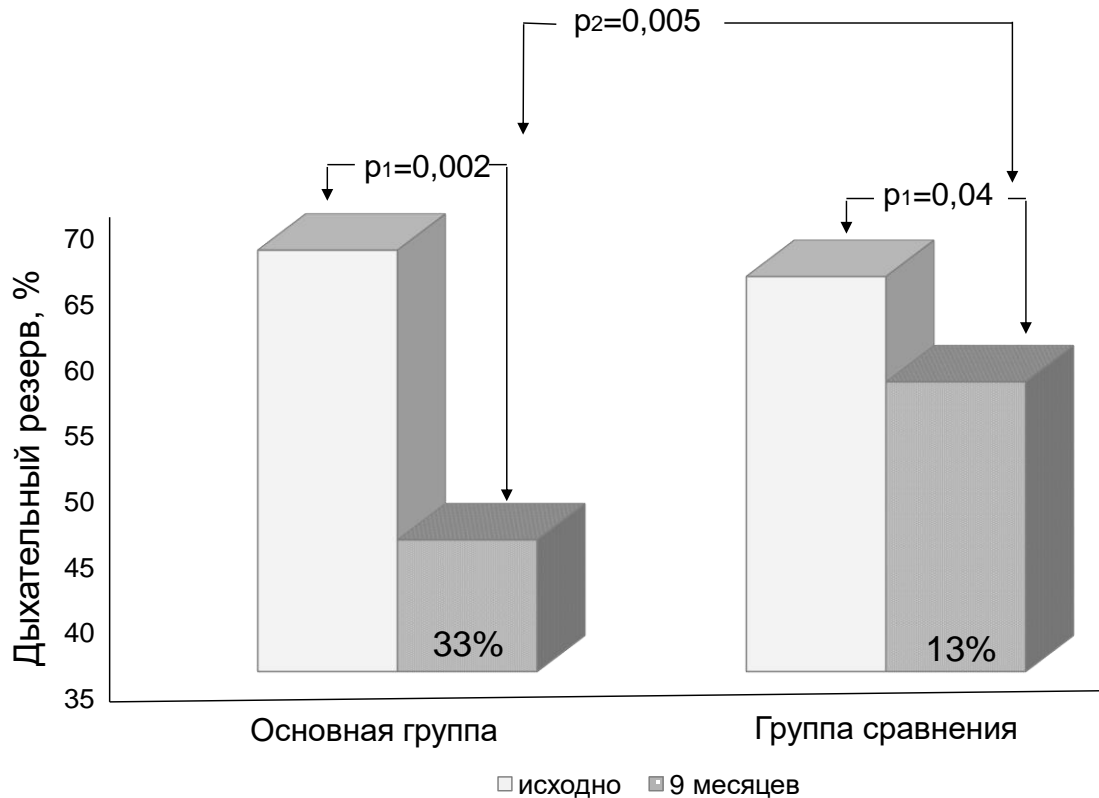


Рис. 21 – Динамика дыхательного резерва у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса на фоне аэробных физических тренировок различной интенсивности

Примечание: $VO_{2ЛП}$ – объем кислорода, поглощаемого при достижении лактатного порога; p_1 – достоверность различий показателей внутри основной группы или группы сравнения исходно, p_2 – достоверность различий показателей между группами после курса физических тренировок.

Соответственно, в обеих исследуемых группах наблюдалось уменьшение дыхательного резерва на фоне физической реабилитации. В ОГ дыхательный резерв на пике физической нагрузки при выполнении кардиореспираторного теста снизился на 33% ($p=0,002$), а в ГС на 13% ($p=0,04$) (рис. 21).

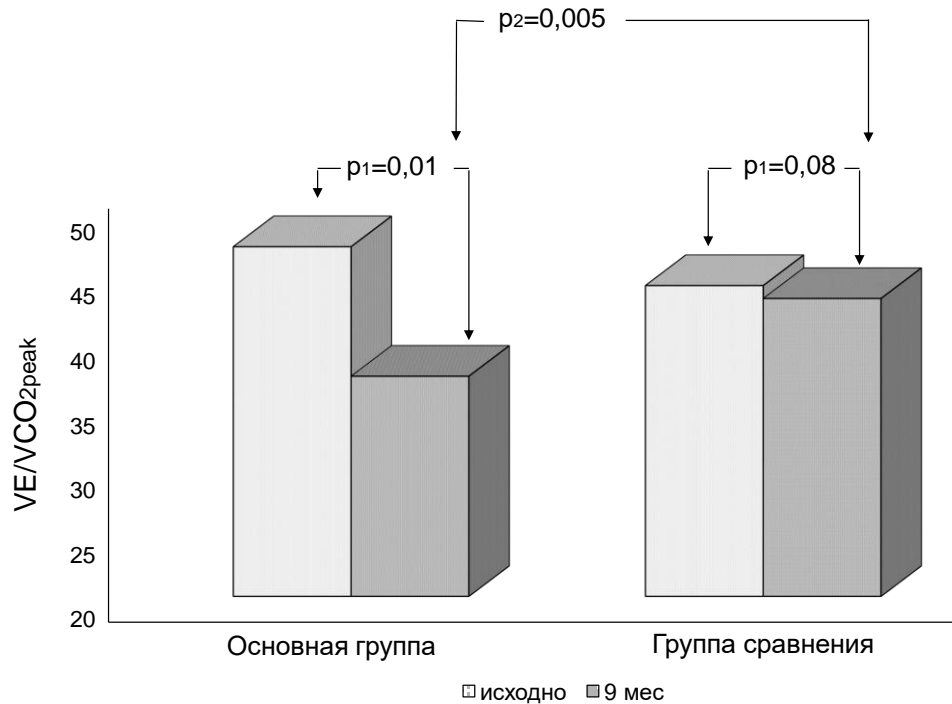


Рис. 22 - Динамика вентиляторного эквивалента по углекислоте у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса на фоне аэробных физических тренировок различной интенсивности

Примечание: VE/VCO_{2peak} – вентиляторный эквивалент по углекислоте на пике физической нагрузки; p_1 – достоверность различий показателей внутри основной группы или группы сравнения исходно, p_2 – достоверность различий показателей между группами после курса физических тренировок.

В ОГ на фоне физической реабилитации, интенсивность которой была рассчитана на основании оценки лактатного порога и составила 25-30 % от VO_{2peak} , отмечено более выраженное снижение вентиляторных эквивалентов по углекислому газу на пике физической нагрузки, чем в ГС, пациенты которой выполняли тренировочную ходьбу на уровне 60 % от VO_{2peak} , на 22% ($p=0,01$) и 3% ($p=0,08$) в ОГ и ГС, соответственно (рис. 22).

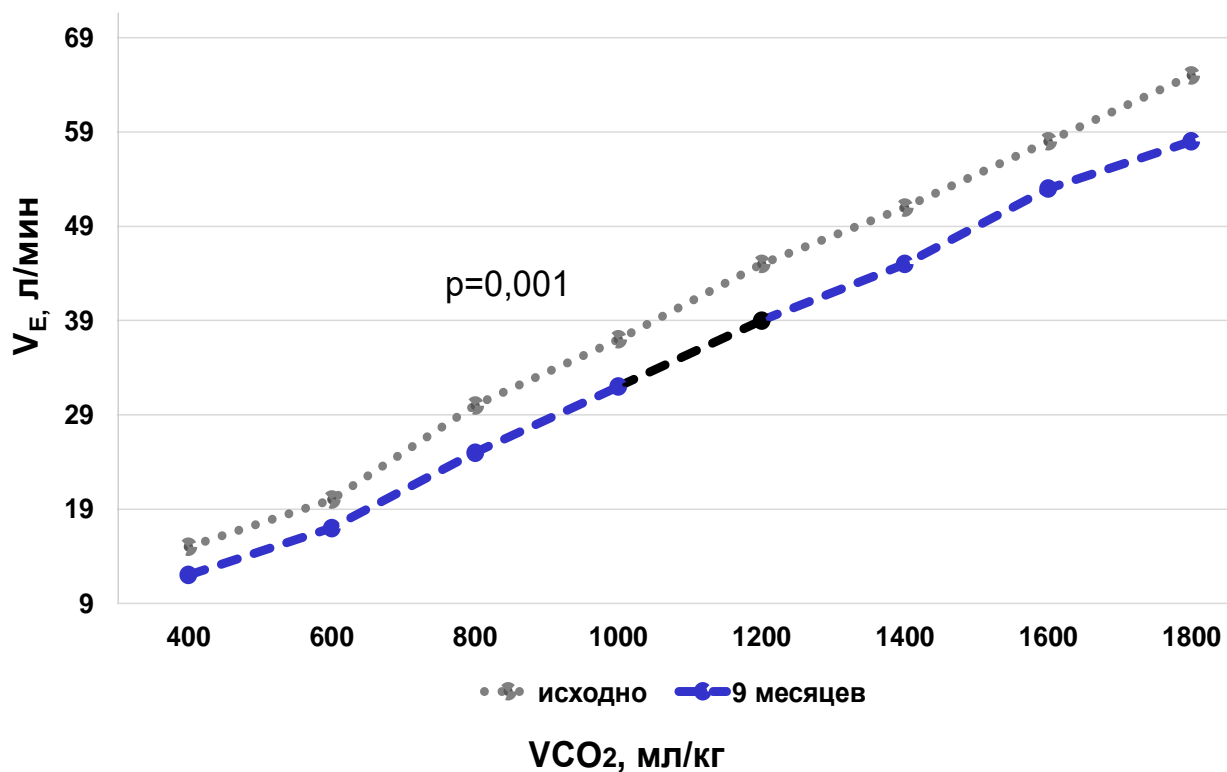


Рис. 23 – Динамика отношения вентиляции к объему выделенной углекислоты у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса на фоне аэробных физических тренировок, интенсивность которых рассчитывали на основании оценки лактатного порога

Примечание: VE – объем минутной вентиляции легких, VCO₂ – объем выделенной углекислоты; p – достоверность различий показателей внутри основной группы исходно и после курса физических тренировок.

В ОГ показано снижение отношения минутной вентиляции легких к объему выделенной углекислоты в течение всего периода выполнения кардиореспираторного теста исходно и после курса физической реабилитации (рис. 23). В ГС такой динамики не зарегистрировано (рис. 24).

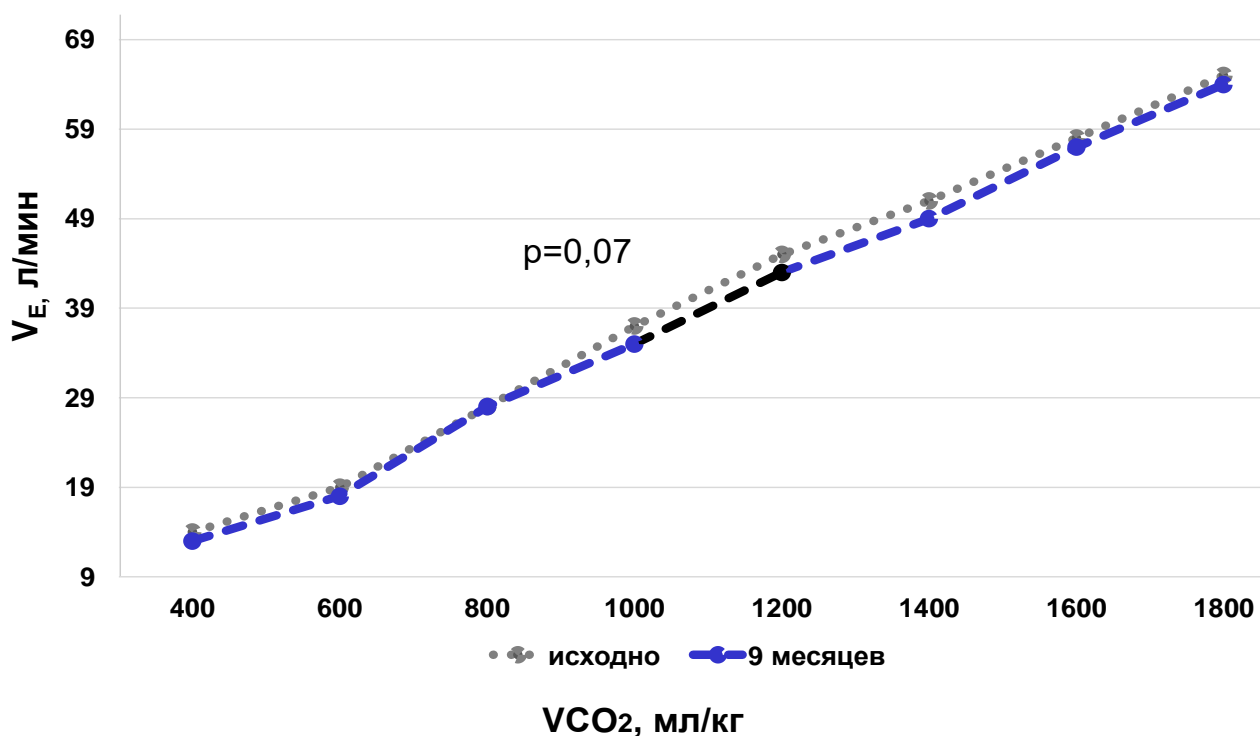


Рис. 24 – Динамика отношения вентиляции к объему выделенной углекислоты у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса на фоне аэробных физических тренировок, интенсивность которых рассчитывали на основании $60\% VO_{2peak}$

Примечание: V_E – объем минутной вентиляции легких, VCO_2 – объем выделенной углекислоты; p – достоверность различий показателей внутри группы сравнения исходно и после курса физических тренировок.

Таким образом, аэробные ФТ с интенсивностью 25-30 % от VO_{2peak} , рассчитанные с помощью определения ЛП, в большей степени способствовали повышению ТФН и активации вентиляторного ответа на физическое усилие, чем тренировки, рассчитанные на основании $60\% VO_{2peak}$. Большое повышение переносимости ФН в ОГ нашло отражение в более выраженном снижении клинических проявлений сердечной недостаточности – снижении ФК ХСН у больных основной группы.

5.3. Динамика активности эргорефлекса на фоне аэробных тренировок различной интенсивности

Исходно по результатам корреляционного анализа выявили значимые прямые связи между: активностью ЭРф (по ΔV_E) и VO_{2peak} ($r=-0,67$, $p=0,001$), ЭРф (по ΔV_E) и $VO_{2лп}$, ($r=-0,72$, $p=0,001$), ЭРф (по ΔV_E) и абсолютным количеством моноцитов периферической крови ($r=0,42$, $p=0,02$). Выявлены слабые статистически значимые связи активности ЭРф с возрастом и наличием ФП, $r=0,21$, $p=0,03$ и $r=0,34$, $p=0,01$, соответственно. Связи выраженности ЭРф и этиологии ХСН ($r=0,2$, $p=0,05$), пола ($r=0,18$, $p=0,06$), ФВлж ($r=0,22$, $p=0,05$) не зарегистрировали.

После проведения тренировок у больных ОГ показано более выраженное, по сравнению с больными ГС, снижение активности ЭРф (рис. 25, 26, табл. 10), в ОГ: по уровню ДАД - на 40%, по V_E - на 53%, по VCO_2 - на 38%, а в ГС - на 21%, 23% и 15%, соответственно ($p_{V_E} = 0,001$, $p_{ДАД} = 0,002$, $p_{VCO_2} = 0,04$) (табл. 10).

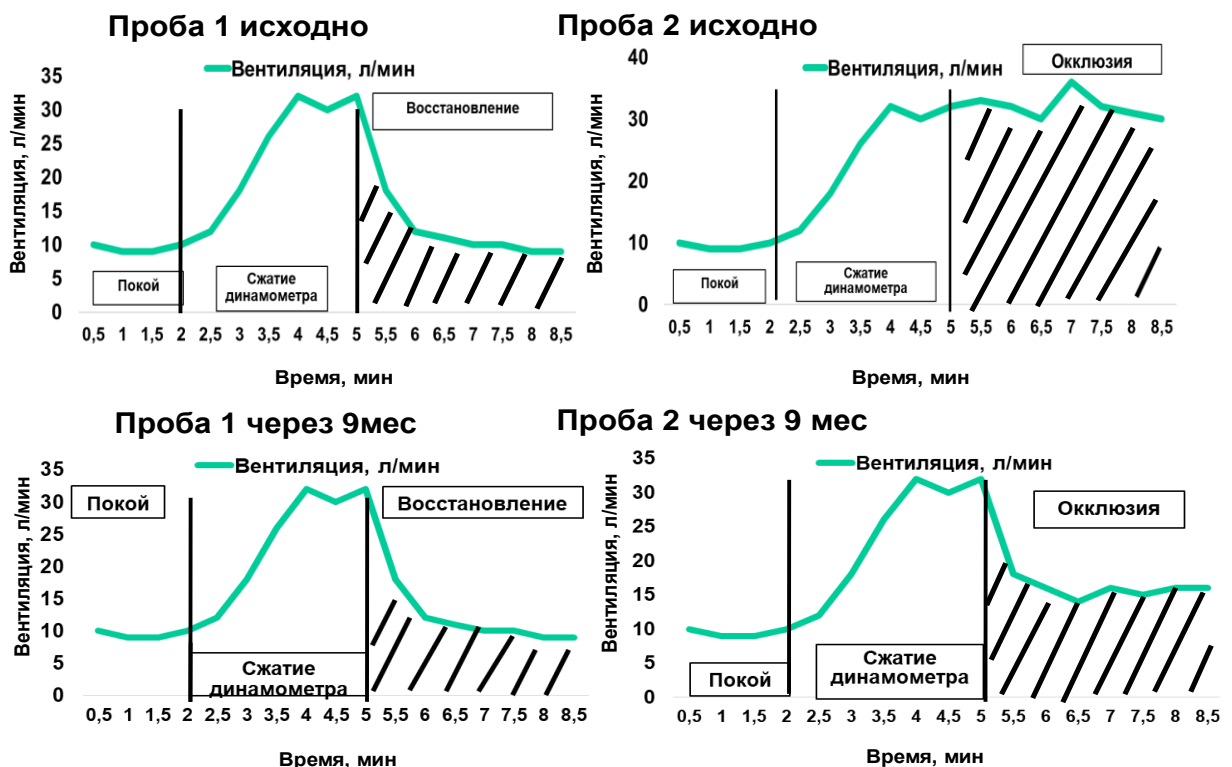


Рис. 25 - Исследование активности эргорефлекса в ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией на примере регистрации динамики минутной вентиляции легких у больного хронической сердечной недостаточностью III функционального класса до и после курса тренировок

Примечание: Восстановление – проба без регионарной циркуляторной окклюзии, Окклюзия – проба с регионарной циркуляторной окклюзией.

После завершения периода ФТ, когда у части пациентов ФК ХСН снизился до II (NYHA), была выявлена прямая ассоциация величины ЭРф (по ΔV_E) с большей выраженностью ХСН ($r=-0,57$, $p=0,01$) и связи между снижением активности ЭРф (по ΔV_E), повышением показателей $VO_{2\text{ЛП}}$ ($r=-0,55$, $p=0,001$), $VO_{2\text{peak}}$ ($r=0,49$, $p=0,001$), снижением содержания моноцитов ($r=0,63$, $p=0,01$) (табл. 9).

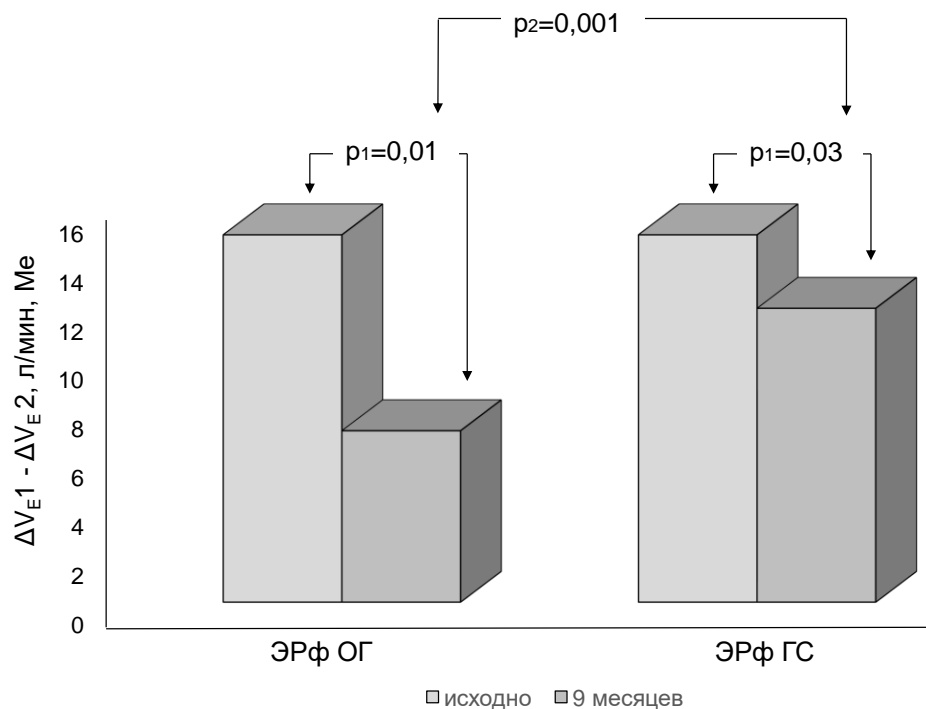


Рис. 26 - Динамика активности эргорефлекса на фоне аэробных тренировок различной интенсивности

Примечание: ГС – группа сравнения, ОГ – основная группа, ЭРф – эргорефлекс, $\Delta V_{E1} - \Delta V_{E2}$ - изменение объема минутной вентиляции легких в

ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией исходной и после курса физических тренировок; p_1 – достоверность различий показателей внутри основной группы или группы сравнения исходно, p_2 – достоверность различий показателей между группами после курса физических тренировок.

5.4. Динамика активности некоторых маркеров системного воспаления на фоне аэробных тренировок различной интенсивности

В основной группе в большей степени уменьшилась активность некоторых маркеров системного воспаления, чем в ГС (табл. 10).

Обобщенные данные по динамике выраженности ХСН, ТФН, активности ЭРф и системного воспаления представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Динамика выраженности хронической сердечной недостаточности, толерантности к физической нагрузке и активности системного воспаления на фоне физических тренировок различной интенсивности

Показатель \ Группа	ОГ		ГС		p	
	исходно	9мес	исходно	9мес	р _{ОГ-ГС} исходно	р _{ОГ-ГС} 9мес
Толерантность к физической нагрузке						
VO ₂ лп, Ме [LQ; UQ]	8,4 [6,5;9,9]	10,3* [8,9;12,5]	8,5 [6,6;10,1]	9,5 [7,6;10,7]	p=0,07	p=0,01
VO ₂ реак, Ме [LQ; UQ]	14,4 [11,1;17,1]	18* [15,9;24,7]	13,8 [11,6;16,5]	15,1 [12,2; 17,8]	p=0,1	p=0,03
Активность эргорефлекса						
(ΔДАД1- ΔДАД2),	18 [12;36]	18*	10 [7;16]	16 [12;32]	p=0,053	p=0,01

мм.рт.ст, Me [LQ; UQ]		[12;35]				
($\Delta V_{E1} - \Delta V_{E2}$), л/мин, Me [LQ; UQ]	9 [6,3;15,7]	3,4* [2;6]	8,7 [6,5;15]	7,1 [5,4;14]	p=0,05	p=0,02
($\Delta \dot{V}_{CO_21} - \Delta \dot{V}_{CO_22}$), мл/мин/кг, Me [LQ; UQ]	163 [99;313]	101* [75;178]	170 [107;298]	143 [95;284]	p=0,2	p=0,00 4
Маркеры системного воспаления						
Лейкоциты, 10^9 /л, Me [LQ; UQ]	8.31 [6,1;9,67]	6,35* [4,32;6,98]	8,15 [6,55;9,53]	8,25 [6,55;9,98]	p=0,066	p=0,00 2
Моноциты, 10^9 /л, Me [LQ; UQ]	0,81 [0,75;0,93]	0,64[0,58; 0,76]	0,8 [0,75;0,92]	0,77 [0,73;0,87]	p=0,09	p=0,00 5

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, V_E - объем минутной вентиляции, $VO_{2ЛП}$ - объем кислорода, поглощенного на уровне ЛП, $VO_{2реак}$ - объем кислорода, поглощенного на пике ФН, VCO_2 - объем выделенной углекислоты, UQ – верхний квартиль, Δ – динамика исследуемых показателей, * - достоверность различий внутри группы между показателями, зарегистрированными исходно и после курса физических тренировок, $p < 0,05$.

У больных ХСН основной группы на фоне аэробных тренировок, интенсивность которых рассчитывали на основании определения лактатного порога, в большей степени уменьшилось содержание лейкоцитов крови ($p=0,002$), чем у больных группы сравнения (рис. 27).

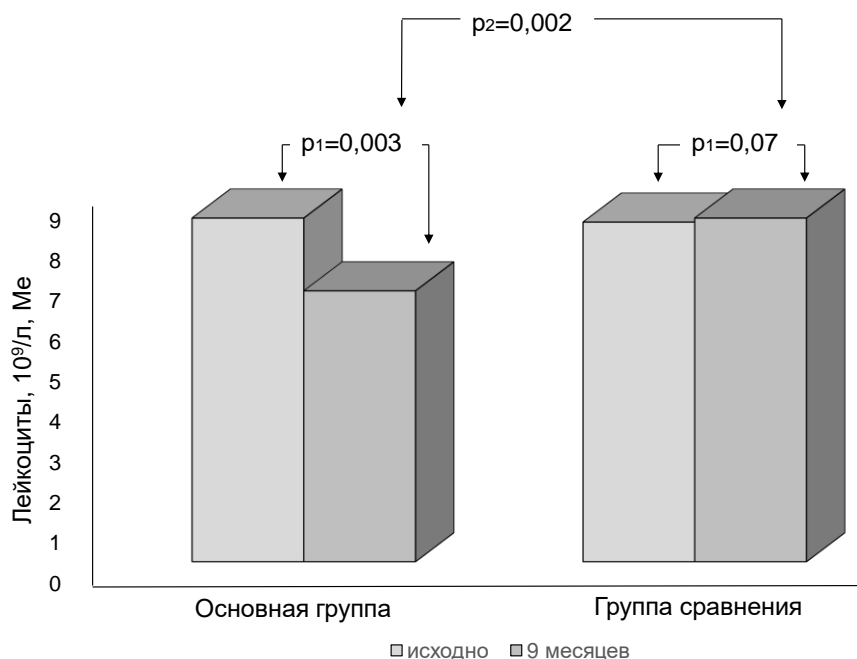


Рис. 27 - Динамика активности отдельных маркеров системного воспаления на фоне аэробных тренировок различной интенсивности

Примечание: ГС – группа сравнения, ОГ – основная группа; p_1 – достоверность различий показателей внутри основной группы или группы сравнения исходно, p_2 – достоверность различий показателей между группами после курса физических тренировок.

В настоящем исследовании выявили обратную связь $VO_{2ЛП}$ с активностью отдельных маркеров системного воспаления: $\Delta VO_{2ЛП}$ и Δ абсолютного количества моноцитов периферической крови ($r=0,67$, $p=0,01$), $\Delta VO_{2ЛП}$ и Δ лейкоцитов ($r=0,63$, $p=0,04$).

Выявленные в настоящем исследовании прямые связи динамики активности ЭРф с выраженностью сердечной недостаточности, определяемой по ФК ХСН, с динамикой абсолютного числа моноцитов и лейкоцитов периферической крови; и обратные связи активности ЭРф с толерантностью к физической нагрузке (VO_{2peak}), свидетельствуют о тесных патогенетических взаимоотношениях миопатии сердечной недостаточности, гиперактивности ЭРф, выраженности клинических проявлений ХСН.

5.5. Динамика структурно-функциональных показателей миокарда на фоне аэробных тренировок различной интенсивности

55 больным ОГ через 4 - 6 недель после начала тренировок в связи с хорошей переносимостью физической нагрузки назначенной интенсивности была увеличена продолжительность ежедневной ходьбы с 60 минут (ОГ_{60мин}) до 90 минут ежедневно, эта подгруппа длительной ходьбы (ОГ_{90мин}) была выделена для дополнительного анализа (табл. 11).

Таблица 11 - Характеристики больных основной группы, разделенных на подгруппы с режимом тренировок различной длительности

Признак	Основная группа		р
	ОГ _{60мин}	ОГ _{90мин}	
Число больных, n	182	55	-
Мужчины, n (%)	133 (75)	52 (93)	p=0,053
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	53.00 [42; 59]	56.00 [48; 63]	p=0,05
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	24.00 [20; 27]	25.00 [20; 27]	p=0,065
ФВЛж, %, Me [LQ; UQ]	25.00 [20;30.5]	25.00 [20;30.5]	p=0,1
NT-proBNP, пг/мл, Me [LQ; UQ]	2618.00 [1309;4060]	2877.00 [1467;4789]	p=0,061
ИБС, n (%)	118 (65)	31 (57)	p=0,04
ДКМП, n (%)	64 (35)	24 (43)	p=0,04
АГ в анамнезе, n (%)	91 (50)	51 (93)	p=0,02
ФП, n (%)	18 (10)	7 (12)	p=0,061
иАПФ/АРА, n (%)	182(100)	55 (100)	p=0,1
β-адреноблокаторы, n (%)	182(100)	55 (100)	p=0,1

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ГС – группа сравнения, ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОГ_{60мин} – длительность ходьбы 60 мин, ОГ_{90мин} – длительность ходьбы более 90 минут, ФП - фибрилляция предсердий, LQ –

нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль.

В подгруппах ОГ_{90мин} и ОГ_{60мин} выявлено статистически значимое уменьшение КСОлж и КДОлж и увеличение ФВлж (рис. 28, 29).

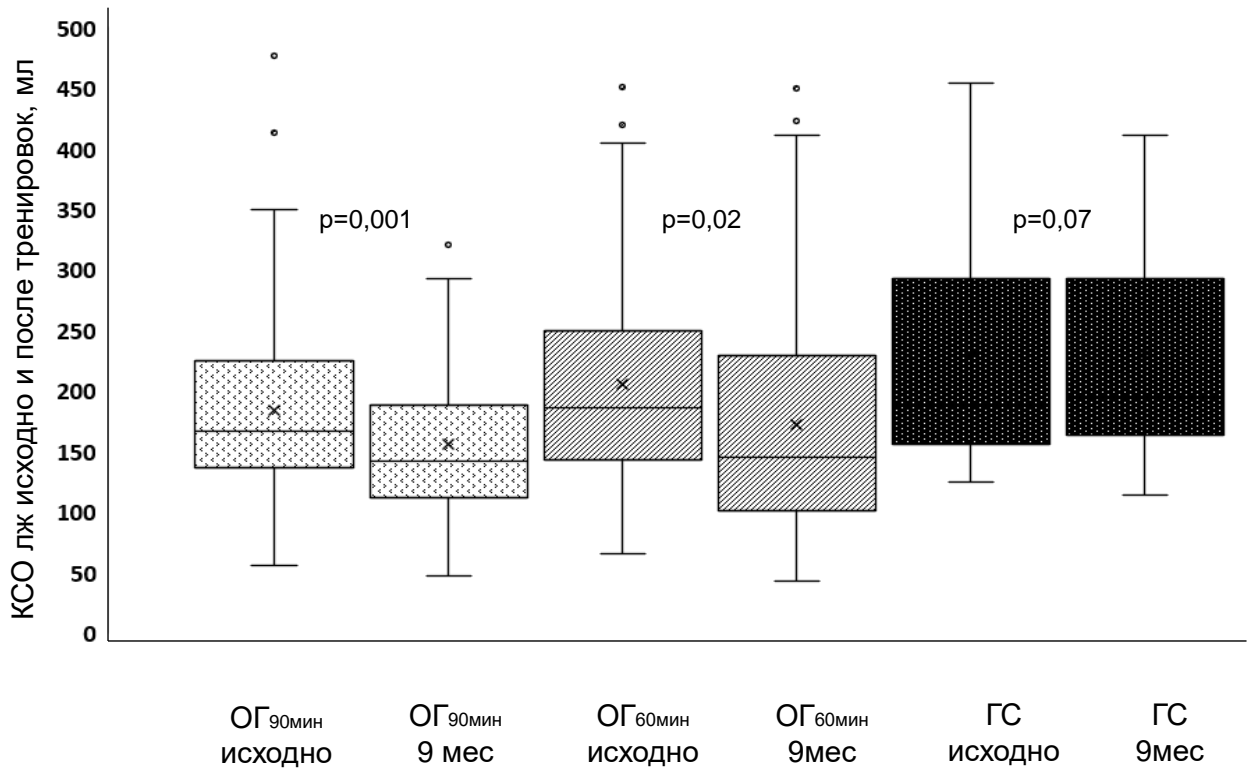


Рис. 28 - Динамика конечно-систолического объема левого желудочка в зависимости от длительности тренировок

Примечание: ГС – группа сравнения, КСОлж - конечно-систолический объем левого желудочка, ОГ_{60мин} – пациенты с длительностью ходьбы 60 минут, ОГ_{90мин} – пациенты с длительностью ходьбы более 90 минут; p – достоверность различий показателей внутри каждой группы исходно и после курса физических тренировок.

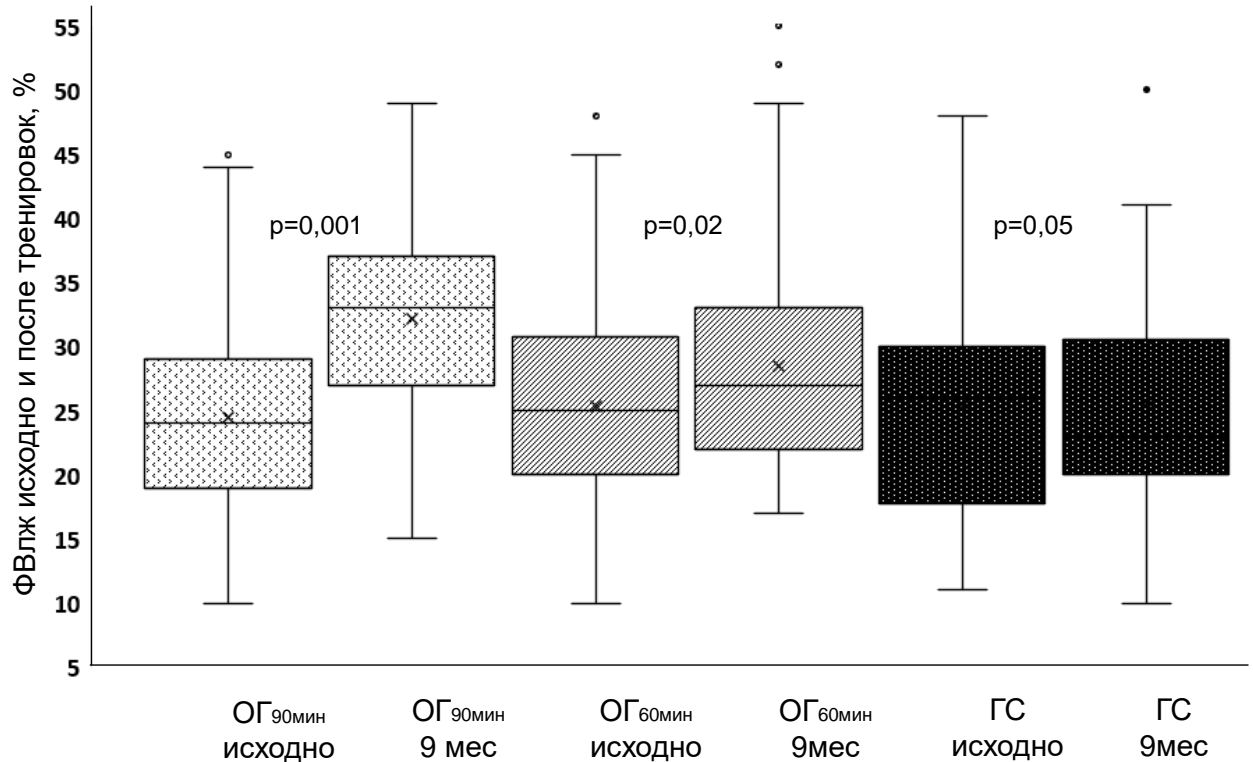


Рис. 29 - Динамика фракции выброса левого желудочка в зависимости от длительности тренировок

Примечание: ГС – группа сравнения, ОГ_{60мин} – пациенты с длительностью ходьбы 60 минут, ОГ_{90мин} – пациенты с длительностью ходьбы более 90 минут, ФВлж – фракция выброса левого желудочка; р – достоверность различий показателей внутри каждой группы исходно и после курса физических тренировок.

В ОГ_{90мин} у 73% больных ФВлж увеличилась более, чем на 10% от исходного уровня, $p=0,001$; у 23% - ФВлж увеличилась менее, чем на 10%; у 4% - ФВлж не изменилась или уменьшилась.

В ОГ_{60мин} у 48% больных ФВлж увеличилась более, чем на 10% от исходного уровня, $p=0,02$; у 31% - ФВлж увеличилась менее, чем на 10%; у 21% - ФВлж не изменилась или уменьшилась.

В ГС у 23% больных ФВлж увеличилась более, чем на 10% от исходного уровня, $p=0,05$; у 52% - ФВлж увеличилась менее, чем на 10%; у 25% - ФВлж не изменилась или уменьшилась.

В ходе регрессионного анализа была установлена зависимость динамики активности эргорефлекса, толерантности к физической нагрузке и структурно-функциональных показателей миокарда.

При проведении пошаговой регрессии с последовательным исключением других переменных анализ завершился на 8 шаге, когда в модели остались 2 показателя: « VO_{2peak} мл/мин/кг» и «КСОЛЖ». Анализ таблицы дисперсий продемонстрировал, что показатели VO_{2peak} и КСОЛЖ значимо ассоциированы с разницей дельт вентиляции, т.е. с изменением активности эргорефлекса ($F=5,205$ с 2 и 112 степенями свободы, $p=0,007$) (табл. 12).

Таблица 12 – Результаты пошагового регрессионного анализа

Показатель \ Модель	Нестандартизованные коэффициенты		t-критерий Стьюдента
	B	Стандартная ошибка	
Константа	12.487	2.364	5,282
VO_{2peak} , мл/мин/кг	-,234	,123	-1,905
КСОЛЖ	-,014	,005	-3,069

Примечание: КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, VO_{2peak} - объем кислорода, поглощенный на пике физической нагрузки.

Лучшая динамика активности эргорефлекса была ассоциирована с достигнутыми после курса физических тренировок более компактными размерами миокарда ЛЖ и более высокой достигнутой толерантностью к физической нагрузке. При выполнении пошаговой линейной регрессии остатки имели нормальное распределение со средним, равным -0,30 и

дисперсией, составившей 0,999.

Уравнение множественной регрессии задается выражением:

$$\text{Разница дельт вентиляции (активность эргорефлекса)} = 12,487 - (0,234 \times \text{VO}_{2\text{reak}9\text{мес}}) - (0,014 \times \text{КСОЛЖ}_{9\text{мес}})$$

Связь КСОЛЖ и активности эргорефлекса высоко значима ($p=0,003$): с уменьшением КСОЛЖ на 10 мл связано увеличение показателя разницы дельта вентиляции на 0,14 л/мин, что отражает снижение активности эргорефлекса. Увеличение длительности аэробных тренировок до 90 мин в сутки сопровождалось более выраженной активацией обратного ремоделирования миокарда у больных ХСН III ФК.

5.6. Динамика качества жизни на фоне аэробных тренировок различной интенсивности

Результаты анкетирования по MLHFQ представлены в табл. 12. Разница между данными MLHFQ у пациентов основной и контрольной групп исходно была не выявлена, а после курса тренировок стала статистически значима ($p=0,01$) (табл. 13).

Таблица 13 - Динамика качества жизни

Показатель	ОГ		ГС		p	
	исходно	9мес	исходно	9мес	POG-ГСисходно	POG-ГС9мес
КЖ, баллы, Me [LQ; UQ]	47 [25,5;59]	25* [14;37]	46 [25;60]	34* [19;48]	p=0,3	p=0,01

Примечание: ГС – группа сравнения, КЖ – качество жизни, ОГ – основная группа, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль, * - достоверность различий внутри группы между показателями, зарегистрированными исходно и после курса физических тренировок, $p < 0,05$.

Наряду с оценкой динамики качества жизни больных исследуемых групп, был выполнен анализ переносимости физической нагрузки (табл. 14) и приверженности пациентов к выполнению рекомендаций, касающихся физической реабилитации (табл. 15). По результатам проведенного анализа выявлена лучшая переносимость больными ХСН III ФК упражнений, интенсивность которых была рассчитана на основании определения лактатного порога и составила 25-30 % от VO_{2peak} , по сравнению традиционно рассчитанными нагрузками (60 % VO_{2peak}): в ГС чаще наблюдались общая слабость ($p=0,03$), усталость ($p=0,01$), головокружение ($p=0,03$) (табл. 14).

Таблица 14 – Переносимость различных режимов физической реабилитации больными хронической сердечной недостаточностью III функционального класса

Группа	Основная группа	Группа сравнения	p_{OIGC}
НЯ в период выполнения физических тренировок			
Усталость, n (%)	10 (5)	26 (51)	$=0,01$
Общая слабость, n (%)	37 (15)	26 (51)	$=0,03$
Головокружение, n (%)	23 (11)	27 (32)	$=0,03$
Мышечная боль, n (%)	5 (2,5)	25 (50)	$=0,001$

Примечание: ГС – группа сравнения, НЯ – нежелательные явления, ОГ

– основная группа.

Таблица 15 – Приверженность больных хронической сердечной недостаточностью III функционального к выполнению физических тренировок различной интенсивности

Приверженность	Группа	Основная группа	Группа сравнения	$P_{ОГ\text{ГС}}$
Завершили реабилитационный курс, n (%)		224 (95)	50 (83)	=0, 03
Пропустили 15% тренировок, n (%)		21 (9)	10 (20)	=0, 04
Пропустили 30% тренировок, n (%)		10 (4)	6 (12)	=0, 04

Примечание: ГС – группа сравнения, ОГ – основная группа.

Приверженность к выполнению физических нагрузок также была выше среди пациентов, тренирующихся с интенсивностью, отмеченной на уровне ЛП: 95% больных ОГ завершили курс физической реабилитации, тогда как в ГС в течение 9 месяцев тренировались 83% больных.

Таким образом, у больных ХСН III ФК персонализированные аэробные тренировки с интенсивностью, рассчитанной на основании определения ЛП и соответствующей 25-30 % от VO_{2peak} , уменьшают выраженность ХСН, повышают ТФН, уменьшают активность ЭРф и отдельных маркеров системного воспаления, способствуют развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда и улучшают качество жизни пациентов в большей степени, чем аэробные тренировки с интенсивностью 60% VO_{2peak} .

5.7. Динамика структурно-функциональных показателей скелетной мышечной ткани больных хронической сердечной недостаточностью на фоне длительных персонализированных аэробных тренировок

5.7.1. Морфологические изменения поперечнополосатой мышечной ткани на фоне длительных персонализированных аэробных тренировок

Исходно в образцах биопсии икроножной мышцы больных ХСН было выявлено увеличение площади эндомизия, увеличения диаметра и дезорганизация МВ (рис. 30, 33) по сравнению с аналогичными показателями здоровых добровольцев.



Рис. 30 - Образцы ткани икроножной мышцы здорового добровольца и больного хронической сердечной недостаточностью исходно

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Масштабная линейка соответствует 20 мкм.

В образцах биопсии икроножной мышцы, полученных от больных ХСН, по завершении курса тренировок было выявлено некоторое уменьшение диаметра мышечного волокна (рис. 31-33).

После курса ФР в биоптатах поперечнополосатой мышечной ткани больных сердечной недостаточностью отмечено повышение компактности мышечной ткани, выравнивание и уменьшение диаметра мышечных волокон, уменьшение площади эндомизия МВ (рис. 31-33).

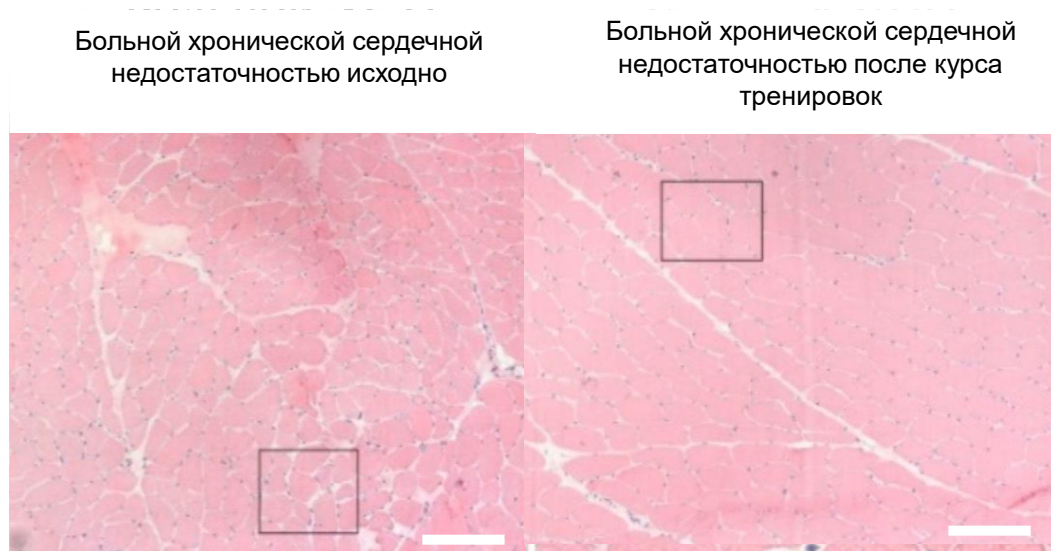


Рис. 31 - Образцы ткани икроножной мышцы больного хронической сердечной недостаточностью исходно и после курса персонализированных аэробных тренировок

Примечание: Масштабная линейка соответствует 200 мкм.



Рис. 32 - Образцы ткани икроножной мышцы больного сердечной недостаточностью исходно и после курса персонализированных аэробных тренировок

Примечание: Масштабная линейка соответствует 20 мкм. Стрелками показан эндомизий мышечной ткани.

После курса физической реабилитации морфологическая картина поперечнополосатой мышечной ткани больных ХСН была сходна с таковой у здоровых добровольцев (рис. 30-32).

5.7.2. Динамика диаметра мышечных волокон и толщины эндомизия скелетной мышечной ткани

Пример фрагмента изображения, подготовленного для анализа диаметра мышечных волокон и площади эндомизия поперечнополосатой мышечной ткани, приведен на рис. 33.

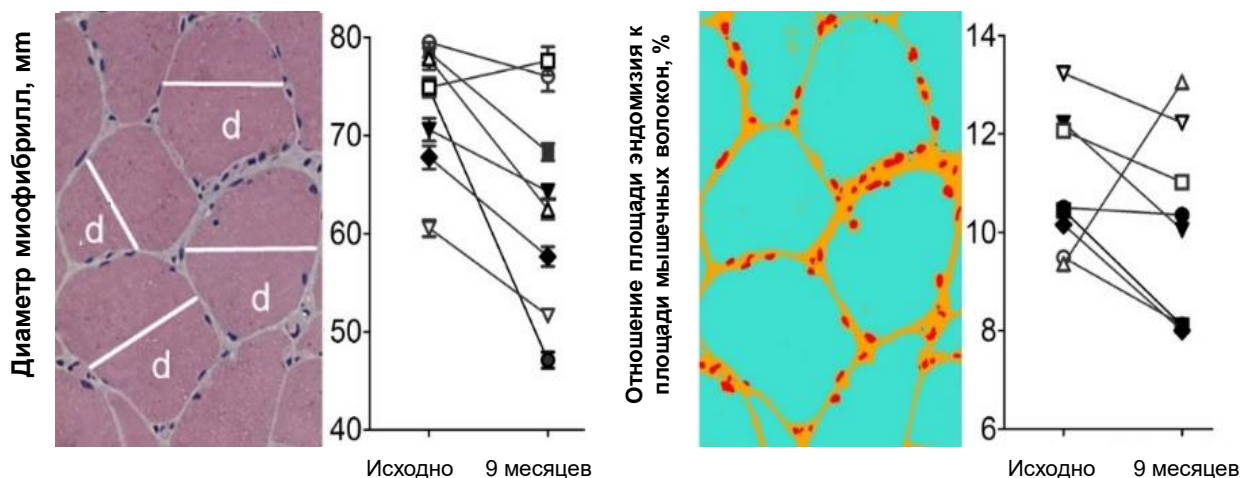


Рис. 33 - Диаметр мышечных волокон и площадь эндомизия в скелетных мышцах исходно и после курса аэробных тренировок

Примечание: представлены индивидуальные данные по площади поперечного сечения эндомизия, проанализировано более 50 волокон для каждого образца биопсии поперечнополосатой мышечной ткани, $p=0,03$.

Гистологический анализ показал значимое уменьшение диаметра МВ и площади эндомизия после курса ФТ у большинства больных ХСН III ФК

(рис. 33). Зарегистрировано уменьшение диаметра мышечных волокон на 16,2 [8;27] % в среднем. Отношение площади эндомизия к площади мышечных волокон также снижалось у пациентов с ХСН с 12,3 [8,9;12,9] % исходно до 10,3 [8,3;11,6] % на фоне курса физической реабилитации, что указывает на снижение относительного объема соединительной ткани в скелетной мускулатуре пациентов в ответ на ФТ (рис. 33).

5.7.3. Динамика регенераторного потенциала стволовых клеток скелетной мускулатуры

Для оценки роли стволовых клеток скелетной мускулатуры в формировании терапевтического ответа на персонализированные физические тренировки выполнено исследование функциональных свойств СКППМ пациентов с ХСН. Использована модель клеточной дифференцировки СКППМ *in vitro*. Как показано на рис. 34, СКППМ выделяли из образцов биопсии мышечной ткани полученных от ЗД и пациентов с ХСН, и после интенсивной экспансии полученной клеточной культуры *in vitro* стимулировали миогенную дифференцировку полученной первичной клеточной культуры (рис. 34). Полученные результаты показали, что в стандартизированных условиях *in vitro* резидентные стволовые клетки поперечнополосатой мускулатуры пациентов с ХСН активно дифференцировались в миотрубки, демонстрируя сохранность регенераторного потенциала мышечной ткани при ХСН, аналогично клеткам здоровых доноров.

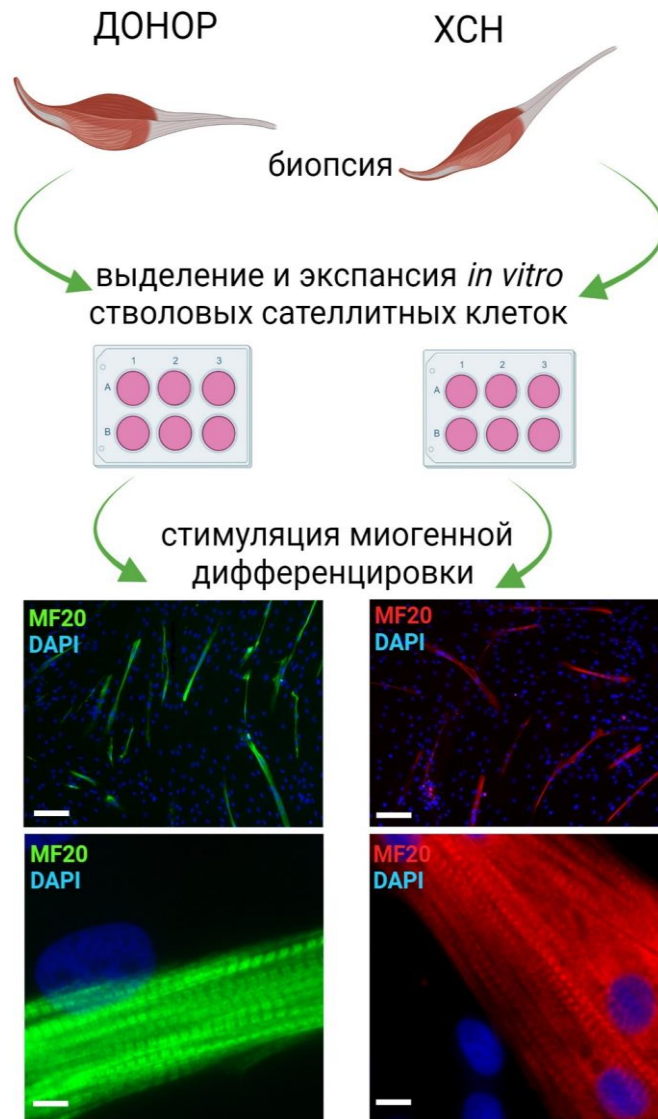


Рис. 34 - Стволовая клетка мышечной ткани пациентов с хронической сердечной недостаточностью *in vitro* сохраняет свои функциональные свойства, аналогично клеткам здоровых добровольцев

Примечание: Иммуноцитохимическое окрашивание культуры стволовых клеток на седьмой день после индукции миогенной дифференцировки: на 7-й день после стимуляции миотрубки окрашивали антителами к тяжелым цепям миозина (MyHC), распознающими тяжелую цепь миозина II (MF20; ядра окрашены DAPI). На нижней панели показаны увеличенные фрагменты дифференцированных миотрубок для визуализации поперечной исчерченности, что указывает на формирование зрелого

мышечного волокна в ходе дифференцировки стволовых клеток, полученных и от ЗД, и от пациентов с ХСН. Масштабная линейка верхней панели соответствует 200 мкм. Масштабная линейка нижней панели соответствует 20 мкм.

Таким образом, стволовая клетка поперечнополосатой мускулатуры больного хронической сердечной недостаточностью, помещенная *in vitro* в неагрессивные условия, сохраняет свой регенераторный потенциал, и способна активно делиться и дифференцироваться в зрелую мышечную клетку наравне со стволовыми клетками здоровых добровольцев.

5.7.4. Динамика транскриптома скелетной мышечной ткани на фоне длительных персонализированных аэробных тренировок

В ходе секвенирования было идентифицировано 26 сигнальных путей, значимо активированных или подавленных на фоне курса ФТ (рис. 35).

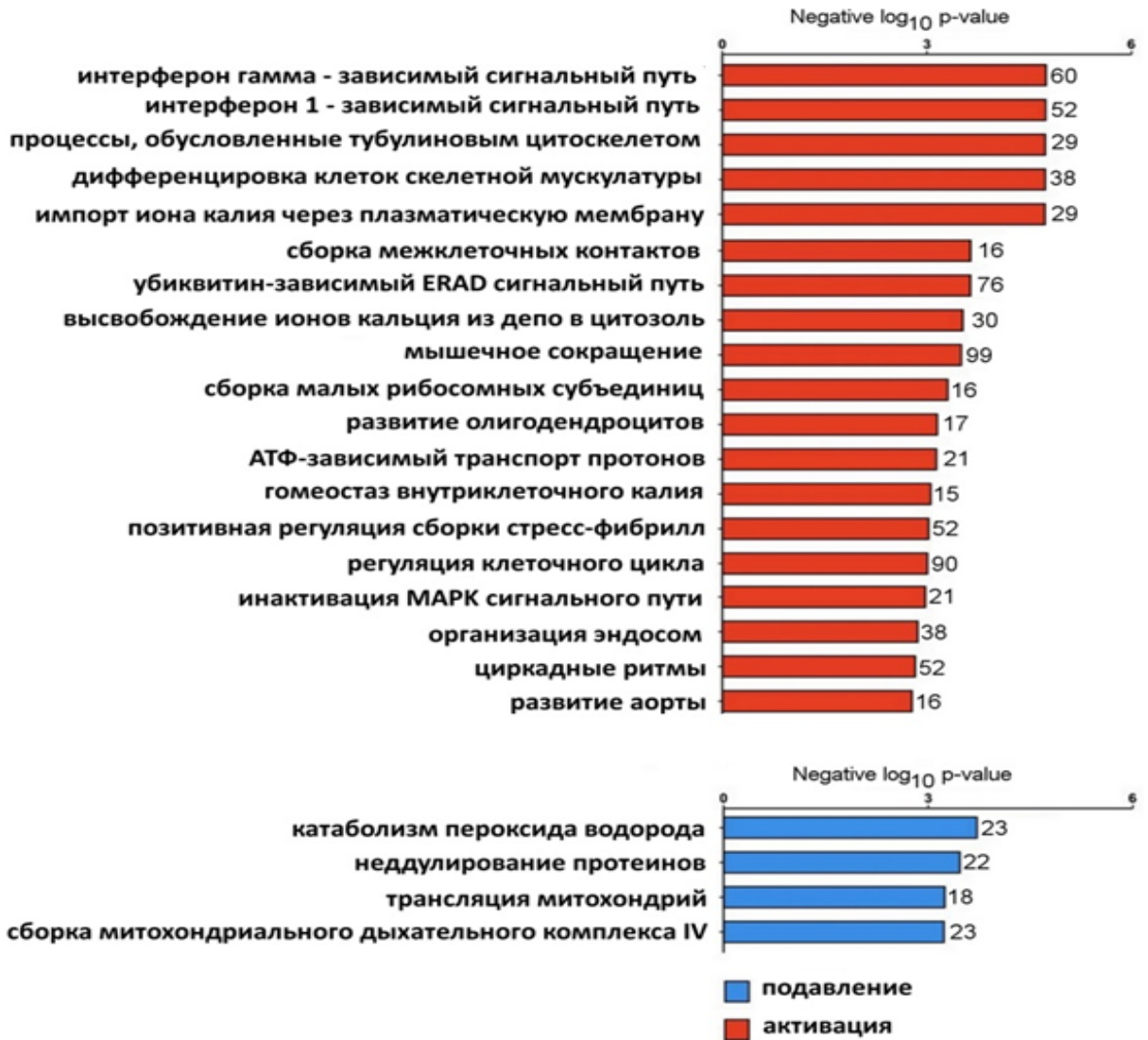


Рис. 35 - Анализ транскриптома скелетной мускулатуры

Список генов, участвующих в активации/деактивации молекулярных сигнальных путей, важных для развития и функционирования скелетных мышц, выявленных в образцах биопсии икроножной мышцы, приведен в таблице 16.

Таблица 16 – Динамика экспрессии генов, связанных с развитием и функционированием поперечнополосатой скелетной мускулатуры ($p < 0,05$)

Название гена	Описание	Идентификационный код Ensembl ID	log2 FC	p value adjusted
Активация экспрессии				
CYR61	cellular communication network factor 1	ENSG00000142871	1,745	3,15E-05
RN7SL2	RNA component of signal recognition particle 7SL2	ENSG00000274012	1,592	5,27E-02
ND6	Mitochondrially encoded NADH: ubiquinone oxidoreductase core subunit 6	ENSG00000198695	1,340	5,56E-02
MT2A	Metallothionein 2A	ENSG00000125148	1,169	8,80E-02
MPST	Mercaptopyruvate sulfurtransferase	ENSG00000128309	1,147	8,80E-02
TUBA1C	Tubulin alpha 1c	ENSG00000167553	1,124	8,31E-02
BCYRN1	Brain cytoplasmic RNA 1	ENSG00000236824	1,109	6,56E-02
TAPBP	TAP binding protein	ENSG00000231925	1,065	9,98E-02
PLEC	plectin	ENSG000001064	1,064	1,60E-02

		178209		
CRLF1	Cytokine receptor like factor 1	ENSG00000006016	1,053	8,42E-02
IERS5	Immediate early response 5	ENSG00000162783	1,038	8,80E-02
KLHL40	Kelch like family member 40	ENSG00000157119	1,034	9,96E-02
APH1A	Aph-1 homolog A, gamma-secretase subunit	ENSG00000117362	1,008	5,67E-02
RYR1	ryanodine receptor 1	ENSG00000196218	0,960	1,97E-02
RERE	Arginine-glutamic acid dipeptide repeats	ENSG00000142599	0,955	8,80E-02
PSMD3	Proteasome 26S subunit, non-ATPase 3	ENSG00000108344	0,924	9,96E-02
HSP90AB1	Heat shock protein 90 alpha family class B member 1	ENSG00000096384	0,905	5,67E-02
FLNC	Filamin C	ENSG00000128591	0,873	8,42E-02
SYNPO2L	Synaptopodin 2 like	ENSG00000166317	0,867	5,67E-02
NACA	Nascent polypeptide associated complex subunit alpha	ENSG00000196531	0,857	8,80E-02
HSPB7	Heat shock protein family B (small) member 7	ENSG00000173641	0,812	8,80E-02

SLC2A4	Solute carrier family 2 member 4	ENSG00000181856	0,809	8,42E-02
NDUFS3	NADH: ubiquinone oxidoreductase core subunit S3	ENSG00000213619	0,778	9,96E-02
GSN	Gelsolin	ENSG00000148180	0,769	9,96E-02
Подавление экспрессии				
LYRM7	LYR motif containing 7	ENSG00000186687	-1,173	9,98E-02
SLC25A4	Solute carrier family 25 member 4	ENSG00000151729	-0,939	5,67E-02
CAVIN4	Caveolae associated protein 4	ENSG00000170681	-0,909	8,80E-02
SELENOW	Selenoprotein W	ENSG00000178980	-0,756	9,72E-02

Примечание: Активация экспрессии: APH1A, anterior pharynx 1 – ген, кодирующий белок клеточной мембраны (Lu P. et al., 2014); BCYRN1, brain cytoplasmic RNA 1 - ген, кодирующий тканеспецифичный транскрипт РНК-полимеразы III (Singh R. et al., 2016); CRLF1, cytokine receptor like factor 1 – ген, кодирующий рецептор к цитокину I типа (Zheng Z. et al., 2020); CYR61, cysteine-rich angiogenic inducer 61 - ген, кодирующий белок цитоллярного матрикса, регулирующий процессы механодетекции и механотрансдукции в мышечной ткани (Takala T. et al., 2000; Xie L. et al., 2019); FLNC, filamin C - ген, кодирующий белок филамин C - актин-связывающий белок C (Agarwal R. et al., 2021); GSN, gelsolin – ген, кодирующий белок, связанный с актином, участвует в сокращении и расслаблении мышечных волокон (Haltia M. et al., 1992; Potrč M. et al., 2021); HSP90AB1 и HSPB7, heat shock proteins – гены,

кодирующие белки теплового шока (Haase M., Fitze G., 2016); IER5, immediate early response 5 – ген, кодирующий белок немедленного раннего ответа, может играть важную роль в опосредовании клеточного ответа на митогенные сигналы (Wu Z. et al., 2021); IPO13, importin 13 — маркер прогениторных клеток - стволовых клеток, детерминированных на дифференцировку в определённый тип клеток (Huang X.F. et al., 2018); KLHL40, kelch like family member 40 - ген, кодирующий Kelch-подобный протеин, участвует в формировании терминального центра при созревании В-клеток (Yeung K.S. et al., 2020); MT2A, metallothionein 2A - ген, кодирующий белок субъединицы NADH-дегидрогеназы (убихинон), который расположен на внутренней мембране митохондрий и является самым крупным из пяти комплексов электрон-транспортной цепи (Pan Y.Q. et al., 2021); NACA, nascent polypeptide associated complex subunit alpha - ген, кодирующий белок, который связывается с основным фактором транскрипции с образованием полипептид-ассоциированного комплекса (Leszczyński P. Et al., 2020); NDUFS3, NADH: ubiquinone oxidoreductase core subunit S3 - ген, кодирующий один из компонентов железосернистого белка митохондриального NADH: убихинон-оксидоредуктазу (D'Angelo L. Et al., 2021); ND6, mitochondrially encoded nadh: ubiquinone oxidoreductase core subunit 6 – продукт гена входит в состав митохондриального комплекса I, являющегося «входным» компонентом системы электронного транспорта митохондрий, ответственной за генерацию энергии в клетке (Cao K. et al., 2021); PLEC, plectin – ген, кодирующий плектин, гигантский белок, обнаруженный во всех клетках млекопитающих, который действует как связующее звено между тремя основными компонентами цитоскелета: актиновыми микрофиламентами, микротрубочками и промежуточными филаментами (Valari M. et al., 2019); PSMD3, proteasome 26s subunit - ген кодирует 26S протеасому представляющую собой мультикаталитический протеиназный комплекс с высокоупорядоченной структурой (Vencomo-

Alvarez A.E. et al., 2021); RERE, arginine-glutamic acid dipeptide repeats — ген повторяющегося дипептида аргинин/глутамат, запускающего апоптоз (Scott DA, Sherr EH., 2019); RN7SL2, RNA component of signal recognition particle 7SL2 - длинная некодирующая РНК, входящая в состав эукариотической частицы узнавания сигнала (Ranjit P. et al., 2021); RYR1, ryanodine receptor 1 – ген, кодирующий рианодиновые рецепторы саркоплазматического ретикула поперечнополосатой мышечной ткани (Todd J.J. et al., 2018); TAPBP, transporter associated with antigen processing binding protein - ген, кодирующий трансмембранный гликопротеин, который опосредует взаимодействие между молекулами класса I основного комплекса гистосовместимости и транспортером, связанным с обработкой антигена, который необходим для транспортировки антигенных пептидов через мембрану эндоплазматического ретикула (Cui D. et al., 2016); TUBA1C, tubulin alpha 1c – ген, кодирующий структурный компонент цитоскелета, который участвует в организации микротрубочек (Gui S. et al., 2021).

Угнетение экспрессии: CAVIN 4, caveola associated protein 4 – ген, кодирующий сигнальные белки кардиомицитов, отвечающие за структурную организацию мифибрилл (Malette J. Et al., 2019); LYRM7, LYR motif containing 7 - белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству митохондриальных мотивов лейцина/тирозина/аргинина; активация экспрессии этого гена в адипоцитах вызывает аномальную морфологию митохондрий и митохондриальную дисфункцию (Cherian A. et al., 2021); SELENOW, selenoprotein W - ген кодирующий селенопротеин, содержащий остаток селеноцистеина, который экспрессируется в скелетных мышцах, сердце и головном мозге (Kim H. et al., 2021); SLC25A4 и SLC2A4, solute carrier family 25 member 4 и solute carrier family 2 member 4 - продукты этих генов функционируют как закрытые поры, которые перемещают АДФ из цитоплазмы в митохондриальный матрикс и АТФ из митохондриального матрикса в цитоплазму, снижение экспрессии этих генов может указывать на

переход регенеративных процессов от ранних стадий к поздним стадиям «созревания» мышечного волокна (Finsterer J. and Zarrouk-Mahjoub S., 2018).

На фоне персонализированных аэробных тренировок выявлена значимая активация генов, участвующих в росте и регенерации мышц, миогенной дифференцировке, регуляции постнатального роста и регенерации скелетных мышц (MEF2, MyoD, HSP90, IER5, NACA).

На фоне аэробных тренировок выявлена повышенная регуляция саркомерных генов и генов сигнального пути регуляции обмена кальция (MYH7, ACTA1, TNNT1, TNNI3, TNNI1, MYL9, MYOM2, MYOM1, RYR1), что обуславливает улучшение сокращения и расслабления МВ.

После курса ФР отмечена выраженная активация экспрессии генов, ответственных за структурную целостность МВ, компоненты актин-интегринового цитоскелета (ACTB, ACTG1, GSC, LIMS2), генов, ассоциированных с Z-диском (FLNC, PLEC, KLHL40, SYNPO2L, HSPB7), и сигнальных генов, вовлеченных в механодетекцию и механотрансдукцию (CYR61), что отражает улучшение обменных процессов в МВ больных ХСН на фоне аэробных тренировок (Takala T. et al., 2000).

Обнаружена повышенная экспрессия генов, опосредующих ацидификацию внутриклеточных органелл эукариот, необходимых для генерации протонного градиента в синаптических пузырьках (ATP6V1B2, ATP6V1F, ATP6V0A1, ATP6AP1, ATP6V0D1) и относящихся к сигнальному пути, регулирующему гидролиз АТФ, связанный с протонным транспортом.

На фоне ФТ обнаружено повышение экспрессии генов, ответственных за поддержание электрохимических градиентов ионов Na^+/K^+ через плазматическую мембрану (ATP1A1, ATP1A2), и генов, отвечающих за инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы (GLUT4) и функционировании митохондрий (SLC25A4, NDUFS3, LYRM7, ND6), что обеспечивает улучшение метаболизма и биоэнергетического потенциала мышечной клетки.

По результатам настоящей работы показана эффективность аэробных тренировок в отношении стимуляции пути, способствующего инактивации митоген-активированных протеинкиназ.

Таким образом, результатами настоящего исследования продемонстрирована большая безопасность и эффективность персонализированных аэробных тренировок с интенсивностью, рассчитанной на основании определения лактатного порога и составляющей 25-30 % от VO_{2peak} , в отношении уменьшения выраженности хронической сердечной недостаточности, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни, снижения активности эргорефлекса и системного воспаления, инициации инверсии ремоделирования миокарда, улучшения структурно-функциональных характеристик поперечнополосатой мышечной ткани, чем тренировок с интенсивностью 60 % VO_{2peak} .

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании с целью оптимизации тактики ведения пациентов с ХСН произведена попытка по возможности более полно, на клиническом, системном, органном, клеточном и молекулярном уровнях оценить возможность влияния на компенсаторно-приспособительные механизмы адаптации к физической нагрузке с целью снижения выраженности клинических проявлений сердечной недостаточности, уменьшения проявлений генерализованной миопатии, снижения активности эргорефлекса, и инициации ремоделирования миокарда при помощи персонализированной программы физической реабилитации.

Для этого выполнили:

1) анализ компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке для создания рационального подхода к расчету интенсивности и длительности аэробных физических тренировок;

2) оценку составляющих миопатии сердечной недостаточности: от молекулярно-клеточных изменений, включающих морфометрические и другие характеристики поперечнополосатой мускулатуры до клинических проявлений, в том числе, активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса;

3) сравнительный анализ безопасности и эффективности аэробных тренировок с интенсивностью, рассчитанной на основании определения лактатного порога, соответствующей 25-30 % от VO_{2peak} , и тренировок с интенсивностью 60% VO_{2peak} у больных ХСН III ФК; оценку влияния физических упражнений различной интенсивности на активность эргорефлекса, выраженность сердечной недостаточности, проявления МСН, активность системного воспаления, структурно-функциональные

характеристики скелетной мышечной ткани и миокарда, качество жизни пациентов.

Расчет режима регулярной физической активности больным сердечной недостаточностью необходимо осуществлять персонализированно, тщательно подбирая интенсивность физической нагрузки таким образом, чтобы она была эффективна, безопасна и не вызывала быстрого утомления. С этой целью нами была предпринята попытка изучить стадийность физического усилия у больных ХСН и у здоровых добровольцев.

Мы исходили из ранее высказанного предположения о том, что разделение физической нагрузки на этапы необходимо для оценки физического статуса больных с различной патологией (ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003; Balady G.J. et al., 2010; Mezzania A. et al., 2009), в том числе и пациентов с ХСН, с целью индивидуализированного подбора режима физической реабилитации, своевременного принятия правильных клинических решений относительно тактики ведения больных. Такой подход может быть полезным и для оценки уровня профессиональной подготовленности спортсменов в спортивной медицине.

Карлман Вассерман и др. (Wasserman K. et al., 1986) впервые ввели термин «анаэробный порог» (АП), определение которого ранее являлось популярным и широко распространенным способом разделения ФН на этапы. Тем не менее, биохимические процессы, происходящие в организме при наступлении «анаэробного порога», полностью не ясны. Четко не определена терминология – какую фазу физического усилия мы называем АП? Насколько корректен термин – «анаэробный порог»?

В доступной литературе существует несколько, иногда противоречащих друг другу, определений АП:

- 1) Анаэробный порог определяется как уровень ФН, выше которого

аэробный метаболизм не способен полностью удовлетворить энергетические запросы организма; запускается анаэробный метаболизм (Wasserman K. et al., 1986);

2) АП – момент ФН, когда содержание лактата в крови начинает резко расти, а содержание бикарбоната – уменьшаться (Grippy M.A. et al., 2005);

3) АП – это такой уровень потребления кислорода, превышение которого приводит к возникновению метаболического ацидоза и сопряженных сдвигов газообмена (Lacour J.R. et al., 2011);

4) на уровне АП аэробные механизмы образования энергии в мышечном волокне становятся недостаточными, вследствие чего к процессу энергообразования подключается анаэробный гликолиз (Howard L. et al., 2012);

5) АП, известный также как вентиляторный порог, - это наивысший уровень поглощения кислорода, достигнутый без повышения концентрации молочной кислоты в крови и лактат-пируватного отношения (Guazzi M. et al., 2012);

6) такой момент ФН, когда энергетические потребности начинают превышать возможности доставки и утилизации кислорода, и энергия начинает вырабатываться за счет анаэробных механизмов (Bertuzzi R. et al., 2013);

7) в документе Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, изданном Американским торакальным обществом в 2003 году, звучит следующее определение анаэробного порога (ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003): «анаэробный порог, также известный как лактатный порог, молочнокислый порог, газообменный порог, или вентиляторный порог, это такое физиологическое состояние, при котором развивается метаболический ацидоз в результате повышения содержания лактата в

крови».

8) в клинических рекомендациях по выполнению КРТ у взрослых, изданного кардиологами Американской ассоциации сердца (Mezzania A. et al., 2009), приведено определение вентиляторного порога – «вентиляторный порог обозначает физиологическое состояние, наступление которого оценивается при помощи анализа изменений параметров газообмена и характеризуется уровнем физической нагрузки, когда вентиляция начинает стремительно увеличиваться относительно повышения объема поглощаемого кислорода».

При детальном анализе определений АП, приведенных выше, установлено, что все они описывают разные фазы физической нагрузки (Beckers P. et al., 2012).

Многие исследователи пытались сравнивать во времени точки наступления АП, определенные с использованием различных неинвазивных методик у одних и тех же индивидуумов (Geir S. et al., 2005; Balady G.J. et al., 2010). В большинстве случаев данные моменты времени наступления «анаэробных порогов» не совпадали, и критериальный подход к разграничению этапов адаптации организма к физической нагрузке не был разработан.

В настоящем исследовании проанализированы и выделены последовательные биологические компенсаторно-приспособительные этапы адаптации организма к физической нагрузке как у здоровых лиц, так и у больных ХСН, выполнено исследование динамики содержания лактата, рН крови, объемов поглощенного кислорода, выделенного углекислого газа, минутной вентиляции легких в ходе КРТ; при этом забор образцов крови осуществляли каждые 30 сек претеста, физической нагрузки и восстановления.

Было показано 4 этапа компенсаторно-приспособительных реакций

организма в ответ на физическую нагрузку возрастающей мощности: лактатный порог, рН-порог, точка респираторной компенсации, аэробный лимит. Выделение этих этапов соответствует резким изменениям содержания в крови лактата и рН крови, объемов кислорода и углекислого газа во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе, вентиляторных эквивалентов по углекислому газу.

Термин «анаэробный порог» не подходит к описанию ни одного из этих этапов. По своей сути данный термин подразумевает некое пороговое изменение в анаэробном пути получения энергии, которое постулируется многими уважаемыми и популярными научными изданиями как переход от исключительно аэробного способа получения энергии, к смешанному - аэробно-анаэробному (Fujimoto N. et al., 2012; Mezzania A. et al., 2009; Piotrowicz E. et al., 2011; Ross A. et al., 2011; Stickland M. et al., 2012). Это утверждение неточно, т. к. анаэробный метаболизм протекает и в покое, а с началом физической нагрузки интенсифицируется, достигая максимума при выполнении нагрузки с мощностью, максимально возможной для данного индивидуума. Фактически какого-либо порога в анаэробном метаболизме не существует.

Тогда как порог (или лимит) существует в аэробном метаболизме, когда при достижении определенной, индивидуальной для каждого субъекта, мощности ФН количественный ресурс митохондрий мышечных клеток по производству энергии аэробным путем исчерпан. В этот момент на графике поглощения кислорода появится плато. Тем не менее, исследуемый продолжает выполнять ФН возрастающей мощности, что на данном этапе возможно лишь за счет увеличения интенсивности анаэробного метаболизма. Момент начала плато отражает предел аэробного метаболизма или – аэробный лимит.

Таким образом, термин «анаэробный порог» несмотря на свою

звучность и довольно-таки широкую распространенность, не является корректным и не отражает изменения физиологических процессов в организме человека при физической нагрузке, как показано результатами настоящей работы и работ других исследователей (Beckers P. et al., 2012; Faude O. et al., 2009; Balady G.J. et al., 2010; Poole D.C. et al., 2021).

До второй половины XX века лактат рассматривался в качестве побочного конечного продукта гликолиза. Существовало устоявшееся мнение, что повышение содержания ионов лактата в крови является свидетельством аноксии/дизоксии мышечной ткани. Истоки этого заблуждения можно найти в 1861 году, когда Луи Пастер впервые опубликовал собственные наблюдения об увеличении роста дрожжей на 1 грамм сахара в присутствии кислорода (O_2), по сравнению с анаэробными условиями (Barnett J.A., 2003; Pasteur L., 1861; Racker E., 1974). С тех пор исследователи сконцентрировались на анализе конечных продуктов ферментации в аэробных и анаэробных условиях. Было выявлено снижение содержания гликогена и снижение продукции лактата в присутствии кислорода. Варбург назвал этот феномен «эффектом Пастера» (Krebs H.A., 1972; Warburg O. et al., 1927), и этот эффект оказал огромное влияние в отношении понимания значимости недостатка кислорода в метаболизме мышечной ткани, и, в частности, в метаболизме лактата.

В начале 20-го столетия много исследователей считали развитие гипоксии причиной накопления лактата в мышечной ткани и в крови. В 1907 году Флетчер и Хопкинс показали, что лактат в мышцах накапливался на фоне истощающей физической нагрузки и исчезал при добавлении кислорода (Fletcher W.M. & Hopkins F.G., 1907). Исчезновение лактата из крови в аэробных условиях было контрастом к накоплению лактата в анаэробных условиях.

Впоследствии было показано, что отлично оксигенируемые клетки

опухолевой ткани продуцируют лактат в значительных количествах (Krebs H.A., 1972; Warburg O. et al., 1927).

Многочисленные исследователи сошлись в едином мнении, что лимит парциального напряжения кислорода в клетке для осуществления окислительного фосфорилирования в митохондриях составляет 2 мм.рт.ст. (Chance B. & Williams G.R., 1956; Connett R.J. et al. 1990; Gnaiger E. et al. 1995; Gnaiger E. & Kuznetsov A.V., 2002; Rumsey W.L. et al. 1990; Wilson D.F. et al. 1988).

В 1983, 1984 и 1986 г.г. Конетт при помощи криомикроспектроскопии миоглобина продемонстрировал, что в мышечной ткани на всем протяжении ФН парциальное напряжение кислорода было выше 2 мм рт. ст. (Connett R.J. et al., 1983, 1984, 1986).

В 1995, 1998 и 1999 г.г. при помощи магнитно-резонансной спектроскопии миоглобина в эксперименте на человеке убедительно доказано, что даже при дыхании гипоксической смесью, в мышечной ткани на всем протяжении ФН парциальное напряжение кислорода остается выше 2 мм.рт.ст. (Mole P.A. et al. 1999; Richardson et al. 1995, 1998).

Нет никаких сомнений, что pO_2 имеет значение в диапазоне от 2 мм. рт. ст. и меньше и является результатом ограниченного O_2 оборота цитохрома, и, следовательно, O_2 -ограниченного окислительного фосфорилирования, условно названного дизоксией (Mazzeo R.S. et al., 1986; Stanley W.C. et al., 1985; Stanley W.C. et al., 1986). Однако не дизоксия является причиной усиленной выработки молочной кислоты, вместе с возрастанием ее концентрации в мышцах и крови во время максимальных нагрузок.

Немаловажную роль в этом процессе играют гормоны. К примеру, адреналин препятствует быстрому удалению образовавшегося лактата из мышц при физической нагрузке. Это обусловлено высокой активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ), АТФазы, пируватдегидрогеназного комплекса,

малат-аспартатного и глицерофосфатного челноков (Bergman B.C. et al., 1999; Mazzeo R.S. et al., 1986; Stanley W.C. et al., 1985; Stanley W.C. et al., 1986; Poole D.C. et al., 2021).

Лактатдегидрогеназа, основной фермент, принимающий участие в реакциях гликолиза, диссоциирует при физиологических значениях pH, однако свободные протоны не снижают содержание ЛДГ при нагрузке (Bergman B.C. et al., 1999; Mazzeo R.S. et al., 1986; Poole D.C. et al., 2021).

Можно предположить, что лактат не является единственным фактором усталости и утомления мышечной ткани. Возможно, основную роль медиатора утомления мышц играет протон водорода – неизменный спутник лактата в эквивалентных количествах и один из основных стимуляторов метаборецепторов мышечного волокна поперечнополосатой мускулатуры.

Накопление лактата при ФН является результатом множества взаимодействующих физиологических и биохимических процессов, а не изолированно лимита окислительного фосфорилирования (Bergman B.C. et al., 1999; Poole D.C. et al., 2021). Лактат является важным посредником в многочисленных метаболических процессах организма (Bergman B.C. et al., 1999; Faseb J. et al., 2007; Mazzeo R.S. et al., 1986; Stanley W.C. et al., 1985; Poole D.C. et al., 2021).

В одной из недавних статей, посвященной изменениям метаболизма при ФН (Poole D.C., 2021), важная роль в этих процессах была отведена иону лактата, который рассматривался в качестве координатора метаболизма всего организма. Показано роль лактата в качестве важного энергетического субстрата (Bergman B.C. et al., 1999; Mazzeo R.S. et al., 1986; Stanley W.C. et al., 1985; Poole D.C. et al., 2021); основного триггера глюконеогенеза (Bergman B.C. et al., 2000; Emhoff C.A. et al., 2013; Messonnier L.A. et al., 2013; Stanley W.C. et al., 1988); сигнальной молекулы (Brooks G.A. et al., 2009; Brooks G.A. et al., 2016; Brooks G.A. et al., 1984; Brooks G.A. et al., 2002;

Hashimoto T. et al., 2007).

В 1930 году Варрен Хардинг Уолес описал «Owles's point» – накопление лактата после достижения определенного метаболического порога (Owles W.H. et al., 1930). Уолес отметил, что повышение содержания лактата в крови связано с накоплением в крови углекислого газа. Это и послужило основой для Карлмана Вассермана, опирающегося на предположение, что причиной накопления лактата является развитие дизоксии мышечной ткани, предложить неинвазивный способ определения порога метаболических изменений при физической нагрузке (Wasserman K. et al., 1986).

Позже многие исследователи показали, что накопление лактата как результат аноксии и дезоксии является чаще ожиданием, чем правилом. В 1967 году Велш продемонстрировал (Welch H.G. & Stainsby W.N., 1967), что мышцы кролика, отлично снабжаемые кислородом, в первые минуты физической нагрузки продуцируют лактат, затем содержание лактата начинает снижаться до преднагрузочных значений.

Снижение содержания лактата при продолжающейся ФН – весомый аргумент в пользу отсутствия дизоксии в мышечной ткани, т. к. молочная кислота, пируват и лактат могут использоваться в митохондриях только в присутствии кислорода (Poole D.C. et al., 2021).

Многими учеными лактат рассматривается как координатор метаболизма или «метаболический порог» организма, лимитирующий переносимость физической нагрузки вследствие развития усталости на фоне чрезмерного накопления протонов водорода в мышечной ткани (Bergman B.C. et al., 1999; Chen Y. et al., 2016; Mazzeo R.S. et al., 1986; Stanley W.C. et al., 1985; Stanley W.C. et al., 1986; Poole D.C. et al., 2021).

В работе D.C. Poole и др. термин «анаэробный порог» назван некорректным, имеющим лишь историческое значение, и во многих аспектах подтверждены наши выводы о последовательности включения

компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации при выполнении физической нагрузки (Леявина Т.А. и др., 2016, 2017), одним из таких приспособительных этапов является ЛП (Poole D.C. et al., 2021).

Использование предложенного в настоящей работе метода определения этапов компенсации энергетических затрат при ФН может помочь в стратификации больных сердечной недостаточностью по переносимости физической нагрузки.

В ходе настоящего исследования выявили отчетливую тенденцию к повышению переносимости ФН с уменьшением ФК ХСН. Так, из 37 больных ХСН II ФК 1 пациент достиг аэробного лимита, 78% больных достигли ТРК. Из 60 больных ХСН III ФК только 41% исследуемых достигли ТРК. Среди больных ХСН IV ФК ни один не достиг аэробного лимита и ТРК.

Тем не менее, все больные ХСН при выполнении КРТ достигли рН-порога и лактатного порога, поэтому величину $VO_{2ЛП}$ мы выбрали в качестве основы для расчета режима ФТ в режиме «без утомления» (Леявина Т.А. и др., 2016, 2017). Следует обратить внимание на то, что интенсивность аэробных тренировок на уровне лактатного порога соответствует 25-30% от VO_{2peak} , представляющую собой интенсивность ФН в 2 раза меньше рекомендованной больным ХСН для регулярной физической реабилитации (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020).

Выполнение упражнений с данной интенсивностью способствует улучшению переносимости физических упражнений, сохранению приверженности к ФР и позволяет плавно повышать тренировочную нагрузку.

Объектом второго фрагмента настоящей работы - исследования активности ЭРф в популяции больных ХСН - были пациенты с клинически выраженной ХСН (II-IV ФК, NYHA) со сниженной систолической функции

ЛЖ, находящиеся в стабильном состоянии на фоне оптимизированной комплексной терапии.

Терапевтические стратегии, ранее разработанные на основе нейрогормональной модели патогенеза ХСН, привели к улучшению выживаемости пациентов с СНнФВ, тем не менее, летальность у таких больных остается высокой и составляет 65% в течение 10 лет (McDonagh T.A. et al., 2021).

Одним из мало изученных направлений у больных ХСН является модуляция активности вегетативной нервной системы, при этом часть подходов связана со стимуляцией парасимпатического звена, часть - с подавлением симпатической активности. Многие из этих методов находятся на этапе разработки, а крупномасштабных клинических исследований их эффективности не проводили.

Одним из компонентов вегетативного дисбаланса при ХСН является эргорефлекс, степень активности которого отражает состояние биохимических и клеточно-молекулярных резервов адаптации мышечной ткани к физическим нагрузкам, и, следовательно, выраженность миопатии сердечной недостаточности.

Несмотря на ингибирующее действие β -АБ и блокаторов РААС, нейрогуморальная активация у больных ХСН остается постоянно повышенной вследствие хронической гиперактивации эргорефлекса (Aimo A. et al., 2021), поэтому поиск альтернативных способов снижения его активности у больных ХСН представляется актуальной задачей. Однако, неясно, зависит ли степень модуляции ЭРф у больных ХСН от режима физической реабилитации больного СН, получающего современную комбинированную болезнь-модифицирующую медикаментозную терапию.

Ранее некоторые исследователи изучали степень повышения активности ЭРф у больных ХСН (табл. 17).

Таблица 17 - Основные исследования активности эргорефлекса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Исследователь \ Характеристики	Год исследования	Количество исследованных больных	Основные результаты
M. Piepoli et al.	1996	12 больных СНнФВ, II-III ФК, на фоне ОМТ	Активность ЭРф исходно повышена, снижается на фоне 6 нед аэробных тренировок
D. Grieve et al.	1999	10 больных СНнФВ, II-III ФК, на фоне ОМТ и 8 ЗД	Активность ЭРф повышена при ХСН
M. Piepoli et al.	1999	92 больных стабильной ХСН II-IV ФК (34;27;31) на фоне ОМТ и 28 ЗД	Активность ЭРф повышена при ХСН, коррелирует с ФК ХСН
P. Ponikowski et al.	2001	38 больных СНнФВ, II-III ФК, на фоне ОМТ и 12 ЗД	Активность ЭРф повышена при ХСН
M. Piepoli et al.	2006	82 больных СНнФВ, II-IV ФК, и 25 ХСН+кахекия	Активность ЭРф повышена при ХСН, в большей

		на фоне ОМТ	степени при ХСН с кахексией
S. Pardaens et al.	2014	51 больной больных СНнФВ, II-IV ФК, на фоне ОМТ и 25 ЗД	Активность ЭРф не повышена у больных стабильной ХСН
Леявина Т.А. и др.	2022	412 больных СНнФВ, II-IV ФК, на фоне ОМТ	Активность ЭРф повышена при ХСН, коррелирует с ФК ХСН Активность ЭРф повышена при ХСН, коррелирует с ФК ХСН

Примечание: ЗД – здоровые добровольцы, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия, СНнФВ – сердечная недостаточность на фоне снижения сократительной способности миокарда, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭРф – эргорефлекс.

У здоровых лиц активность эргорефлекса в ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией не повышается. У больных ХСН гиперактивность ЭРф является проявлением патологии мышечной ткани - МСН.

S. Pardaens и др. сообщали, что активность ЭРф повышена только у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности, при этом было обследован 51 больной ХСН (Pardaens S. et al., 2014).

Другими исследователями (Piepoli M.F. et al., 2006; Ponikowski P.P. et al., 2001; Scott A.C. et al., 2003), напротив, показано, что активность ЭРф повышена у всех больных с ХСН - как в стабильном состоянии, так и в

состоянии декомпенсации. М.Ф. Pieroli и другие исследователи продемонстрировали драматическое увеличение активности ЭРф у больных ХСН и сопутствующей кахексией (Pieroli M.F. et al., 2006). М.Ф. Pieroli с соавторами отметили у больных ХСН связь активности ЭРф с поглощением кислорода на пике ФН VO_{2peak} и VE/VCO_2 (Pieroli M.F. et al., 1999).

Результаты настоящей работы полностью подтверждают наличие такой ассоциации у 412 больных ХСН. Мы обнаружили повышение активности ЭРф у 100% исследованных пациентов, что согласуется с данными большинства выше перечисленных авторов, и выявили статистически значимую связь ЭРф (по ΔVE и по $(\Delta VE1 - \Delta VE2)$) с ФК ХСН, объемом кислорода, поглощаемого на пике ФН и на уровне лактатного порога, а также с маркерами активности системного воспаления; тенденцию к возрастанию ЭРф (по ΔVE и по $(\Delta VE1 - \Delta VE2)$) у больных ХСН более старшего возраста. Ассоциации активности ЭРф с этиологией ХСН, полом, ИМТ не было установлено.

В настоящем исследовании выявлена бóльшая активность ЭРф у пациентов с большей выраженностью сердечной недостаточности по ФК NYHA: $r=0,57$, $p=0,005$, и более низкой толерантностью к физической нагрузке по VO_{2peak} : $r=-0,55$, $p=0,01$, с вентиляторным эквивалентом по углекислоте - VE/VCO_2 : $r=0,50$, $p=0,0004$.

На основании наличия связи активности ЭРф с функциональным классом ХСН, показана возможность стратификации больных по степени выраженности сердечной недостаточности, т.к. активность ЭРф увеличивается пропорционально увеличению ФК ХСН.

Данный факт позволяет предположить наличие высокого диагностического потенциала эргорефлекторной активности в качестве маркера выраженности хронической сердечной недостаточности и делает актуальным поиск методов воздействия на активность ЭРф, хронически

повышенную у больных ХСН, несмотря на современную терапию.

Вмешательством, которое может оказывать косвенное влияние на эргорефлекс при ХСН, является СРТ (Jaussaud J. et al., 2010). Сердечная ресинхронизирующая терапия может отсрочить наступление лактатного порога и снизить гиперактивность эргорефлекса, возможно, за счет увеличения мышечного окислительного метаболизма и снижения хемочувствительности к углекислому газу (Jaussaud J. et al., 2010).

Исследования, сочетающие биопсию мышц и молекулярный анализ структуры и функции мышечной ткани, могут помочь в будущем выбрать перспективные стратегии воздействия на активность эргорефлекса (Aimo A. et al., 2021).

Одним из эффективных способов воздействия на активность эргорефлекса являются физические тренировки (Cohen-Solal A. et al., 1999; Notarius C.F. et al., 2013; Toth M.J. et al., 2014). Было продемонстрировано, что на фоне аэробных тренировок длительностью 2-6 месяцев достигается снижение ЭРф более, чем на 15%: С.Ф. Notarius на 27 стабильных больных ХСН, получающих оптимальную медикаментозную терапию (Notarius C.F. et al., 2013), и М.Ж. Toth в исследовании с участием 10 больных ХСН на оптимальной терапии (Toth M.J. et al., 2014), сообщали о снижении активности ЭРф на фоне физических тренировок.

По результатам настоящей работы установлено, что динамика активности ЭРф отражает изменения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке у больных ХСН на фоне физической реабилитации.

В третьем фрагменте работы, посвященном сравнительному анализу безопасности и эффективности физических тренировок различной интенсивности приняли участие 297 больных ХСН III ФК.

Особенностью исследованной группы было наличие регулярного диспансерного наблюдения, организованного в соответствие с текущими рекомендациями по лечению ХСН (2013-2021), и осуществляемого кардиологами-специалистами по сердечной недостаточности.

Выбор того или иного метода тренировок с целью воздействия на биологические резервы адаптации к физической нагрузке и модуляции ЭРф остается открытым вопросом. Мы провели сравнение двух подходов к подбору режима аэробных ФТ: 1) расчет интенсивности аэробных тренировок на основании определения лактатного порога – или 25-30% VO_{2peak} ; 2) расчет интенсивности аэробных тренировок на основании 60% VO_{2peak} .

Была выявлена более выраженная активация биологических резервов адаптации к физической нагрузке на различных уровнях у больных ХСН, которые выполняли тренировочную нагрузку с более низкой интенсивностью – на уровне 25-30% VO_{2peak} .

Улучшение адаптации к ФН на системном уровне заключалось в снижении выраженности клинических проявлений ХСН, улучшении адаптивных возможностей респираторной системы, повышении ТФН, увеличении объема кислорода, поглощенного на пике ФН и на уровне лактатного порога, снижении активности системного воспаления; на уровне органов и тканей – в улучшении структурно-функциональных показателей миокарда, снижении активности ЭРф, уменьшении выраженности миопатии сердечной недостаточности; на клеточном уровне – в изменении структуры МВ и эндомизия; на молекулярном уровне - в изменении регуляции метаболических сигнальных путей, ответственных за структуру и функцию поперечнополосатой мышечной ткани.

В основной группе наблюдалось более выраженное увеличение объема кислорода, поглощенного как на пике физической нагрузки, так и на уровне

лактатного порога.

Пациенты группы сравнения, тренировавшиеся с интенсивностью, зарегистрированной на уровне 60% VO_{2peak} , также продемонстрировали улучшение исследуемых вышеуказанных параметров, но данное улучшение было менее выражено, чем у больных основной группы.

Адаптация респираторной системы к физической нагрузке заключалась в повышении объема минутной вентиляции легких на пике ФН и в увеличении эффективности вентиляции на всем протяжении нагрузочного тестирования.

После проведения тренировок у больных ОГ зарегистрировали более выраженное, по сравнению с больными ГС, снижение активности ЭРф как по динамике ДАД, так и по изменению объема минутной вентиляции легких и объема выделенной углекислоты.

После курса ФР в ОГ было зарегистрировано более выраженное уменьшение клинических проявлений ХСН, чем в ГС: 75% больных, тренировавшихся на уровне лактатного порога, были стабилизированы на уровне II ФК ХСН; в ГС подобная динамика наблюдалась только у 44% больных.

Таким образом, большая клиническая динамика, наряду с большей активацией компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к ФН: улучшением показателей потребления кислорода, увеличении объема минутной вентиляции легких, более значимой понижающей модуляцией ЭРф были продемонстрированы у пациентов, тренировки которых рассчитывали при учете динамики потребления кислорода на уровне лактатного порога.

Следовательно, персонализированные аэробные тренировки, режим которых рассчитывали на основании определения лактатного порога, позволяют более эффективно воздействовать на компенсаторно-

приспособительные механизмы адаптации к ФН у больных ХСН.

При регулярном выполнении физических нагрузок метаболизм в мышечной ткани сдвигается в сторону аэробного окисления, при этом снижается продукция молочной кислоты и протона водорода – одного из основных стимуляторов ЭРф (Scott A.C. et al., 2003; M.F. Piepoli et al., 2006). Так как хронический метаболический ацидоз способствует активации и прогрессированию хронического системного воспаления, в настоящей работе было исследовано влияние физических тренировок на некоторые маркеры воспалительной реакции.

Многими исследователями приведены доказательства наличия связи выраженности МСН с активностью системного воспаления (Amézqueta Í.L. et al., 2021; Schaap L. et al., 2009; Seiler M. et al., 2016; Shirazi L.F. et al., 2017).

Хроническое системное воспаление оказывает патологическое воздействие не только на сердечно-сосудистую систему, но и на скелетную мускулатуру, способствуя атрофии мышечной ткани и вызывая развитие МСН и саркопении (Schaap L. et al., 2009; Shirazi L.F. et al., 2017). При этом воспалительный процесс в миокарде и в скелетной мускулатуре инициируется задолго до манифестации клиники ХСН (Amézqueta Í.L. et al., 2021; Seiler M. et al., 2016).

Повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенок миокарда в сочетании с гипоксией периферических тканей приводит к активации клеток-источников цитокинов (Berezin A.E., 2020; Yerra V.G. and Advani A., 2022; Movassagh M. Et al., 2011; Saraon T., 2015). Результатом этого являются критическое повышение уровня циркулирующих цитокинов, негативные сердечно-сосудистые эффекты, изменение реологических свойств крови, способствующие еще большему повреждению миокарда (Yerra V.G. and Advani A., 2022). Механизм реализации гемодинамического и клинического влияния провоспалительных

цитокинов складывается из четырех ключевых составляющих (Berezin A.E., 2020; Yerra V.G. and Advani A., 2022; Saraon T., 2015):

- 1) отрицательного инотропного действия;
- 2) ремоделирования миокарда - необратимой дилатации полостей и гипертрофии КМЦ;
- 3) нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол;
- 4) усиления процессов апоптоза и аутофагии КМЦ и клеток периферической мускулатуры (Yerra V.G. and Advani A., 2022).

Ключевую роль в процессе фиброзирования миокарда играют макрофаги, запуская пролиферацию коллагена в ответ на различные стимулы (Yerra V.G. and Advani A., 2022). Активированные макрофаги индуцируют интерстициальный фиброз через активацию аргиназы, XIII фактора свертывания и трансформирующего ростового фактора- β (TGF- β). ИЛ-18, продуцируемый Т-клетками, вызывает экспрессию остеопонтина, инициирует фиброз и диастолическую дисфункцию (Yerra V.G. and Advani A., 2022).

Циркулирующие цитокины, изменяют активность факторов транскрипции генов, ответственных за регенерацию поперечнополосатой мышечной ткани, такой цитокин, как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) принимает непосредственное участие в протеолизе тяжелых цепей миозина (Amézqueta Í.L. et al., 2021). Повышение содержания фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), С-реактивного белка и интерлейкина-6 коррелируют со снижением мышечной массы и силы (Amézqueta Í.L. et al., 2021; Seiler M. et al., 2016). Повышение содержания ФНО- α также коррелирует с выраженностью СНнСФ (Amézqueta Í.L. et al., 2021). Наряду с прямым воздействием на сократительную способность миокарда, ФНО- α принимает участие в процессах его ремоделирования (Seiler M. et al., 2016).

Степень активности системного воспаления определяется множеством маркеров, таких как: избыток норадреналина, ренина, ангиотензина-II, альдостерона, эндотелина-I, вазопрессина, галектина-3, интерлейкина-1 β и интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и С-реактивного белка, свободные радикалы (Amézqueta Í.L. et al., 2021; Schaap L. et al., 2009; Seiler M. et al., 2016).

Тем не менее, оценить выраженность системного воспаления можно не только путем определения цитокинового профиля, но и с помощью показателей абсолютного количества форменных элементов крови и расчета их соотношения (Орехова Ю.Н. и др., 2018; Quan X.Q. et al., 2020; Vaduganathan M. et al., 2012; Waterhouse D. et al., 2008).

Было выявлено, что снижение отношения количества лимфоцитов к моноцитам связано с тяжестью ИБС и ХСН, наличием предшествующего инфаркта миокарда в анамнезе (Орехова Ю.Н. и др., 2018) и продемонстрирована прогностическая роль содержания циркулирующих в крови моноцитов в развитии ХСН (Quan X.Q. et al., 2020).

Было показано, что количество моноцитов является наиболее сильным прогностическим маркером развития ИБС и ХСН (Quan X.Q. et al., 2020).

Существуют свидетельства наличия связи выраженности МСН с активностью системного воспаления (Adamo L. et al., 2020; Shirazi L.F. et al., 2017). Данные настоящего исследования полностью подтверждают наличие такой ассоциации у больных ХСН на фоне сниженной систолической функции ЛЖ, компенсированной на уровне III ФК: выявлена прямая зависимость активности ЭРф и показателей активности системного воспаления, и обратная - с $VO_{2ЛП}$ и VO_{2peak} . Это является доказательством тесных патогенетических взаимоотношений между данными звеньями прогрессирования ХСН.

Возможность частичной инволюции, как хронического воспаления в

ОГ (более 20%), так и выраженности ЭРф в обеих группах на 15 - 53% выявлена на фоне длительных ФТ. Предположительно, уменьшение активности ЭРф является триггером снижения активности СНС, РААС и хронического системного воспаления.

Подтверждение данной гипотезы можно найти в современных открытиях патогенеза воспалительного процесса (Juliana C. et al., 2012; Martinon F. et al., 2002; Maslanik T. et al., 2013). Некоторые аспекты развития воспаления при повреждении клеток ишемического генеза в значительной мере обусловлены особенностями формирования инфламмосомы (Martinon F. et al., 2002) – цитоплазматического белкового комплекса с сенсорными молекулами, ассоциированными с каспазой 1. Активация инфламмосомы может быть вызвана стимуляцией токсинами различной природы, микрокристаллами, к примеру, моноуратом натрия и пирофосфат кальция, а также накоплением протонов водорода в клетке (Horvath G. L. et al., 2011; Lamkanfi M., Dixit V.M., 2009; Martinon F. et al., 2009).

Таким образом, можно проследить связь между активацией инфламмосом, выраженностью системного воспаления и активностью ЭРф вследствие развития раннего метаболического ацидоза в ишемизированных тканях, что наблюдается при ХСН.

Состояние мышечной ткани играет важную роль в прогрессировании ХСН. Поэтому ведется поиск методов воздействия на активность эргорефлекса и системного воспаления у больных сердечной недостаточностью.

В настоящее время существуют лекарственные средства, обладающих способностью ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (Сычев А.В., Мареев В.Ю., 2010). Положительное действие антицитокиновой терапии при различных воспалительных заболеваниях явилось предпосылкой к проведению подобных исследований при ХСН.

К препаратам данных групп относятся инфликсимаб, специфически связывающийся с ФНО-а (Токмачев Р.Е. и др., 2015). В настоящее время в Европе активно исследуется препарат талидомид, блокирующий транскрипцию ФНО-а. Предварительные результаты открытого исследования подтверждают увеличение ФВлж и дистанции 6-минутного теста, а также улучшение качества жизни (Токмачев Р.Е. и др., 2015).

К сожалению, результаты клинических испытаний антицитокиновых препаратов у пациентов с ХСН не доказали их эффективность (Frustaci A. et al., 2009; Mann D.L., 2004). Возможно, что концепция антицитокиновой терапии, основанная на результатах их применения у грызунов, не работает подобным образом в гетерогенной популяции пациентов с ХСН различной этиологии.

Нейтрализация действия провоспалительных цитокинов и блокада внутриклеточных сигнальных путей, в которых они участвуют, к примеру, сигнального пути МАП-киназ, являются дополнительным перспективным направлением ближайшего будущего (Li C. et al. 2016; Zhao J. et al., 2018).

Многими исследователями было показано противовоспалительное действие регулярных физических упражнений в исследованиях эффективности физической реабилитации у пациентов с ХСН (Abell B. et al., 2017; Adams V. et al., 2017; MacInnis M. J. et al., 2017; McMahon S. R. et al., 2017; Di Raimondo D. et al., 2017; Shah N. P. et al., 2018; Vella C. A. et al., 2017).

Положительный эффект ФР в отношении ФК ХСН, ТФН в значительной мере обусловлен улучшением структурно-функциональных характеристик поперечнополосатой мускулатуры: увеличением доли окислительных волокон скелетных мышц, увеличением количества митохондрий (Brown D. et al., 2017), повышением активности окислительных

ферментов, инициацией ангиогенеза (Giuliano C. et al., 2017; Piepoli M. F. et al., 2016; Wilson M. G. et al., 2016; Xanthos P. D. et al., 2017).

Результаты настоящей работы подтвердили эти данные: после курса регулярных аэробных упражнений значительно снизилась активность системного воспаления в ОГ, пациентам которой интенсивность тренировок была рассчитана на основании определения лактатного порога в режиме «без утомления» и, следовательно, без развития раннего метаболического ацидоза, что закономерно обусловило уменьшение активности эргорефлекса.

Дополнительными механизмами снижения активности ЭРф, как было показано зарубежными исследователями, могут быть: усиление микроциркуляции в скелетных мышцах в результате физических нагрузок, изменение соотношения капилляры/мышечное волокно, повышение метаболической емкости мышечных тканей вследствие увеличения размеров и количества митохондрий, а также изменения активности ферментов (Gielen S. et al., 2005). На уровне клинических проявлений это выражается в уменьшении выраженности одышки, снижении ЧСС и САД (Aimo A. et al., 2021; Alam M., Smirk F.H., 1937; Alam M., Smirk F.H., 1938; Kaufman M.P. et al., 1983; Nobrega A.C. et al., 2014; Scott A.C. et al., 2003).

Гиперактивность ЭРф отражает выраженность МСН и выраженность системного воспаления, обуславливает формирование основных симптомов ХСН – усталости, утомляемости, одышки, сердцебиения; является ключевым компонентом порочного круга в патогенезе сердечной недостаточности (рис. 1).

Благодаря доступному неинвазивному методу оценки активности ЭРф можно определить степень поражения скелетной мускулатуры и объективно оценить ФК ХСН.

Значимое воздействие ФТ на активность эргорефлекса раскрывает еще один механизм позитивного влияния инверсии ремоделирования скелетной

мускулатуры на дисбаланс вегетативной нервной системы больных ХСН и на течение сердечной недостаточности, оказывая дополнительный к ОМТ эффект относительно клинической выраженности ХСН и «золотого стандарта» оценки ее тяжести – показателя пикового потребления кислорода.

Изучение и персонификация подходов к модуляции ЭРф может открыть перспективы оптимального контроля нейрогуморальной активности и выраженности системного хронического воспаления, которые сохраняются даже на фоне современной комплексной терапии у больных ХСН.

Изменение активности ЭРф предположительно отражает не только изменения в скелетной мускулатуре, но и положительные структурно-функциональные процессы в миокарде. В настоящей работе продемонстрирована возможность инициации инверсии ремоделирования у больных ХСН III ФК на фоне персонифицированно подобранной физической реабилитации.

Процесс “сердечной саркопении” или метаболического ремоделирования миокарда, аналогичен тому, что происходит в скелетных мышцах. При этом нарушается контроль транскрипции ядерных генов, который регулирует способность окисления ЖК митохондриями кардиомиоцитов (Jin Z. et al., 2014; Kolwicz S.C. Jr. et al., 2013; Lopaschuk G.D. et al., 2010; Wei W. et al., 2014; Zhou R. et al., 2011).

У пациентов с сердечной недостаточностью снижается регуляция транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 (Lopaschuk G.D. et al., 2010; Mann D.L., 2005; Ventura-Clapier R. et al., 2004). Продемонстрирована гиперэкспрессия транспортера-1 монокарбоксильных кислот, облегчающего транспорт лактата (Шилов А.М., Князева Л.В., 2013; Шилов А.М. и др., 2017).

При сердечной недостаточности наблюдаются изменения всех трех компонентов энергетического обмена миокарда: используемого субстрата,

окислительного фосфорилирования и метаболизма высокоэнергетических фосфатов (Шилов А.М., Князева Л.В., 2013; Шилов А.М. и др., 2017; Ingwall J.S. et al., 2009; Lopaschuk G.D. et al., 2010; Mann D.L., 2005; Ventura-Clapier R. et al., 2004).

Одним из важных патофизиологических механизмов формирования СНнФВ является уменьшение содержания кальция в кардиомиоцитах (Майлян Д. Э. и др., 2019; Шилов А.М., Князева Л.В., 2013; Шилов А.М. и др., 2017; Ingwall J.S. et al., 2008; Lopaschuk G.D. et al., 2010; Mann D.L., 2005; Mora M. et al., 2018; Ventura-Clapier R. et al., 2004). Ионы кальция играют основную роль в процессе сопряжения возбуждения-сокращения и в модуляции систолической и диастолической функции сердца (Шилов А.М., Князева Л.В., 2013; Шилов А.М. и др., 2017; Ingwall J.S. et al., 2008; Mora M. et al., 2018; Reiken S., et al., 2003). Поступление ионов Ca^{2+} в цитоплазму, и элиминация их из цитоплазмы являются двумя основными факторами, определяющими скорость, интенсивность и продолжительность сокращения кардиомиоцитов (Майлян Д. Э. и др., 2019; Ingwall J.S. et al., 2009). При ХСН нарушается обмен кальция в КМЦ (Майлян Д. Э. и др., 2019; Шилов А.М., Князева Л.В., 2013; Шилов А.М. и др., 2017; Ingwall J.S. et al., 2008; Lopaschuk G.D. et al., 2010; Mann D.L., 2005; Mora M. et al., 2018; Ventura-Clapier R. et al., 2007).

Хроническая сердечная недостаточность также ассоциируется с нарушениями морфологической структуры, архитектоники и объема митохондрий в КМЦ (Habecker V. et al., 2016), что негативно отражается на активности процессов окисления и энергообразования в кардиомиоцитах (Lopaschuk G.D. et al., 2010). Отмечена положительная корреляция между повреждением митохондрий и индексами тяжести сердечной недостаточности, такими как содержание в плазме норадреналина, конечным диастолическим давлением левого желудочка и нарушением сократительной

функции миокарда (Шилов А.М., Князева Л.В., 2013; Шилов А.М. и др., 2017; Ingwall J.S. et al., 2008; Lopaschuk G.D. et al., 2010; Mann D.L., 2005; Ventura-Clapier R. et al., 2002).

При сердечной недостаточности наряду со снижением энергообразования, наблюдается нарушение передачи и утилизации энергии на фоне ухудшения процессов механотрансдукции (Habecker V. et al., 2016). В результате прогрессирует неспособность миокарда адаптировать образование энергии к энергетическим потребностям (Ingwall J.S. et al., 2009; Lopaschuk G.D. et al., 2010; Mann D.L., 2005).

Инверсия миокардиального ремоделирования является актуальной целью терапии (Pieske V., 2004). Поиск оптимальных способов и путей торможения инверсии ремоделирования постоянно продолжается.

Физические упражнения - единственный значимый терапевтический подход, препятствующий мышечному истощению при сердечной недостаточности, как скелетной мускулатуры, так и миокарда (Abell V. et al., 2017; Adams V. et al., 2017; MacInnis M. J. et al., 2017; McMahon S. R. et al., 2017; Di Raimondo D. et al., 2017; Shah N. P. et al., 2018; Vella C. A. et al., 2017). При выполнении ФТ снижается окислительный стресс, экспрессия провоспалительных цитокинов, и, возможно, изменяется активность метаболических сигнальных путей, важных для развития, роста и функционирования мышечной ткани (Abell V. et al., 2017; Adams V. et al., 2017; MacInnis M. J. et al., 2017; McMahon S. R. et al., 2017; Di Raimondo D. et al., 2017; Shah N. P. et al., 2018; Vella C. A. et al., 2017).

В клинических исследованиях эффективности аэробных тренировок выявлено улучшение диастолической функции левого желудочка и уменьшение КДРлж, увеличение ФВлж, ударного объема и сердечного выброса на пике нагрузки, а также увеличение VO_{2peak} , улучшение качества жизни, нормализация вариабельности сердечного ритма (Broughton K.M. et al.

2018; Ismail H., 2013; Keteyian S.J., 2012).

По данным других исследователей после курса физической реабилитации отмечено повышение VO_{2peak} , ассоциированное с улучшением систолической и диастолической функцией миокарда: увеличением фракции выброса ЛЖ, ранним и поздним трансмитральным коэффициентом наполнения, септальной и латеральной систолической и диастолической скоростью, уменьшением изоволюметрического времени релаксации на фоне длительных аэробных тренировок (Utomi V. et al. 2013).

В исследовании SMARTEX отмечено, что высокоинтенсивные интервальные тренировки и непрерывные тренировки умеренной интенсивности инициируют инверсию ремоделирования ЛЖ в группе пациентов с СНнФВ (Ellingsen Ø. et al., 2017). Другие исследователи, наоборот, показали, что у пациентов с ХСН тренировки на выносливость не изменяют показатели систолической и диастолической функции ЛЖ (Наykowsky M.J. et al., 2015).

По данным настоящего исследования в группе больных ХСН, выполняющих ФТ, режим которых рассчитывался на основании определения лактатного порога, инверсия ремоделирования миокарда была выражена в большей степени, чем у больных, которые тренировались по стандартной методике.

В подгруппе больных, выполняющих физические тренировки в течение 90 мин ежедневно, было выявлено наиболее выраженное статистически значимое уменьшение объемов полостей сердца и улучшение сократительной функции миокарда.

В подгруппе больных, выполняющих физические тренировки в течение 60 мин ежедневно, данные изменения были значимы, но менее выражены. В группе сравнения изменения структурно-функциональных показателей миокарда были недостоверны.

В ходе пошагового регрессионного анализа была выявлена связь степени снижения активности эргорефлекса и степени уменьшения КСОлж у больных хронической сердечной недостаточностью. Данная зависимость показала, что уменьшение КСОлж на 10 мл связано со средним увеличением показателя разницы дельта вентиляции на 140 мл/мин, т.е. со снижением активности эргорефлекса.

Таким образом, снижение активности ЭРф косвенно отражает снижение степени метаболического ацидоза и улучшение обменных процессов в миокарде больных ХСН на фоне ФТ, интенсивность которых рассчитана на основании определения лактатного порога. В свою очередь, снижение степени метаболического ацидоза и улучшение обменных процессов в миокарде инициирует инверсию ремоделирования сердца.

Результатами настоящего исследования продемонстрировано, что длительные аэробные тренировки, режим которых рассчитывался на основании определения лактатного порога, в большей степени способствуют инициации инверсии ремоделирования, чем аэробные тренировки, режим которых рассчитывался стандартным способом, активность ЭРф напрямую связана с выраженностью инверсии ремоделирования миокарда: снижение активности ЭРф ассоциировано со снижением конечно-систолического объема левого желудочка.

Снижение выраженности проявлений сердечной недостаточности, увеличение сократительной способности миокарда могут способствовать улучшению качества и продолжительности жизни больных ХСН (Davies E.J. et al., 2010; Taylor R.S. et al., 2014).

Качество жизни, или способность получать удовлетворение от жизни, отражает физическое, психологическое, эмоциональное и социальное состояние человека, и основывается на субъективном восприятии (Митьков В. В., 1998, Williams G.H., 1987).

Наиболее приемлемой методикой определения КЖ пациентов с ХСН является Миннесотский опросник качества жизни (MLHFQ) (Rector T.S. et al., 1987) – «распространенный, несложный, информативный, адаптированный для больных с ХСН» (Беленков Ю. Н., Мареев М.Ю., 2002).

Как в российских, так и в зарубежных исследованиях показана тесная корреляционная связь показателей КЖ по данным MLHFQ и выраженности ХСН, и отмечена прогностическая значимость этой методики (Davies E.J. et al., 2010; Rector T.S. et al., 1992; Taylor R.S. et al., 2014).

Физические тренировки, как было показано многочисленными исследователями, обладают положительным эффектом в отношении качества жизни больных ХСН (Davies E.J. et al., 2010; Taylor R.S. et al., 2014). Достаточно полно описаны устойчивые изменения КЖ у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне физических нагрузок с последующим наблюдением в течение 12 месяцев в систематических Кокрановских обзорах 2010г. и 2014г. (Davies E.J. et al., 2010; Taylor R.S. et al., 2014). При этом большинство исследователей использовали Миннесотский опросник КЖ.

Улучшение показателей КЖ было показано при анализе результатов всех исследований (Davies E.J. et al., 2010; Taylor R.S. et al., 2014). Кокрановское исследование показало, что улучшение параметров КЖ не зависит от вида физических тренировок и метода подбора интенсивности физической нагрузки (Davies E.J. et al., 2010; Taylor R.S. et al., 2014).

В настоящей работе отмечено более значимое улучшение качества жизни у больных ОГ на фоне персонализированных аэробных тренировок, режим которых рассчитывался на основании определения лактатного порога. Также была продемонстрирована лучшая переносимость ФР в ОГ и лучшая приверженность к выполнению ФН больными, тренирующимися с интенсивностью, определяемой на уровне лактатного порога.

Данный эффект может быть связан с более выраженным снижением

активности ЭРф и связанных с ним клинических проявлений ХСН: одышки, утомляемости, сердцебиения, на фоне улучшения структурно-функциональных характеристик поперечнополосатой мышечной ткани.

С целью анализа морфологических и функциональных изменений поперечнополосатой мышечной ткани на фоне персонализированных аэробных тренировок участникам исследования: здоровым добровольцам и больным ХСН III ФК была выполнена биопсия икроножной мышцы исходно и после 9 месяцев ФР.

Исходно в образцах биопсии икроножной мышцы больных ХСН III ФК было выявлено увеличение диаметра мышечных волокон и площади эндомизия поперечнополосатой мышечной ткани по сравнению с данными, полученными от здоровых добровольцев.

По завершении курса тренировок в образцах биопсии икроножной мышцы, полученных от больных сердечной недостаточностью, выявили уменьшение диаметра мышечного волокна, развившееся, предположительно вследствие уменьшения отека волокон и улучшение обмена веществ мышечной ткани (Zoll J. et al., 2002).

В популяции больных ХСН атрофия мышечной ткани тесно связана со снижением ТФН: уменьшение сердечного выброса в покое и при выполнении ФН приводит к снижению кровотока в скелетных мышцах, мышечная ткань не получают достаточного количества питательных веществ и кислорода, и подвергается либо стрессу, либо апоптотической и/или некротической гибели клеток (Lavine K.J. et al., 2017), что приводит к уменьшению толщины МВ и накоплению фиброзной и жировой ткани.

Несколько исследователей показали, что аэробные тренировки у пациентов с СНнФВ сопровождались увеличением доли окислительных мышечных волокон, повышением активности окислительных ферментов, снижением атрофии мышечных волокон, инициацией ангиогенеза и

улучшению аэробного метаболизма в мышечной ткани (Giuliano C. et al., 2017; Van Iterson E. H., 2017; Piepoli M. F. et al. 2016; Wilson M. G. et al., 2016; Xanthos P. D. et al., 2017; Zoll J. et al., 2002).

В исследованиях Selig S.E. и Hambrecht R. на примере биоптатов четырехглавой мышцы у пациентов с ХСН на фоне аэробных тренировок показано увеличение мышечной массы и повышение активности ферментов аэробного окисления в мышечной ткани (Hambrecht R. et al., 2005).

Некоторыми исследователями сообщалось, что изменения в скелетной мышце при ХСН, проявляются не только в динамике длины и диаметра МВ, но также в увеличении площади эндомизия и дезорганизации внутримышечной соединительной ткани, при этом нарушается нормальная структура эндомизия, что способствует ухудшению функции и биомеханических свойств скелетных мышц (Järvinen T.A. et al., 2002).

По результатам исследования биоптатов икроножной мышцы у больных хронической сердечной недостаточностью до и после курса персонализированной физической реабилитации были выявлены значимые изменения не только структуры и функции мышечных волокон, но и соединительной ткани, окружающей мышечные волокна. Гистологический анализ показал значимое уменьшение диаметра МВ и площади эндомизия после курса персонализированных ФТ.

Уменьшение толщины МВ у пациентов после курса персонализированных тренировок, выявленное в настоящем исследовании, согласуются с выводами A.I. Larsen и др., продемонстрировавшими улучшение ТФН наряду с уменьшением толщины МВ и увеличением плотности капилляров у пациентов с СН после 12-недельного курса физических упражнений (Larsen A.I. et al., 2002). A.I. Larsen и соавторы предположили, что диаметр МВ не увеличивался во время тренировки, чтобы сохранить меньшую площадь для более эффективной диффузии питательных

веществ и газов по капиллярным сетям. Действительно, такие клеточные изменения могут обеспечить поддержание достаточного уровня мышечных сокращений в течение более длительных периодов без усталости, что объясняет наблюдаемое повышение ТФН у пациентов ОГ, тренировочный режим которым рассчитывался на основании определения лактатного порога.

Вызванное тренировкой уменьшение площади эндомизия предположительно ассоциировано со стабилизацией системы механотрансдукции мышц не только на уровне отдельных МВ, но и на уровне тканей, способствуя улучшению обменных процессов в поперечнополосатой мышечной ткани и повышению ТФН.

Таким образом, на фоне регулярных аэробных тренировок у пациентов с сердечной недостаточностью было показано восстановление структурно-функциональных характеристик МВ, стабилизация системы механотрансдукции, повышение компактности, улучшение организации поперечнополосатой мышечной ткани у больных ХСН. Через 9 месяцев ФР гистологическая картина в образцах биопсии икроножной мышцы пациентов с сердечной недостаточностью была аналогична таковой у здоровых добровольцев.

У здоровых людей адаптация в ответ на ФТ обусловлена изменениями сократительных белков и их функции, метаболической регуляции, внутриклеточной сигнализации и транскрипционными изменениями, возможностью регенерации мышечной ткани, обусловленной наличием регенераторного потенциала СКППМ (Egan B., 2013).

До настоящего времени господствовало мнение, что у стволовых клеток скелетной мускулатуры больных ХСН нарушен регенераторный потенциал в силу ряда патологических факторов, в частности, на фоне активации протеосомного и лизосомально-аутофагического путей деградации белков, и влияния хронического метаболического ацидоза мышечной ткани,

развивающего на фоне гипоксии и гипотрофии (Yoshida T., 2016; Hendrickse P., 2019; Schiaffino S., 2013).

Для того, чтобы определить роль стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры в обеспечении терапевтического ответа на персонализированные физические тренировки, выполнено исследование, целью которого было выяснить, сохранены ли функциональные свойства СКППМ пациентов с ХСН. На модели клеточной дифференцировки СКППМ *in vitro* было продемонстрировано, что активность регенераторного потенциала и дифференцировка культуры стволовых клеток скелетной мускулатуры пациентов с ХСН не отличаются от аналогичных показателей стволовых клеток ЗД.

Клетки-предшественники скелетных мышц, выделенные из скелетных мышц ЗД и пациентов с ХСН, делились и дифференцировались *in vitro* одинаково хорошо. Уровень мРНК в стволовых клетках пациентов не отличался от уровня мРНК доноров.

Полученные результаты убедительно показали, что в стандартизированных, не агрессивных условиях, к примеру, в отсутствие метаболического ацидоза, *in vitro* резидентные стволовые клетки поперечнополосатой мускулатуры пациентов с ХСН сохраняют регенераторный потенциал аналогично клеткам ЗД.

Данный факт можно объяснить тем, что стволовые клетки скелетных мышц хорошо защищены от стресса и нарушений обмена веществ, и в благоприятных условиях, при отсутствии в среде избытка протонов водорода, могут инициировать восстановление мышечного волокна у пациентов с сердечной недостаточностью.

Таким образом, активация резидентных стволовых клеток скелетной мускулатуры у пациентов с ХСН возможна, и правильно подобранная программа персонализированных аэробных тренировок может

способствовать активации регенераторного потенциала стволовых клеток скелетной мускулатуры, восстановлению мышечной ткани, увеличению толерантности к физическим нагрузкам. Стволовые клетки поперечнополосатой мускулатуры можно рассматривать как перспективную мишень для лечения и профилактики мышечной атрофии и потери мышечной массы при сердечной недостаточности.

При сердечной недостаточности активируется система натрийуретических пептидов (НУП), которая, помимо участия в регуляции сердечно-сосудистой системы, также играет роль в регуляции регенераторного потенциала СКППМ (Bielmann C., 2015), окислении ЖК в клетках скелетных мышц человека (Engeli S. et al., 2012) посредством активации cGMP-сигнального пути, приводящего к стимуляции активируемого пролифератором пероксисом гамма-коактиватора рецептора 1-альфа (PGC-1 α) и усилению митохондриального дыхания.

В ходе настоящего исследования выявлено снижение уровня мРНК рецептора к НУП и отсутствие изменений уровня мРНК двух других рецепторов в образцах мышц у пациентов с ХСН. Это может свидетельствовать об увеличении активности системы натрийуретических пептидов в мышечной ткани пациентов (Rame J.E. et al., 2012), чтобы компенсировать нарушения в биогенезе митохондрий и метаболизме ЖК.

По результатам настоящего исследования продемонстрированы обусловленные тренировками изменения транскриптома скелетных мышц: было выявлено 26 биологических сигнальных путей, значимо активированных или подавленных на фоне курса персонализированных ФТ. Большинство дифференциально экспрессирующихся генов данных сигнальных путей ассоциированы с регуляцией роста и развития скелетной мускулатуры.

Выявлена значимая активация генов, участвующих в росте и

регенерации мышц, миогенной дифференцировке, регуляции постнатального роста и регенерации скелетных мышц (MEF2, MyoD, HSP90, IER5, NACA) (рис. 36).

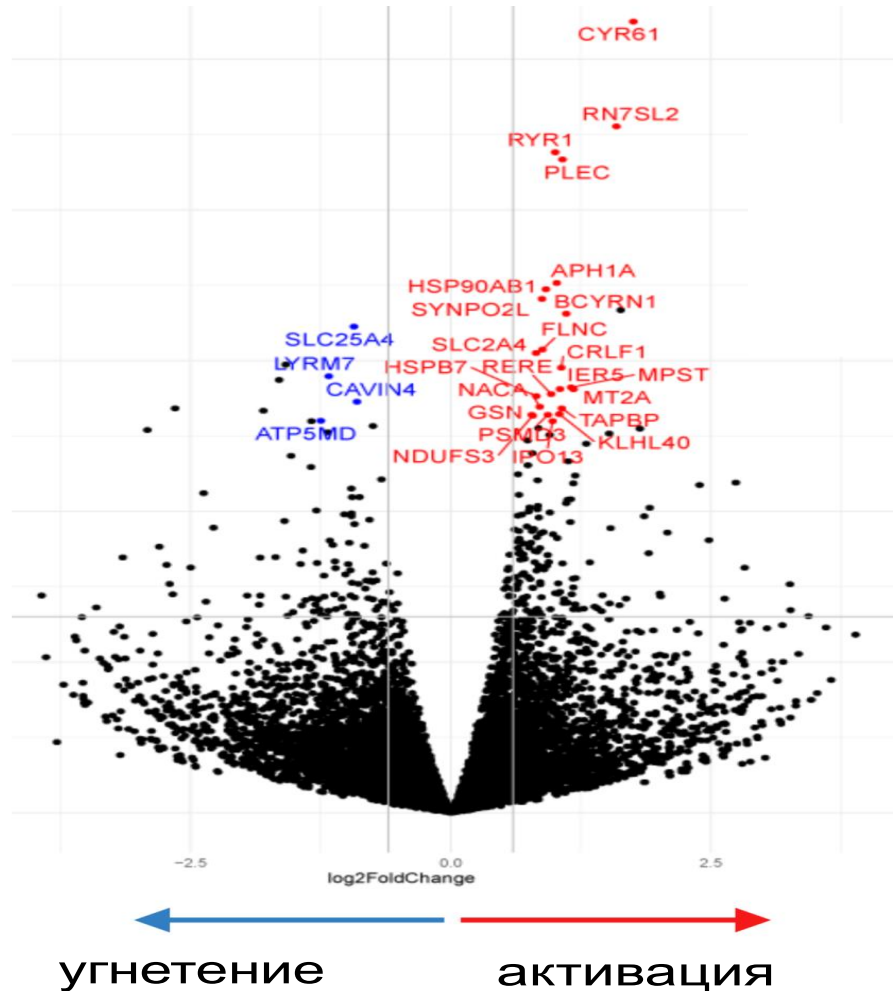


Рис. 36 - Гены, дифференциально экспрессирующихся в скелетной мускулатуре на фоне курса физических тренировок

Примечание: На рисунке представлены изменения транскриптома мышечной ткани в ответ на курс физической реабилитации: красным цветом выделены гены, экспрессия которых статистически значимо повысилась, синим – гены с пониженной экспрессией. Активация экспрессии: APH1A, anterior pharynx 1 – ген, кодирующий белок клеточной мембраны (Lu P. et al., 2014); BCYRN1, brain cytoplasmic RNA 1 - ген, кодирующий тканеспецифичный транскрипт РНК-полимеразы III (Singh R. et al., 2016);

CRLF1, cytokine receptor like factor 1 – ген, кодирующий рецептор к цитокину I типа (Zheng Z. et al., 2020); CYR61, cysteine-rich angiogenic inducer 61 - ген, кодирующий белок клеточного матрикса, регулирующий процессы механодетекции и механотрансдукции в мышечной ткани (Xie L. et al., 2019); FLNC, filamin C - ген, кодирующий белок филамин C - актин-связывающий белок C (Agarwal R. et al., 2021); GSN, gelsolin – ген, кодирующий белок, связанный с актином, участвует в сокращении и расслаблении мышечных волокон (Haltia M. et al., 1992; Potrč M. et al., 2021); HSP90AB1 и HSPB7, heat shock proteins – гены, кодирующие белки теплового шока (Haase M., Fitz G., 2016); IER5, immediate early response 5 – ген, кодирующий белок немедленного раннего ответа, может играть важную роль в опосредовании клеточного ответа на митогенные сигналы (Wu Z. et al., 2021); IPO13, importin 13 — маркер прогениторных клеток - стволовых клеток, детерминированных на дифференцировку в определённый тип клеток (Huang X.F. et al., 2018); KLHL40, kelch like family member 40 - ген, кодирующий Kelch-подобный протеин, участвует в формировании терминального центра при созревании В-клеток (Yeung K.S. et al., 2020); MT2A, metallothionein 2A - ген, кодирующий белок белок субъединицы NADH-дегидрогеназы (убихинон), который расположен на внутренней мембране митохондрий и является самым крупным из пяти комплексов электрон-транспортной цепи (Pan Y.Q. et al., 2021); NACA, nascent polypeptide associated complex subunit alpha - ген, кодирующий белок, который связывается с основным фактором транскрипции с образованием полипептид-ассоциированного комплекса (Leszczyński P. Et al., 2020); NDUFS3, NADH: ubiquinone oxidoreductase core subunit S3 - ген, кодирующий один из компонентов железосернистого белка митохондриального NADH: убихинон-оксидоредуктазу (D'Angelo L. Et al., 2021); ND6, mitochondrially encoded nadh:ubiquinone oxidoreductase core subunit 6 – продукт гена входит в состав митохондриального комплекса I, являющегося «входным» компонентом системы электронного транспорта

митохондрий, ответственной за генерацию энергии в клетке (Cao K. et al., 2021); PLEC, plectin – ген, кодирующий плектин, гигантский белок, обнаруженный во всех клетках млекопитающих, который действует как связующее звено между тремя основными компонентами цитоскелета: актиновыми микрофиламентами, микротрубочками и промежуточными филаментами (Valari M. et al., 2019); PSMD3, proteasome 26s subunit - ген кодирует 26S протеасому представляющую собой мультикаталитический протеиназный комплекс с высокоупорядоченной структурой (Bencomo-Alvarez A.E. et al., 2021); RERE, arginine-glutamic acid dipeptide repeats — ген повторяющегося дипептида аргинин/глутамат, запускающего апоптоз (Scott D.A., Sherr E.H., 2019); RN7SL2, RNA component of signal recognition particle 7SL2 - длинная некодирующая РНК, входящая в состав эукариотической частицы узнавания сигнала (Ranjit P. et al., 2021); RYR1, ryanodine receptor 1 – ген, кодирующий рианодиновые рецепторы саркоплазматического ретикула поперечнополосатой мышечной ткани (Todd J.J. et al., 2018); TAPBP, transporter associated with antigen processing binding protein - ген, кодирующий трансмембранный гликопротеин, который опосредует взаимодействие между молекулами класса I основного комплекса гистосовместимости и транспортером, связанным с обработкой антигена, который необходим для транспортировки антигенных пептидов через мембрану эндоплазматического ретикула (Cui D. et al., 2016); TUBA1C, tubulin alpha 1c – ген, кодирующий структурный компонент цитоскелета, который участвует в организации микротрубочек (Gui S. et al., 2021).

Угнетение экспрессии: CAVIN 4, caveola associated protein 4 – ген, кодирующий сигнальные белки кардиомицитов, отвечающие за структурную организацию мифибрилл (Malette J. Et al., 2019); LYRM7, LYR motif containing 7 - белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству митохондриальных мотивов лейцина/тирозина/аргинина; активация экспрессии этого гена в адипоцитах вызывает аномальную морфологию

митохондрий и митохондриальную дисфункцию (Cherian A. et al., 2021); SELENOW, selenoprotein W - ген кодирующий селенопротеин, содержащий остаток селеноцистеина, который экспрессируется в скелетных мышцах, сердце и головном мозге (Kim H. et al., 2021); SLC25A4 и SLC2A4, solute carrier family 25 member 4 и solute carrier family 2 member 4 - продукты этих генов функционируют как закрытые поры, которые перемещают АДФ из цитоплазмы в митохондриальный матрикс и АТФ из митохондриального матрикса в цитоплазму, снижение экспрессии этих генов может указывать на переход регенеративных процессов от ранних стадий к поздним стадиям «созревания» мышечного волокна (Finsterer J. and Zarrouk-Mahjoub S., 2018).

На фоне персонализированных аэробных физических нагрузок выявлена повышенная регуляция саркомерных генов и генов сигнального пути регуляции обмена кальция (MYH7, ACTA1, TNNT1, TNNT3, TNNT1, MYL9, MYOM2, MYOM1, RYR1), что обуславливает улучшение сокращения и расслабления МВ (Майлян Д. Э. и др., 2019; Todd J.J. et al., 2018) (рис. 36).

Также отмечена выраженная активация экспрессии генов, ответственных за структурную целостность МВ, компоненты актин-интегринового цитоскелета (ACTB, ACTG1, GSC, LIMS2). Эта группа также содержит подмножество генов, ассоциированных с Z-диском (FLNC, PLEC, KLHL40, SYNPO2L, HSPB7) и сигнальных генов, вовлеченных в механодетекцию и механотрансдукцию (CYR61), что отражает улучшение обменных процессов в МВ больных ХСН на фоне персонализированных аэробных тренировок (Agarwal R. et al., 2021; Haase M., Fitze G., 2016; Valari M. et al., 2019; Xie L. et al., 2019) (рис. 36).

Обнаружена повышенная экспрессия генов, опосредующих ацидификацию внутриклеточных органелл эукариот, необходимых для генерации протонного градиента в синаптических пузырьках (АТР6V1B2, АТР6V1F, АТР6V0A1, АТР6AP1, АТР6V0D1) и относящихся к сигнальному

пути, регулирующему гидролиз АТФ, связанный с протонным транспортом. Данный эффект, возможно, обуславливает нейтрализацию чрезмерной ацидификации мышечного волокна путем удаления избытка протонов водорода – одного из основных стимуляторов ЭРф (Lelyavina T.A. et al., 2017; Scott A.C. et al., 2003; Иванова А.О. и др., 2019).

Отмечено повышение экспрессии генов, ответственных за поддержание электрохимических градиентов ионов Na^+/K^+ через плазматическую мембрану (ATP1A1, ATP1A2), и генов, участвующих в инсулинзависимом транспорте глюкозы (GLUT4) и функционировании митохондрий (SLC25A4, NDUFS3, LYRM7, ND6), что обеспечивает улучшение метаболизма и биоэнергетического потенциала мышечной клетки, что подтверждается данными других исследователей (Lindholm E. et al., 2014; Popov D. et al., 2018; Popov D. et al., 2019).

Показанное в настоящем исследовании положительное влияние длительных персонализированных аэробных тренировок на обмен кальция согласуется с данными других исследователей (Майлян Д. Э. и др., 2019; Sossalla S. et al., 2010).

Учитывая важную роль и универсальность МАП-киназных механизмов регуляции клеточного роста и дифференцировки (Bernet J.D. et al. 2014; Eblen S.T., 2012; Keshet Y. and Seger R., 2010; Li C. et al. 2016; Liu R., Molkentin J.D., 2016; Plotnikov A. et al., 2011; Sabio G. and Davis R.J., 2014; Takeshima H. et al. 2012; Zhao J. et al., 2018), является перспективным изучение участия данных механизмов в таких универсальных биологических процессах, как воспаление, апоптоз, ремоделирование миокарда и регенерация тканей, и поиск способов влияния на эти процессы.

Инактивация МАПК опосредует патологическое изменение реакции различных тканей, в том числе мышечной ткани и миокарда, на физиологические и патологические стимулы (Bernet J.D. et al. 2014;

Takeshima H. et al. 2012; Zhao J. et al., 2018). В настоящее время ведется активный поиск методов блокирования МАП-киназных сигнальных каскадов у больных с патологией сердечно-сосудистой системы.

Использование стимуляторов и блокаторов МАП-киназных механизмов перспективно в качестве нового направления в лечении ХСН (Li C. et al. 2016; Zhao J. et al., 2018), патогенез которой связан с нарушением клеточной дифференцировки, пролиферации, выработки провоспалительных цитокинов, развитием ремоделирования миокарда.

М. Li и др. (Li C. et al. 2016) показали, что MAP-киназа p38 участвует в регуляции продукции провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6. MAP-киназа p38 активируется в сердце при ишемии, повышении внутриполостного давления (Li C. et al. 2016; Liu R., Molkentin J.D., 2016; Zhao J. et al., 2018). Активация p38 в кардиомиоцитах существенно влияет на экспрессию и выделение провоспалительных цитокинов (Zhao J. et al., 2018).

Напротив, подавление активности p38 за счет селективного блокатора SB239068 блокирует выход из клеток провоспалительных цитокинов и увеличивает их аккумуляцию в клетках (Liu R., Molkentin J.D., 2016; Li C. et al. 2016; Zhao J. et al., 2018). Активация p38 прямо влияет на ремоделирование внеклеточного матрикса и развитие контрактальной дисфункции (Eblen S.T., 2012; Takeshima H. et al. 2012).

Применение активатора МКК6bE инициирует фиброз, а блокатора p38 — снижает интенсивность данного процесса (Bernet J.D. et al. 2014). Таким образом, подавление p38 может быть эффективно в отношении профилактики прогрессирования ХСН.

Блокада p38 МАП-киназ улучшает функционирование сердечной мышцы во время ишемии (Molkentin J.D., 2016).

В исследовании D. Carter и др. показали, что местное применение блокатора p38 МАП-киназ приводит к снижению содержания интерлейкинов (IL) IL-6 и IL-1 β в плазме крови (Ambrosino C., Nebreda A.R., 2001; Avruch J., 2007; Kytтарis V. C., 2012; Meure, S.K., 2018).

T. Okada с соавторами изучили влияние ингибитора p38 MAPK SB-203580 на апоптоз и некроз кардиомиоцитов (Okada T. et al., 2020). Выявлено, что p38 MAPK активируется через 2 часа после развития ишемии, и эта активация наиболее выражена в период ранней реоксигенации. Этот процесс ассоциирован с фосфорилированием и трансформацией белков теплового шока, на этом фоне активируется каспаза 3 и увеличивается фрагментация ДНК (Kytтарis V. C., 2012; Meure S.K., 2018). Применение ингибитора p38 MAPK блокирует развитие апоптоза кардиомиоцитов при ишемии, что позволяет рассматривать антагонисты p38 MAPK в качестве перспективных средств для лечения хронической сердечной недостаточности (Meure S.K., 2018).

Тем не менее, клиническое применение ингибиторов MAPK в настоящее время ограничено их недостаточной эффективностью, возможно, обусловленной недостаточным дозированием данных препаратов из-за побочных эффектов, или нежелательной активацией других киназ, которые могут взять на себя роль p38 МАП-киназ при активации клеток (Ambrosino C., Nebreda A.R., 2001; Avruch J., 2007; Kytтарis V. C., 2012; Meure, S.K., 2018).

По результатам настоящей работы показана эффективность аэробных тренировок в отношении стимуляция пути, способствующего инактивации митоген-активированных протеинкиназ. Инактивация MAPK-пути, вызванная регулярными длительными персонифицированными аэробными нагрузками, может способствовать предупреждению истощения скелетной мускулатуры у пациентов с ХСН за счет восстановления регенераторного

потенциала СКППМ, уменьшения интенсивности процессов системного воспаления, торможения ремоделирования миокарда.

Изменения, возникающие в поперечнополосатой мышечной ткани при хронической сердечной недостаточности, в частности, хронический метаболический ацидоз, способствуют запуску нескольких патогенетических механизмов прогрессирования данного патологического состояния: гиперактивации ЭРф, СНС, системного воспаления, ремоделирования миокарда, убиквитин-протеосомной системы, аутофагии, МАП-киназного сигнального каскада (рис. 37).

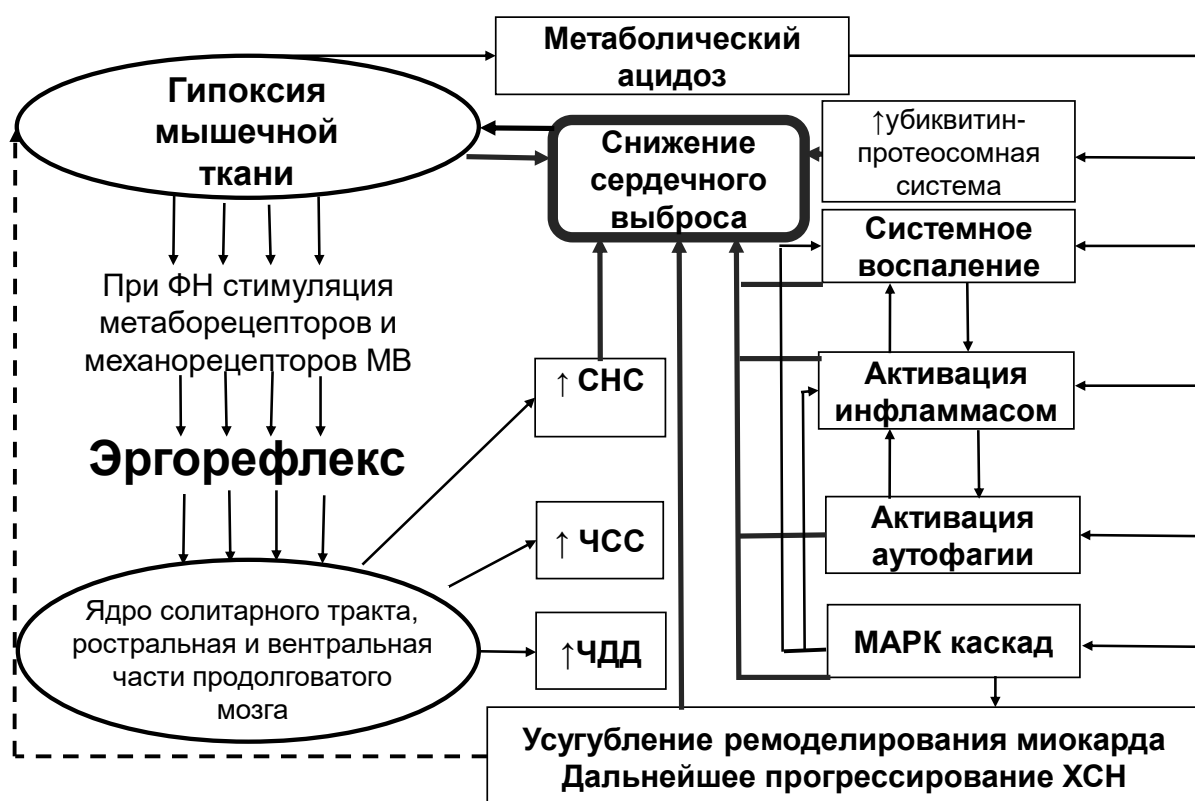


Рис. 37 – Звенья патогенеза хронической сердечной недостаточности, связанные с развитием гипоксии и хронического метаболического ацидоза поперечнополосатой мускулатуры

Примечание: МАПК – митогенактивируемые протеинкиназы, СНС – симпатическая нервная система, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС

– частота сердечных сокращений, ФН – физическая нагрузка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Регулярные аэробные тренировки с интенсивностью, рассчитанной на основании определения лактатного порога, обладают положительным эффектом в отношении многих из вышеперечисленных звеньев патогенеза ХСН (рис. 38).



Рис. 38 – Влияние регулярных аэробных тренировок с интенсивностью, рассчитанной на основании определения лактатного порога, на основные звенья патогенеза хронической сердечной недостаточности

Примечание: МАПК – митогенактивируемые протеинкиназы, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФН – физическая нагрузка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таким образом, результатами настоящего исследования подтверждена большая безопасность и эффективность персонализированных аэробных

тренировок, интенсивность которых была рассчитана на основании определения лактатного порога и составила 25-30 % от VO_{2peak} , чем тренировок с интенсивностью 60 % VO_{2peak} , в отношении активации биологических резервов адаптации к физической нагрузке от органного и системного до молекулярно-клеточного уровня: уменьшилась выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности, активировались адаптивные возможности респираторной системы, улучшилась переносимость физической нагрузки, увеличился объем кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки и на уровне лактатного порога, снизилась активность системного воспаления; улучшились структурно-функциональные показатели миокарда, снизилась активность эргорефлекса, уменьшилась выраженность миопатии сердечной недостаточности; показано восстановление структуры мышечного волокна, эндомизия и изменение регуляции метаболических сигнальных путей, ответственных за структуру и функцию поперечнополосатой мышечной ткани.

Это обуславливает предпочтительный выбор метода расчета аэробных тренировок, основанного на определении лактатного порога, что соответствует 25-30 % от VO_{2peak} , с целью улучшения качества жизни пациента, влияния на выраженность клинических проявлений и патогенез сердечной недостаточности, предупреждения прогрессирования данного патологического состояния.

Выводы

1. Объем кислорода, поглощенного на уровне лактатного порога, составляет 25-30% VO_{2peak} , тесно связан с выраженностью и длительностью хронической сердечной недостаточности у больных сердечной недостаточностью II-IV функционального класса.
2. Выявлены тесные патогенетические взаимоотношения гиперактивности эргорефлекса, тяжести клинических проявлений хронической сердечной недостаточности, снижения толерантности к физической нагрузке, повышения активности отдельных маркеров системного воспаления, в связи с чем активность эргорефлекса может служить дополнительным неинвазивным маркером выраженности сердечной недостаточности и маркером эффективности программ физической реабилитации.
3. У больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса аэробные тренировки, рассчитанные на основании определения лактатного порога – на уровне 25-30% от VO_{2peak} , способствуют уменьшению функционального класса хронической сердечной недостаточности, повышению толерантности к физической нагрузке, снижению активности эргорефлекса и отдельных маркеров системного воспаления, улучшению качества жизни в большей степени, чем тренировки с интенсивностью на уровне 60% VO_{2peak} .
4. Выполнение тренировочной ходьбы продолжительностью более 90 минут в сутки, режим которой рассчитан на основании определения лактатного порога, ассоциировано с активацией физиологической инверсии ремоделирования миокарда в большей степени, чем аэробные тренировки, рассчитанные на основании определения 60% VO_{2peak} .
5. Стволовая клетка мышечной ткани пациентов с хронической сердечной

недостаточностью сохраняет регенераторный потенциал, что позволяет считать сателлитные клетки скелетной мускулатуры потенциальной мишенью для терапевтического воздействия.

6. Персонализированные аэробные тренировки у больных хронической сердечной недостаточностью способствуют стимуляции молекулярных путей и генов, ответственных за структуру и функцию поперечнополосатой мышечной ткани.

Практические рекомендации

1. При расчете режима длительных аэробных тренировок больным хронической сердечной недостаточностью с целью предупреждения развития мышечного утомления, оптимизации интенсивности и длительности физической нагрузки рекомендовано ориентироваться на определение лактатного порога, что соответствует 25-30% VO_{2peak} .
2. Оценку активности эргорефлекса целесообразно использовать в качестве дополнительного неинвазивного маркера выраженности хронической сердечной недостаточности.
3. Изменение активности эргорефлекса рекомендуется применять с целью динамической оценки эффективности физической реабилитации.
4. Для больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса интенсивность ежедневных физических тренировок должна составлять 25-30% VO_{2peak} при продолжительности не менее 60 минут.
5. С целью инициации инверсии ремоделирования миокарда больным хронической сердечной недостаточностью рекомендовано выполнение ежедневных аэробных тренировок с интенсивностью 25-30% VO_{2peak} , продолжительностью не менее 90 минут, длительностью не менее 6 месяцев.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Выполненное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы индивидуализации выбора метода физической реабилитации, повышения мотивации и приверженности пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отношении физических тренировок. Дальнейшее продолжение работы возможно в целях изучения уже представленных в данном исследовании биологических резервов адаптации к физическим нагрузкам у больных хронической сердечной недостаточностью с иным фенотипом, к примеру, имеющих сохраненную фракцию выброса левого желудочка, сопутствующие факторы риска гиподинамической миопатии - ожирение или более старший возраст и др.; и для разработки научно-обоснованных методов расчета режима силовых упражнений, высокоинтенсивных интервальных тренировок и тренировок дыхательной мускулатуры. Кроме того, заслуживают внимания вопросы изучения дополнительной модуляции всего спектра вегетативного дисбаланса в рамках персонализированного подхода к физическим тренировкам у больных сердечной недостаточностью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов

АП – анаэробный порог

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

АРА – антагонисты рецепторов 1 типа ангиотензина II

АРНИ – ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибиторы

АТ – ангиотензин

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВИИТ - высокоинтенсивные интервальные тренировки

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖК – жирные кислоты

ЗД – здоровые добровольцы

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИС – информированное согласие

ГС – группа сравнения

КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка

КЖ – качество жизни

КМЦ – кардиомиоцит

КРТ – кардиореспираторный тест

КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка

ЛП – лактатный порог

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

МАПК - митоген активированная протеинкиназа

МВ – мышечное волокно

МНП – мозговой натрийуретический пептид

МСН – миопатия сердечной недостаточности

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

ОГ – основная группа

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПСНС – парасимпатическая нервная система

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РНК – рибонуклеиновая кислота

РЦО - регионарная циркуляторная окклюзия

САД — систолическое артериальное давление

СВ – сердечный выброс

СДГ – сукцинатдегидрогеназа

СКППМ – стволовые клетки поперечнополосатой мышечной ткани

СН — сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность на фоне низкой фракции выброса левого желудочка

СНС – симпатическая нервная система

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТРК – точка респираторной компенсации

ТС – трансплантация сердца

ТФН – толерантность к физическим нагрузкам

ФВлж – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФН – физическая нагрузка

ФНО-а - фактор некроза опухоли альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – физическая реабилитация

ФТ – физические тренировки

ФУ – физические упражнения

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – число дыхательных движений в минуту

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭР - эргорецепторы

ЭРф – эргорефлекс

APH1A, anterior pharynx 1 – ген, кодирующий белок клеточной мембраны

ATS, American Thoracic Society – Американское общество специалистов в области торакальной медицины

ACCP, American College of Chest Physicians – Американский колледж общество специалистов в области торакальной медицины

β -АБ – β -адреноблокаторы

BCYRN1, brain Cytoplasmic RNA 1 - ген, кодирующий тканеспецифичный транскрипт РНК-полимеразы III

BR, breathing reserve – дыхательный резерв

Ca^{2+} - ионы кальция

CAVIN4, caveola associated protein 4 – ген, кодирующий сигнальные белки кардиомицитов

cGMP – циклический гуанозинмонофосфат

CO_2 — углекислый газ

CRLF1, cytokine receptor like factor 1

CYR61, cysteine-rich angiogenic inducer 61 - ген, кодирующий белок клеточного матрикса, регулирующий процессы механодетекции и механотрансдукции в мышечной ткани

DMEM, Dulbecco's modified Eagle's medium – модифицированная среда Дальбекко

FCS - эмбриональная сыворотка коровы

FLNC, filamin C - ген, кодирующий белок филамин C

GLUT4 - инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы

GSN, Gelsolin – ген, кодирующий белок, связанный с актином,

H⁺ – протоны водорода

HSP90AB1, heat shock protein – ген, кодирующий белок теплового шока

HSPB7, heat shock protein – ген, кодирующий белок теплового шока

IER5, immediate early response 5 – ген кодирует белок немедленного раннего ответа

IPO13, importin 13 — маркер прогениторных клеток - стволовых клеток

K⁺ – ионы калия

KLHL40, kelch like family member 40 - ген, кодирующий Kelch-подобный протеин

LQ – нижний квартиль

LYRM7, LYR motif containing 7 – митохондриальный белок

МАРК, mitogen activated protein kinase - митоген активированная протеинкиназа

Me – медиана

MyHC, myosin heavy chain – тяжелая цепь миозина

MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire - Миннесотский опросник качества жизни

MT2A, metallothionein 2A - ген, кодирующий белок белок субъединицы NADH-дегидрогеназы

MYHs –тяжелые цепи миозина

Na⁺ - ионы натрия

NACA, nascent polypeptide associated complex subunit alpha - ген кодирует белок, который связывается с основным фактором транскрипции

NADH, nicotinamide adenine dinucleotide – Никотинамидадениндинуклеотид

NDUFS3, NADH: ubiquinone oxidoreductase core subunit S3 - ген, кодирующий один из компонентов железосернистого белка митохондриального NADH: убихинон-оксидоредуктазу

ND6, mitochondrially encoded ubiquinone oxidoreductase core subunit 6 – продукт гена входит в состав митохондриального комплекса I

NYHA – New York Heart Association

NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

O₂ — кислород

pO₂ - парциальное напряжение кислорода в крови

PGC-1α - активируемый пролифератором пероксисом гамма-коактиватор рецептора 1-альфа

PLEC, plectin – ген, кодирующий плектин,

PSMD3, proteasome 26s subunit - ген кодирует 26S протеасому

RER – дыхательное обменное отношение

RRER, Arginine-Glutamic Acid Dipeptide Repeats — ген повторяющегося дипептида аргинин/глутамат

RN7SL2, RNA component of signal recognition particle 7SL2 - длинная некодирующая РНК

RYR1, ryanodine receptor 1 – рианодиновые рецепторы

саркоплазматического ретикулума

TAPBP, transporter associated with antigen processing binding protein - ген, кодирующий трансмембранный гликопротеин

TUBA1C, Tubulin alpha 1c – ген, кодирующий структурный компонент цитоскелета

SELENOW, selenoprotein W - ген кодирующий селенопротеин

SLC25A4, solute carrier family 25 member 4 - продукт этого гена функционирует как закрытые поры митохондрий

SLC2A4, solute carrier family 2 member 4 - продукт этого гена функционирует как закрытые поры митохондрий

TGF- β - трансформирующий фактор роста β

UQ – верхний квартиль

V_E – объем минутной вентиляции легких

V_E/V_{CO_2} – дыхательный эквивалент для углекислоты, показывает сколько литров воздуха необходимо провентилировать легкими, чтобы вывести 1 литр углекислого газа

VO_2 - объем поглощенного кислорода

VO_{2peak} – объем кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки

V_{CO_2} – объем выделенной углекислоты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов, Д.М. Кардиореабилитация и вторичная профилактика Москва: ГЭОТАР-Медиа / Д.М. Аронов // 2021. - С. 337.
2. Арутюнов, Г.П. Современные подходы к реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиосоматика / Г.П. Арутюнов, Е.А. Колесникова, А.К. Рылова // Т. 1. - № 1. – С. 20-24.
3. Арутюнов, Г.П. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью Журнал Сердечная Недостаточность / Г.П. Арутюнов, Е.А. Колесникова, Ю.Л. Беграмбекова и др. // 2017. – Т. 18, №1. – С. 41–66.
4. Беленков, Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы Кардиоваскулярная терапия и профилактика / Ю.Н. Беленков, А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев и др. // 2008. - №2. – С.98-108.
5. Бойцов, С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах российской федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика / С.А. Бойцов, О.М. Драпкина, Е.В. Шляхто и др. // 2021. - Т. 20. - № 5. - С. 143-152.
6. Вишневский, А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в россии демографическое обозрение / А. Вишневский, Е. Андреев, С. Тимонин // 2016. – Т. 3. - №1. – С. 6-34.
7. Гильмутдинова, Л.Т. Влияние физических тренировок на эндотелиальную функцию и постинфарктное ремоделирование Современные проблемы науки и образования / Л.Т. Гильмутдинова, Н.Х. Янтурина, Г.Т. Бикбулатова и др. // 2011. – № 6.
8. Глезер, М. Ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью

- на амбулаторном этапе. Методические рекомендации для врачей амбулаторной практики / М. Глезер // – М.: ООО «Медиком». - 2015. – С. 32.
9. Горохова, С.Г. О бремени сердечной недостаточности в России. Медицина и общество / С.Г. Горохова, В.В. Ряженев, В.Ф. Пфаф // 2014. - №3. – С. 42-50.
10. Ерёмушкин, М.А. Применение дозированной ходьбы на санаторно-курортном этапе медицинской реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: учебно-методическое пособие М.: ФГБУ «НМИЦ РК» МЗ РФ; ММА «МедиаМедика» / М.А. Ерёмушкин, Т. Князева, Е.М. Стяжкина // 2018. – С. 32.
11. Ермилова, Е.В. Количественный анализ экспрессии генов Учебное пособие. – СПб: ТЕССА / Е.В. Ермилова, Ж.М. Залуцкая, Т.В. Лапина // 2010. – С. 104.
12. Жиленко, О.М. Приверженность к лечению у больных хронической сердечной недостаточностью Научное обозрение. Медицинские науки / О.М. Жиленко, В.С. Кукенгемер, М.С. Нейфельд // 2017. – № 5. – С. 37-40.
13. Жукова, А.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы внутриклеточной защиты при адаптации к изменению уровня кислорода: дис. д-ра биол. наук. / А.Г. Жукова // 2005. – С. 249.
14. Искусных, А.Ю. Исследование механизмов окислительно-восстановительного гомеостаза на примере системы «активированные нейтрофилы – перекисное окисление липидов – антиоксиданты»: дис. к.б.н. – Воронеж / А.Ю. Искусных // 2004.
15. Картышева, С.И. Физиология физических упражнений: учебно-методическое пособие. Воронеж: Воронежский государственный педагогический университет / С.И. Картышева // 2012. – С. 176.
16. Кобалава, Ж.Д. Значение сигнального пути “оксид азота — растворимая гуанилатциклаза — циклический гуанозинмонофосфат” в патогенезе

- сердечной недостаточности и поиске новых терапевтических мишеней. Кардиоваскулярная терапия и профилактика / Ж.Д. Кобалава, П.В. Лазарев // 2021. – Т. 20, №6. – С. 3035.
17. Колесникова Л.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патолофизиолога. Бюллетень сибирской медицины / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников // 2017. – Т. 16, 4. – С. 16–29.
18. Копанцева Е.Е. Регуляторы скелетно-мышечного миогенеза. Молекулярная биология / Е.Е. Копанцева, А.В. Белявский // 2016. - Т. 50, № 2. - С. 195–222.
19. Корягина, Ю. В. Курс лекций по физиологии физкультурно-спортивной деятельности: учебное пособие / Ю. В. Корягина, Ю. П. Салова, Т. П. Замчий. // – Омск: Изд-во СибГУФК. - 2014. – С. 152.
20. Куликов, Л.М. Управление спортивной тренировкой: системность, адаптация, здоровье. М.: ФОН / Л.М. Куликов // 1995. – С. 395.
21. Лелявина, Т.А. Патент на изобретение № 2574901 – "Индивидуализированный способ определения биологических резервов адаптации организма к физической нагрузке" / Т.А. Лелявина, М.Ю. Ситникова // 2016.
22. Лелявина, Т.А. Патент на изобретение № 2523068 "Способ подбора режима интенсивности аэробных тренировок в физической реабилитации больных сердечной недостаточностью" / Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Галенко В.Л. // 2017.
23. Лю, Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция) Алматы, КазНТУ / Б.Н. Лю // 2003. – С. 706.
24. Майлян, Д. Э. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал / Д. Э. Майлян, В. В. Коломиец // 2019. – Т. 24, № 9. – С. 78-85.
25. Мареев, В. Ю. Клинические Рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая

- декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология / В. Ю. Мареев [и др.] // 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8-158.
26. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам [Текст] / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшеничникова // М.: Медицина. – 1988. – 256 с.
27. Мохан, Р. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки [Текст] / Мохан Р., Гессон М., Гринхафф П. Олимпийская литература // 2001. – 296 с.
28. Опарина, О.Н., Кочеткова Е.Ф. Функциональные резервы адаптации Биологические науки / О.Н. Опарина, Е.Ф. Кочеткова // 2013. – Т. 19, № 12. - С. 32-33.
29. Орехова, Ю.Н. Информативность маркеров системного воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: влияние симптомов депрессии и рестеноза в анамнезе Медицинский вестник Юга России / Ю.Н. Орехова, Д.Н. Иванченко, Н.П. Дорофеева // 2018. – Т. 9, №1. – С. 70-79.
30. Поляков, Д. С. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА –Д – ХСН) / Д. С. Поляков и др. // Сердечная Недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 5. – С. 299–305.
31. Путилина, Ф.Е. Свободнорадикальное окисление / Ф.Е. Путилина, О.В. Галкина, Н.Д. Ещинко // СПб: Издательство СПб университета 2008. – 161 с.
32. Селье. Очерки об адаптационном синдроме. Москва: Медгиз, Физическое описание / Селье, Ганс // 1960. - №8, С. 254.
33. Ситникова, М. Ю. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry - RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология / М. Ю.

- Ситникова и др. // 2018. – Т. 78, № 10S. – С. 9-19.
34. Скулачев, В.П. Эволюция, митохондрии и кислород [Текст] Соросовский образовательный журнал / В.П. Скулачев // 1999. – №9. – С. 4–10.
35. Статистический бюллетень Российской Федерации. – 2020. // bul-migr20.xlsx – Яндекс Документы (yandex.ru)
36. Суцевич, Д.С. влияние физических упражнений на метаболизм и ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Наука молодых (Eruditio Juvenium) / Д.С. Суцевич, И.В. Рудченко, В.А. Качнов // 2020. - Т. 8, №3. С. 433-443.
37. Талибов, А.Х. Закономерности адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов к физическим нагрузкам на различных этапах многолетней подготовки АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук Физиология / А.Х. Талибов // 2014.
38. Терентьев, А.А. Биохимия мышечной ткани: учебное пособие ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, М. / А.А. Терентьев // 2019. - С. 76.
39. Терещенко, С.Н. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиологический вестник / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, О.Ю. Нарусов и др. // 2016. - № 2. – С. 3-33.
40. Токмачев, Р.Е. Активация провоспалительных цитокинов у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика / Р.Е. Токмачев, А.Я. Кравченко, А.В. Будневский // 2015 Т.14. №S2. - С.116-117
41. Тятенкова, Н.Н. Физиология висцеральных систем. Часть 2: Физиология сердечно-сосудистой и дыхательной систем: текст лекций. Яросл. гос. ун-т им. П. Г. Демидова. — Ярославль: ЯрГУ / Н.Н. Тятенкова // 2013. — С. 68.
42. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал / И. В. Фомин // 2016. – № 5.

43. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020. – Т. 25, №11. – С. 4083.
44. Цыпленкова, В.Г. Особенности митохондриального аппарата кардиомиоцитов при различных заболеваниях сердца и в эксперименте. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований / В.Г. Цыпленкова, П.В. Сутягин, В.Б. Суслов и др. // 2014. – № 8-2. – С. 53-56;
45. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании «эпидемиология сердечнососудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов // 2012. – 97, № 5.
46. Шлык, Н. И. Лечебная физическая культура при заболеваниях сердечнососудистой системы: учебно-методическое пособие. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет» / Н.И. Шлык // 2014. - 115 с.
47. Шляхто, Е.В. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России. Российский кардиологический журнал / Е.В. Шляхто, Н.Э. Звартау, С.В. Виллевалде и др. // 2020. – Т. 25, №12. – С. 4204.
48. Щегольков, А.Н. Морфофункциональные признаки рациональной и нерациональной адаптации мышц и сердца к высоким тренировочным нагрузкам Современный олимпийский спорт. – Олимпийская литература / А.Н. Щегольков, А.А. Приймаков, А.А. Пилашевич // 1993. – С. 277–279
49. Abdulla, J. A systematic review: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction / J. Abdulla [et al.] // Eur. J. Heart Fail. - 2007. – № .9. – P.129–135.
50. Abel, E. Cardiac hypertrophy with preserved contractile function after selective deletion of GLUT4 from the heart / E. Abel [et al.] // J Clin Invest. -

1999. - №104. – P.1703–1714.
51. Abel, E. Insulin signaling in the heart / E. Abel // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* - 2021. - №1. - P. 321(1). - E130-E145.
52. Abell, B. The Contribution of Individual Exercise Training Components to Clinical Outcomes in Randomised Controlled Trials of Cardiac Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-regression / B. Abell [et al.] // *Sports Med Open.* - 2017. – Vol 3, №1. - P. 19.
53. Adamo L. Reappraising the role of inflammation in heart failure / L. Adamo [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* - 2020. - №17, №5. - P. 269-285.
54. Adams, V. “Skeletal muscle alterations in HFrEF vs. HFpEF,” *Current Heart Failure Reports* / V. Adams [et al.] // 2017. - Vol. 14, № 6. - P. 489–497.
55. Adreani, C. Responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise / C. Adreani [et al.] // *J Appl Physiol.* - 1997. - №82. - P. 1811–1817.
56. Agostoni, P. How to perform and report a cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure / P. Agostoni [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2019. - №288. - P. 107-13.
57. Agarwal, R. Cardiomyopathy Variants Cause Protein and Lysosome Accumulation. *Circ Res* / R. Agarwal [et al.] // 2021. - Vol.17, №7. - P. 751-766.
58. Aimo, A. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease / A. Aimo [et al.] // *Eur J Heart Fail.* - 2021. - Vol 23, №9. - P. 1458-1467.
59. Aimo, A. Myocardial damage in a mitochondrial myopathy patient with increased ergoreceptor sensitivity and sympatho-vagal imbalance / A. Aimo [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2014. - №176. - P. 1396–1398.
60. Akiyama, E. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction / Akiyama E. [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2012. – Vol 60, №18. - P. 1778–86.
61. Aimo, A. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and

- cardiovascular function in health and disease / A. Aimo [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2021. – 23, №9. – P.1458-1467.
62. Alam, M. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles / M. Alam [et al.] // *J Physiol*. - 1937. -№89. - P. 372–383.
63. Alam, M. Observations in man on a pulse-accelerating reflex from the voluntary muscles of the legs / M. Alam [et al.] // *J Physiol*. - 1938. -№92. - P. 167–177.
64. Al-Omary, M. Mortality and Readmission Following Hospitalisation for Heart Failure in Australia: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Al-Omary [et al.] // *Heart Lung Circ*. - 2018. - Vol 27, №8. - P. 917-927.
65. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing / *American Journal Respiratory Care Medicine* - 2003. - №167. - P. 211–77.
66. Amann, M. Group III/IV muscle afferents impair limb blood flow in patients with chronic heart failure / M. Amann [et al.] // *Int J Cardiol*. - 2014. - 174(2). - P. 368-75.
67. Ambrosino, C. Cell cycle regulation by p38 MAP kinases / C. Ambrosino [et al.] // *Biol. Cell*. - 2001. – Vol. 93. - P. 47-51.
68. American Thoracic Society /American College of Chest Physicians ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2003. – Vol. 167. - P. 211–277.
69. Ambrosy, A. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries / A. Ambrosy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*.-2014. – Vol 63, №12. – P. 1123-1133.
70. Anand, I. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure / I. Anand [et al.] // *Trial (Val-HeFT) Circulation*. - 2003. – Vol 107, №9. – P. 1278–83.
71. Angius, L. Exercise intolerance and fatigue in chronic heart failure: is there a

- role for group III/IV afferent feedback / L. Angius [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2020. – Vol 27, № 17. – P. 1862-1872.
72. Anker, S. Hormonal changes and catabolic anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia *Circulation* / S. Anker [et al.] // 1997. – Vol 96, № 2. – P. 526–534.
73. Anker, S. Cachexia in heart failure is bad for you / Anker S. [et al.] // *Eur Heart J.* -1998. – Vol 19. –№ 2. – P. 191–3.
74. Anker, S. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction / S. Anker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. –№ 385. – P. 1451–1461.
75. Anker, S. Highlights of the mechanistic and therapeutic cachexia and sarcopenia research 2010 to 2012 and their relevance for cardiology / S. Anker [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. - 162. 73–76.
76. Antunes-Correa, L. Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure / L. Antunes-Correa [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2014. – 1. – Vol 307, №11. – P. H1655-66.
77. Arbab-Zadeh, A. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training *Circulation* / A. Arbab-Zadeh [et al.] // 2014. - Vol 130, №24. - P. 2152-2161.
78. Ashrafian, H. Metabolic mechanisms in heart failure *Circulation* / H. Ashrafian [et al.] // 2007. - № 116. – P. 434–448.
79. Ashrafian, H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion *Trends Genet* / H. Ashrafian [et al.] // 2003. –№ 19. – P. 263–268.
80. Avruch, J. MAP-kinase pathways: the first twenty years *Biochim Biophys Acta* / J. Avruch // 2007. - Vol 1773, №8. - P. 1150-1160.
81. Awaya, T. “Selective development of myogenic mesenchymal cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells,” *PLoS One* / T. Awaya [et al.] // 2012. - Vol. 7, №12. – P. e51638.
82. Aung L. Therapeutic potential and recent advances on targeting mitochondrial

- dynamics in cardiac hypertrophy: A concise review / L. Aung [et al.] // *Mol Ther Nucleic Acids*. - 2021. – Vol 24. – P. 416-443.
83. Bacurau, A. Aerobic Exercise and Pharmacological Therapies for Skeletal Myopathy in Heart Failure: Similarities and Differences / A. Bacurau [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. - 2016. – P.437-467.
84. Baggish A.L., Wang F., Weiner R.B., et al. Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes / A. Baggish [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. - 2008. - Vol 104, №4. - P. 1121-1128.
85. Bajpai, G. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and functions / G. Bajpai [et al.] // *Nat. Med.* - 2018. - № 24. – P. 1234–1245.
86. Ballesta García, I. High-intensity Interval Training Dosage for Heart Failure and Coronary Artery Disease Cardiac Rehabilitation. A Systematic Review and Meta-analysis / I. Ballesta García [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. - 2019. –Vol 72, № 3. – P. 233-243.
87. Baldassare J. The role of p38 mitogen-activated protein kinase in IL-1 transcription / J. Baldassare [et al.] // *J. Immunol.* - 1999. Vol.162, №9. P.5367-5373.
88. Barnett, J. A history of research on yeasts 5: The fermentation pathway. *Yeast* 20. - 2003. - P. 509– 543.
89. Baughman, J. Integrative genomics identifies MCU as an essential component of the mitochondrial calcium uniporter *Nature* / J. Baughman [et al.] // 2011. – Vol 476, № 7360. – P. 341–345.
90. Baumgartner, H. Calcium elevation in mitochondria is the main Ca²⁺ requirement for mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening / H. Baumgartner [et al.] // *J Biol Chem*. - 2009. – Vol. 284, № 31. – P. 20796–20803.
91. Beckie, T. Examining the challenges of recruiting women into a cardiac

- rehabilitation clinical trial / T. Beckie [et al.] // J Cardiopulm Rehabil Prev. - 2009. – Vol 29, № 1. – P. 13-21.
92. Beer M. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with ³¹P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy / M. Beer [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2002. - №40. – P. 1267-1274.
93. Bencomo-Alvarez, A. Proteasome 26S subunit, non-ATPases 1 (PSMD1) and 3 (PSMD3), play an oncogenic role in chronic myeloid leukemia by stabilizing nuclear factor-kappa B. Oncogene / A. Bencomo-Alvarez [et al.] // -2021.- Vol 40, №15.- P. 2697-2710.
94. Beckers, P. Comparison of three methods to identify the anaerobic threshold during maximal exercise testing in patients with chronic heart failure / P. Beckers [et al.] // Am. J. Phys. Med. Rehabil. - 2012. - №91. - P. 148–155.
95. Beckers P. Maintaining physical fitness of patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial / P. Beckersa [et al.] // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. - 2010. - №17. – P. 660–667.
96. Bei, Y. Exercise-induced circulating extracellular vesicles protect against cardiac ischemia-reperfusion injury / Y. Bei [et al.] // Basic Res Cardiol. - 2017. – Vol 112, № 4. – P. 38.
97. Belardinelli, R. 10-Year Exercise Training in Chronic Heart Failure / R. Belardinelli [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2012. – Vol 60, № 16. – P. 1521–8.
98. Belardinelli, R. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome Circulation / R. Belardinelli [et al.] // 1999. –№ 99. – P. 1173–1182.
99. Bekfani, T. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life I / T. Bekfani [et al.] // nt. J. Cardiol. - 2016. – № 222. – P. 41–46.

100. Ben Gal, T. Exercise programs for LVAD supported patients: A snapshot from the ESC affiliated countries / T. Ben Gal [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2015. - №201. – P. 215–9.
101. Berezin, A. Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers Dis Markers / A. Berezin [et al.] // 2020. - 2020. – P. 1215802.
102. Berezin, A. Epigenetics in heart failure phenotypes / A. Berezin // *BBA Clinical.* - 2016. –№ 6. – P. 31–37.
103. Bergman, B. Endurance training increases gluconeogenesis during rest and exercise in men / B. Bergman [et al.] // *Am J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* - 2000. - №278. – P. E244–E251.
104. Bergman, B. Active muscle and whole body lactate kinetics after endurance training in men / B. Bergman [et al.] // *J. Appl. Physiol.* - 1999. - № 87. – P. 1684–1696.
105. Bergman, B. Muscle net glucose uptake and glucose kinetics after endurance training in men / B. Bergman [et al.] // *Am J Physiol.* - 1999. - № 277. – P. E81– E92.
106. Bernet, J. P38 MAPK signaling underlies a cell-autonomous loss of stem cell self-renewal in skeletal muscle of aged mice / J. Bernet [et al.] // *Nat. Med.* - 2014. – №20. – P. 265-71.
107. Bertuzzi, R. Energy system contributions during incremental exercise test / R. Bertuzzi [et al.] // *Journal of Sports Science and Medicine.* - 2013. – Vol 12, № 3. – P. 454-60.
108. Biemann, C. Brain natriuretic peptide is able to stimulate cardiac progenitor cell proliferation and differentiation in murine hearts after birth / C. Biemann [et al.] // *Basic Research in Cardiology.* - 2015. - Vol 110, №1. - P. 455.
109. Binder, R. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing / R. Binder [et al.] // *Eur. J.*

- Prev. Cardiol. - 2008. - №15. – P. 726–734.
110. Blumenthal, J. Effects of Exercise Training on Depressive Symptoms in Patients with Chronic Heart Failure: The HF-ACTION Randomized Trial. / J. Blumenthal [et al.] // JAMA. - 2012. – Vol 308, №5. – P. 465–74.
111. Bogoyevitch, M. c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling: Recent advances and challenges /M. Bogoyevitch [et al.] // Biochim Biophys Acta. - 2010. - №1804. – P. 463-475.
112. Booth, F. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases / F. Booth [et al.] // Compr Physiol. - 2012. – Vol 2, №2. – P. 1143-211.
113. Bonaldo, P. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy / P. Bonaldo [et al.] // Dis Model Mech. - 2013. – Vol 6, №1. – P. 25-39.
114. Bowen, T. Small-molecule inhibition of MuRF1 attenuates skeletal muscle atrophy and dysfunction in cardiac cachexia / T. Bowen [et al.] // J Cachexia Sarcopenia Muscle. - 2017. – Vol 8, №6. – P. 939-953.
115. Bouzid, M. Radical Oxygen Species, Exercise and Aging: An Update. Sports Med / M. Bouzid [et al.] // 2015. - №45. – P. 1245–1261.
116. Braunwald, E. ACE inhibitors--a cornerstone of the treatment of heart failure / E. Braunwald // N Engl J Med. - 1991. – Vol. 325, № 5. – P. 351-353.
117. Brassard, P. Exercise Intolerance in Heart Failure. Did We Forget the Brain? / P.Brassard [et al.] // Can J Cardiol. - 2016. –Vol 32, № 4. – P. 475-84.
118. Braunwald, E. The Management of Heart Failure / E. Braunwald // Circulation: Heart Failure. - 2008. - №1. - P. 58–62.
119. Breitbart, A. Myostatin from the heart: Local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting / A. Breitbart [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2011. - № 300. – P. H1973–H1982.
120. Brink, M. Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I. Endocrinology / M. Brink [et al.] // 2001. – Vol 142. – P. 1489–1496.
121. Broughton, K. Mechanisms of Cardiac Repair and Regeneration Circulation

- Research / K. Broughton [et al.] // 2018. - Vol. 122, №8. - P. 1151- 1163.
122. Brooks, G. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J. Physiol* / G. Brooks // 2009. - №587. – P. 5591–5600.
123. Brooks, G. Energy flux, lactate shuttling, mitochondrial dynamics, and hypoxia / G. Brooks // *Exp. Med. Biol.* - 2016. - №903. – P. 439–455.
124. Brooks, G. Glycolytic end product and oxidative substrate during sustained exercise in mammals—the "lactate shuttle, *Comparative Physiology and Biochemistry - Current Topics and Trends, Volume A, Respiration - Metabolism – Circulation* / G. Brooks // 1984. – P. 208–218.
125. Brooks, G. Lactate shuttles in nature, *Biochem* / G. Brooks // *Soc. Trans.* - 2002. - №30. – P. 258–264.
126. Brown, D. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure / D. Brown [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* - 2017. - №14. – P. 238–250.
127. Brutsaert, D. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile -performance, and rhythmicity / D. Brutsaert // *Physiol Rev.* - 2003. – Vol 83, №1. – P. 59-115.
128. Brum, P. Aerobic exercise training in heart failure: impact on sympathetic hyperactivity and cardiac and skeletal muscle function / P. Brum [et al.] // *Braz J Med Biol Res.* - 2011. – Vol 44, №9. – P. 827–35.
129. Burchfield, J. Pathological ventricular remodeling, mechanisms. Part 1 of 2. *Circulation* / J. Burchfield [et al.] // 2013. - № 128. – P. 388–400.
130. Burks, T. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia / T. Burks [et al.] // *Sci. Transl. Med.* - 2011. - №3. – P. 82-87.
131. Callegaro, C. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness / C. Callegaro [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* - 2010. – 15. – Vol 171, №1. – P. 31-5.
132. Cao, K. Hypermethylation of Hepatic Mitochondrial ND6 Provokes

- Systemic Insulin Resistance / K. Cao [et al.] // *Adv Sci (Weinh)*. - 2021. - 2. – Vol 8, №11. – P. 2004507.
133. Carter, C. Differential effects of enalapril and losartan on body composition and indices of muscle quality in aged male Fischer 344 Brown Norway rats / C. Carter [et al.] // 2011. - №33. – P. 167–183.
134. Carter, H. Productivity costs of cardiovascular disease mortality across disease types and socioeconomic groups / H. Carter [et al.] // *Open Heart*. - 2019. – Vol 6, № 1. – P. e000939.
135. Cattadori, G. Exercise and heart failure: an update / G. Cattadori [et al.] // *ESC Heart Fail*. - 2018. - Vol 5, №2. – P. 222-232.
136. Cerletti M. Regulation and function of skeletal muscle stem cells. In *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* / M. Cerletti [et al.] // Cold Spring Harbor. - 2008. -Vol. 73. - P. 317-322.
137. Chance, B. The respiratory chain and oxidative phosphorylation / B. Chance [et al.] // *Adv Enzymol Relat Subj Biochem*. - 1956. - №17. – P. 65– 134.
138. Chatterjee, S. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Network meta-analysis / S. Chatterjee [et al.] // *BMJ*. - 2013. – Vol 346. – P. f55.
139. Chen J. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008 / J. Chen [et al.] // *JAMA*. - 2011. - Vol 306 №15. – P. 1669–1678.
140. Chen, Y. Lactate metabolism is associated with mammalian mitochondria / Y. Chen [et al.] // *Nat. Chem. Biol*. - 2016. – Vol 12. – P. 937–943.
141. O'Connor, C. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure HF- ACTION Randomized Controlled Trial / C. O'Connor [et al.] // *JAMA*. - 2009. – Vol 301, №14. – P. 1439-1450.
142. Cherian, A. Multifocal cavitating leukodystrophy-A distinct image in mitochondrial LYRM7 mutations / A. Cherian [et al.] // *Mult Scler Relat Disord*. - 2021. - №47. – P. 102615.

143. Chialà, O. Relationships between exercise capacity and anxiety, depression, and cognition in patients with heart failure / O. Chialà [et al.] // *Heart Lung*. - 2018. – Vol 47, №5. – P. 465-470.
144. Chuderland, D. Protein-protein interactions in the regulation of the extracellular signal-regulated kinase / D. Chuderland [et al.] // *Mol Biotechnol*. - 2005. - №29. – P. 57-74.
145. Cleland, J. G. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure / J. G. Cleland [et al.] // *European Heart Journal*. - 2013. –Vol. 34, № 46. –P. 3547–3456.
146. Coats, A. Effects of physical training in chronic heart failure /Coats A. [et al.] // *Lancet*. - 1990. – Vol 335. – P. 63–6.
147. Coats, A. Exercise training in heart failure / A. Coats [et al.] // *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. - 2000. – Vol 1. – P. 155–60.
148. Coats, A. Symptoms and quality of life in heart failure: The muscle hypothesis / A. Coats [et al.] // *Br. Heart J*. - 1994. - Vol 72. – P. S36–S39.
149. Cohn, J. Cardiac remodeling — concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling / J. Cohn [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2000. – Vol. 35. – P. 569–582.
150. Cohen-Solal, A. Exercise training in chronic heart failure: why? / A. Cohen-Solal [et al.] // *Heart Fail Rev*. - 1999. – Vol. 3. – P. 1–11.
151. Colucci, W. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: The REversal of VEentricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial / W. Colucci [et al.] // *Circulation*. - 2007. - Vol 116. – P. 49–56.
152. Connett, R. Defining hypoxia: a systems view of VO₂, glycolysis, energetics, and intracellular PO₂ / R. Connett [et al.] // *J Appl Physiol*. - 1990. - Vol 68. – P. 833– 842.
153. Connett, R. Lactate production in a pure red muscle in absence of anoxia:

- mechanisms and significance / R. Connett [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* - 1983. – Vol 159. – P. 327–335.
154. Connett, R. Lactate accumulation in fully aerobic, working, dog gracilis muscle / R. Connett [et al.] // *Am J Physio.* - 1984. - Vol 246. – P. H120–H128.
155. Conraads, V. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease / V. Conraads [et al.] // *Eur Heart J.* - 2002. – Vol 23, №23. – P. 1854–60.
156. Conraads, V. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure / Conraads V [et al.] // *European Heart Journal.* - 2004. – Vol 25, №20. – P. 1797–805.
157. Conraads, V. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: A position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / V. Conraads [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* - 2012. – Vol 14, №5. – P. 451–8.
158. Corrà, U. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in HF / U. Corrà [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* - 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 3–15.
159. Cosgrove, B. Rejuvenation of the muscle stem cell population restores strength to injured aged muscles. / B. Cosgrove [et al.] // *Nat. Med.* - 2014. – Vol 20. – P. 255–264.
160. Cui, D. Generating hESCs with reduced immunogenicity by disrupting TAP1 or TAPBP /D. Cui [et al.] // *Biosci Biotechnol Biochem.* - 2016. – Vol 80, № 8. – P. 1484-91.
161. Cunha, T. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart

- failure / T. Cunha [et al.] // PLoS ONE. - 2012. - № 7. – P. e41701.
162. Curcio, F. Sarcopenia and Heart Failure. *Nutrients* / F. Curcio [et al.] // 2020. – Vol 14, vol 12, № 1. – P. 211.
163. Curcio, F. Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) Score Is Related to Sarcopenia in Noninstitutionalized Older Adults / F. Curcio [et al.] // *J. Geriatr. Phys. Ther.* - 2019. – Vol 42. – P. 130–135.
164. D'Angelo, L. NDUFS3 depletion permits complex I maturation and reveals TMEM126A/OPA7 as an assembly factor binding the ND4-module intermediate / L. D'Angelo [et al.] // *Cell Rep.* - 2021. - Vol 20, Vol 35, № 3. – P. 109002.
165. Danoviz, M. “Skeletal muscle satellite cells: background and methods for isolation and analysis in a primary culture system,” *Methods in Molecular Biology* / M. Danoviz [et al.] // 2012. - Vol. 798. – P. 21–52.
166. Davies, E. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis / E. Davies [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* - 2010. – Vol 12, № 7. – P. 706–15.
167. Dai, H. Worldwide Trends in Prevalence, Mortality, and Disability-Adjusted Life Years for Hypertensive Heart Disease From 1990 to 2017 Hypertension / H. Dai [et al.] // 2021. - 77, № 4. – P. 1223-1233.
168. Dalal, H. The effects and costs of home-based rehabilitation for heart failure with reduced ejection fraction: The REACH-HF multicentre randomized controlled trial / H. Dalal [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* - 2019. – Vol 26, № 3. – P. 262-272.
169. Daubert, C. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: Insights from the European cohort of the REVERSE (resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction) trial / C. Daubert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. – Vol 54. – P. 1837–1846.

170. Delafontaine, P. The renin-angiotensin system and the biology of skeletal muscle: Mechanisms of muscle wasting in chronic disease states / P. Delafontaine [et al.] // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* - 2016. – Vol 127. – P. 245–258.
171. De Bruin, M. Intramuscular Connective Tissue Differences in Spastic and Control Muscle: A Mechanical and Histological Study. *PLoSOne* / M. De Bruin [et al.] // 2014. - №9. – P. 101038.
172. De Bruin, M. Intramuscular Connective Tissue Differences in Spastic and Control Muscle: A Mechanical and Histological Study. *PLoSOne* / M. De Bruin [et al.] // 2014. - №9. – P. 101038.
173. De Stefani, D. A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter / D. De Stefani [et al.] // *Nature*. - 2011. – Vol 476, №7360. – P. 336–340.
174. Dhillon, R. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* / R. Dhillon [et al.] // 2017. – Vol 33, №1. – P. 17-26.
175. Di Raimondo, D. New insights about the putative role of myokines in the context of cardiac rehabilitation and secondary cardiovascular prevention / D. Di Raimondo [et al.] // *Ann Transl Med.* - 2017. – Vol 5, №15. – P. 300.
176. Dick, S. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction / S. Dick [et al.] // *Nat. Immunol.* - 2019. - Vol 20. – P. 29–39.
177. Dickinson, J. Transcriptome response of human skeletal muscle to divergent exercise stimuli / J. Dickinson [et al.] // *J. Appl. Physiol.* - 2018. – Vol 124. – P. 1529-40.
178. Dos Santos, M. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating HF (SICA-HF) / M. Dos Santos [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* - 2017. – Vol 18. – P. 240–245.
179. Dumont, N. Satellite Cells and Skeletal Muscle Regeneration / N. Dumont

- [et al.] // *Compr Physiol.* - 2015. – Vol 1, Vol 5, №3. – P. 1027-59.
180. Dumont, N. Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function / N. Dumont [et al.] // *Development.* - 2015. – Vol 1, Vol 142, №9. – P. 1572-81.
181. Dun, Y. High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation / Y. Dun [et al.] // *Clin Geriatr Med.* - 2019. – Vol 35, №4. – P. 469-487.
182. Drexler, H. Explaining fatigue in congestive heart failure / H. Drexler [et al.] // *Annual Review of Medicine.* - 1996. – Vol. 47. - №.1. – P. 241–256.
183. Eblen ST: Extracellular-regulated kinases: Signaling from ras to ERK substrates to control biological outcomes *Adv Cancer Res.* - 2018. – Vol 138. – P. 99-142.
184. Ebner, N. Molecular mechanisms and treatment targets of muscle wasting and cachexia in heart failure: an overview / N. Ebner [et al.] // *Curr Opin Support Palliat Care.* - 2014. - №8. – P. 15–24.
185. Egan, B. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation / B. Egan [et al.] // *Cell Metab.* - 2013. – Vol 17. – P. 162-84.
186. Egan, B. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation / B. Egan [et al.] // *Cell Metab.* - 2013. – Vol 17. – P. 162–184.
187. Ellingsen, Ø. SMARTEX Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* / Ø. Ellingsen [et al.] // 2017. – Vol 28, Vol 135, №9. – P. 839-849.
188. Emami, A. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-Morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) / A. Emami [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* - 2018. – Vol 20. – P. 1580–1587.
189. Emhoff, C. Brooks, Gluconeogenesis and hepatic glycogenolysis during

- exercise at the lactate threshold / C. Emhoff [et al.] // J. Appl. Physiol. - 2013. - Vol 114. – P. 297–306.
190. Emhoff, C. Direct and indirect lactate oxidation in trained and untrained men / C. Emhoff [et al.] // J Appl Physiol. - 1985. - 2013. – Vol 115, №6. – P. 829-38.
191. Engeli, S. Briefreport Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle / S. Engeli [et al.] // J. Clin. Invest. - 2012. Vol. 122, № 12. - P. 4675–4679.
192. Epelman, S. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation / S. Epelman [et al.] // Immunity. - 2014. – Vol 40. – P. 91–104.
193. Faseb, J. Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis / J. Faseb [et al.] // Am. Soc. Exp. Biol. - 2007. –Vol. 21. – P. 2602–2612.
194. Faude, O. Lactate threshold concepts: how valid are they? / O. Faude [et al.] // Sports Med. - 2009. – Vol 39, №6. – P. 469-90.
195. Ferguson, D. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity / D. Ferguson [et al.] // Am J Cardiol. - 1992. – Vol 69, №5. – P. 523–31.
196. Ferrari, R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study / R. Ferrari // Arch Intern Med. - 2006. – Vol.166, № 6. – P. 659-666.
197. Finsterer, J. Phenotypic spectrum of SLC25A4 mutations / J. Finsterer [et al.] // Biomed Rep. - 2018. – Vol 9, №2. – P. 119-122.
198. Fisher, J. Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents / J. Fisher [et al.] // Exp Physiol. - 2014. – Vol 99. - №2. – P. 300-305.

199. Flather, M. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M. Flather [et al.] // *Eur Heart J.* - 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 215–225
200. Fletcher, W. Lactic acid in amphibian muscle / W. Fletcher [et al.] // *J Physiol.* - 1907. – Vol 35. – P. 247– 309.
201. Fleg, J. Exercise Therapy for Older Heart Failure Patients / J. Fleg [et al.] // *Heart Fail Clin.* - 2017. – Vol 13, №3. – P. 607-617.
202. Florea, V. Central and peripheral components of chronic heart failure: determinants of exercise tolerance / V. Florea [et al.] // *Int J Cardiol.* - 1999. – Vol 70, №1. – P. 51–6.
203. Flynn, K. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial / K. Flynn [et al.] // *JAMA.* - 2009. – Vol 301. - №14. – P. 1451–9.
204. Forte, M. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases. Italian Society of Cardiology (SIC). Working group on Cellular and Molecular Biology of the Heart / M. Forte [et al.] // *Br J Pharmacol.* - 2020. – Vol 15. – P. 29–38.
205. Franciosa, J. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure / J. Franciosa [et al.] // *Am J Cardiol.* - 1981. – Vol 47, №1. – P. 33–9.
206. Francis, D. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂ / D. Francis [et al.] // *European Heart Journal.* - 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 151-161.
207. Frangogiannis, N. The inflammatory response in myocardial infarction / N. Frangogiannis [et al.] // *Cardiovasc. Res.* - 2002. – Vol 53. – P. 31–47.
208. Frustaci, A. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: The

- TIMIC study / A. Frustaci [et al.] // *European Heart Journal*. - 2009. – Vol 30, №16. – P. 1995–2002.
209. Fujimoto, N. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction / N. Fujimoto [et al.] // *American Heart Journal*. - 2012. – Vol 164, №6. – P. 869-77.
210. Fulle, S. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing / S. Fulle [et al.] // *Exp. Gerontol*. - 2004. – Vol 39. – P. 17–24.
211. Garg, R. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative group on ACE inhibitor trials / R. Garg [et al.] // *JAMA J. Am. Med Assoc*. - 1995. – Vol 273. – P. 1450–1456.
212. Garnier, A. Depressed mitochondrial transcription factors and oxidative capacity in rat failing cardiac and skeletal muscles / A. Garnier [et al.] // *J Physiol*. - 2003. – Vol. 551. – P. 491–501.
213. Gary, J. Clinician’s Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults - A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation* / J. Gary [et al.] // 2010. – Vol 122. – P. 191-225.
214. Gary, R. Combined exercise and cognitive behavioral therapy improves outcomes in patients with heart failure / R. Gary [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. - 2010. – Vol 69, №2. – P. 119–31.
215. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. - 2018. – Vol 392. – P. 1789858.
216. Geir, S. Respiratory gas exchange indices for estimating the threshold *Journal of Sports Science and Medicine* / S. Geir [et al.] // 2005. - № 4. – P. 29-36.

217. Georgiopoulou, V. Health ABC Study. Exercise Capacity, Heart Failure Risk, and Mortality in Older Adults: The Health ABC Study / V. Georgiopoulou [et al.] // *Am J Prev Med.* - 2017. – Vol 52, №2. – P. 144-153.
218. Giallauria, F. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation / F. Giallauria [et al.] // *Community Monaldi Arch Chest Dis.* - 2018. - Vol 6, Vol 88, №3. – P. 987.
219. Giannoni, A. Peripheral reflex feedbacks in chronic heart failure: Is it time for a direct treatment / A. Giannoni [et al.] // *World J Cardiol.* - 2015. – Vol 26, Vol 7, №12. – P. 824-8.
220. Giannoni, A. Autonomic, functional, skeletal muscle, and cardiac abnormalities are associated with increased ergoreflex sensitivity in mitochondrial disease / A. Giannoni [et al.] // *Eur J Heart Fail.* - 2017. – Vol 19. – P. 1701–1709.
221. Giannuzzi, P. Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: results of the Exercise in Anterior Myocardial Infarction (EAMI) trial / P. Giannuzzi [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 1993. – Vol 22, №7. – P. 1821–9.
222. Gielen, S. Aging and heart failure--similar syndromes of exercise intolerance? Implications for exercise-based interventions / S. Gielen [et al.] // *Heart Fail Monit.* - 2005. – Vol 4, №4. – P. 130-6.
223. Gielen, S. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: The randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study / S. Gielen [et al.] // *Circulation.* - 2012. – Vol 125. – P. 2716–2727.
224. Giuliano, C. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure. A meta-analysis / C. Giuliano [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2017. – Vol 15, №227. – P. 413-423.
225. Gomes, N. High intensity interval training versus moderate intensity

- continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis / N. Gomes [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2018. – Vol 15, №261. – P. 134-141.
226. Gnaiger, E. Control of mitochondrial and cellular respiration by oxygen / E. Gnaiger [et al.] // *J Bioenerg Biomembr.* - 1995. – Vol 27. – P. 583– 596.
227. Gnaiger, E. Mitochondrial respiration at low levels of oxygen and cytochrome c / E. Gnaiger [et al.] // *Biochem Soc Trans.* - 2002. – Vol 30. – P. 252– 258.
228. Gosker, H. “Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives / H. Gosker [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition.* - 2000. - Vol. 71, № 5. – P. 1033–1047.
229. Grieve, D. The ergoreflex in patients with chronic stable heart failure / D. Grieve [et al.] // *Int J Cardiol.* - 1999. - Vol 68. – P. 157–164.
230. Grippy M.A. Pathophysiology of Lungs. Moscow: Izdatel'stvo BINOM; 2005. Russian (Гриппи М.А. «Патофизиология легких». Москва: издательство БИНОМ; 2005.)
231. Groenewegen, A. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen [et al.] // *Eur J Heart Fail.* -2020. – Vol 22, №8. – P. 1342-56.
232. Guazzi, M. New clinical cardiopulmonary exercise testing joint statement from the European Society of Cardiology and American Heart Association / M. Guazzi [et al.] // *European Heart Journal.* - 2012. – Vol 33, №21. – P. 2627-8.
233. Guazzi, M. Endothelium-mediated modulation of ergoreflex and improvement in exercise ventilation by acute sildenafil in heart failure patients. / M. Guazzi [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* - 2008. – Vol 83. – P. 336– 341.
234. Guazzi, M. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations / M. Guazzi [et al.] // *Eur Heart J.* - 2018. – Vol 7, Vol 39, №14. – P.

- 1144-1161.
235. Gui, S. TUBA1C expression promotes proliferation by regulating the cell cycle and indicates poor prognosis in glioma / S. Gui [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* - 2021. - Vol 577, №5. – P. 130-138.
236. Gupta, J. Roles of p38 α mitogen-activated protein kinase in mouse models of inflammatory diseases and cancer *FEBS J* / J. Gupta [et al.] // 2015. – Vol 282. – P. 1841-1857.
237. Haase, M. HSP90AB1: Helping the good and the bad / M. Haase [et al.] // *Gene.* - 2016. – Vol 10, №2. – P. 171-86.
238. Habecker, B. Molecular and cellular neurocardiology: development, and cellular and molecular adaptations to heart disease / B. Habecker [et al.] // *J Physiol.* - 2016. – Vol. 594, №14. – P. 3853-75.
239. Halson, S. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research / S. Halson [et al.] // *Sports Med.* - 2004. – Vol 34, №14. – P. 967-81.
240. Haltia, M. Gelsolin gene mutation--at codon 187--in familial amyloidosis, Finnish: DNA-diagnostic assay / M. Haltia // *American journal of medical genetics.* – 1992. (PMID: 1311149)
241. Hambrecht, R. Physical exercise in older patients with chronic heart failure / R. Hambrecht [et al.] // *Dtsch Med Wochenschr.* - 2005. –Vol. 130. - №12. – P. 710-716.
242. Hambrecht, R. Physical training in patients with stable chronic heart failure: Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles / R. Hambrecht [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* - 1995. – Vol. 25. - № 6. – P. 1239–1249.
243. Hartupee, J. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction / J. Hartupee [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* - 2017. – Vol. 14. - №1. – P. 30-38.
244. Hashimoto, T. Mitochondrial complex I activity suppresses inflammation

- and enhances bone resorption by shifting macrophage-osteoclast polarization / T. Hashimoto [et al.] // *Cell Metab.* - 2014. – Vol 20, №3. – P. 483–498.
245. Hendrickse, P. The role of the microcirculation in muscle function and plasticity / P. Hendrickse [et al.] // *J. Muscle Res. Cell Motil.* - 2019. – Vol 40. – P. 127-140.
246. Haykowsky, M. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction / M. Haykowsky [et al.] // *J. Appl. Physiol.* - 2015. – Vol 119. – P. 739–744.
247. Heineke, J. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure / J. Heineke [et al.] // *Circulation.* - 2010. – Vol. 121. – P. 419–425.
248. Hopper, R. Mitochondrial matrix phosphoproteome: effect of extra mitochondrial calcium / R. Hopper [et al.] // *Biochemistry.* - 2006. – Vol 45, №8. – P. 2524–2536.
249. Horvath, G. Intracellular sensing of microbes and danger signals by the inflammasomes / G. Horvath [et al.] // *Immunol Rev.* - 2011. – № 243. – P.119-135.
250. Howard, L. Cardiopulmonary Exercise Testing. Pulmonary Medicine Volume / L. Howard [et al.] // 2012. – Vol 56. – P. 3-6.
251. Huang, X. Mutation of IPO13 causes recessive ocular coloboma, microphthalmia, and cataract / X. Huang [et al.] // *Exp Mol Med.* - 2018. – Vol 27. – Vol 50, №4. – P. 1-11.
252. Hulsmans, M. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction / M. Hulsmans [et al.] // *J. Exp. Med.* - 2018. – Vol 215. – P. 423–440.
253. Hulsmans, M. Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling / M. Hulsmans [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2016. – Vol 93. – P. 149–155.
254. Ingwall, J. Is cardiac failure a consequence of decreased energy reserve? / J. Ingwall // *Circulation.* - 1993. – Vol 87. – P. VII58–VII62.

255. Ingwall, J. Energy metabolism in heart failure and remodelling / J. Ingwall // *Cardiovasc Res.* - 2009. - Vol 15, Vol 81, №3. – P. 412-9.
256. Íñigo, L. Heart failure-related skeletal myopathy. Potential involvement of myokines / Íñigo L. [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* - 2021. – Vol 74, №12. – P. 1008-1012.
257. Ismail, H. Is exercise training beneficial for heart failure patients taking β -adrenergic blockers? A systematic review and meta-analysis / H. Ismail [et al.] // *Congest Heart Fail.* - 2013. – Vol 19, №2. – P. 61-9.
258. Italiani, P. From monocytes to M1/M2 macrophages: Phenotypical vs. functional differentiation. Front / P. Italiani [et al.] // *Immunol.* - 2014. – Vol 5. – P. 514.
259. Järvinen, T. Organization and distribution of intramuscular connective tissue in normal and immobilized skeletal muscles. An immunohistochemical, polarization and scanning electron microscopic study / T. Järvinen [et al.] // *J Muscle Res Cell Motil.* - 2002. – Vol 23, №3. – P. 245-54.
260. Jaussaud, J. Response to cardiac resynchronization therapy: the muscular metabolic pathway / J. Jaussaud [et al.] // *Cardiol Res Pract.* - 2010. - 2011. – P. 830279.
261. Jin, Z. Mitochondrial complex I activity suppresses inflammation and enhances bone resorption by shifting macrophage-osteoclast polarization / Z. Jin [et al.] // *Cell Metab.* - 2014. – Vol 20, №3. – P. 483–498.
262. Josiak, K. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: Significance of anabolic-androgenic hormones / K. Josiak [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* - 2014. - №5. – P.287–296.
263. Juliana, C. Alnemri Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation / C. Juliana [et al.] // *J Biol Chem.* - 2012. – Vol 19, Vol 287, №43. – P. 36617-22.
264. Karlsen, T. Baseline and Exercise Predictors of $\dot{V}O_2$ peak in Systolic Heart Failure Patients: Results from SMARTEX-HF / T. Karlsen [et al.] // *Med Sci*

- Sports Exerc. - 2020. – Vol 52, №4. – P. 810-819.
265. Kaufman, M. Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents / M. Kaufman [et al.] // *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* - 1983. – Vol 55. – P. 105–112.
266. Keire, P. Isolation and culture of skeletal muscle myofibers as a means to analyze satellite cells / P. Keire [et al.] // *Methods Mol Biol.* - 2013. – Vol 946. – P. 431-68.
267. Keshet, Y. The MAP kinase signaling cascades: A system of hundreds of components regulates a diverse array of physiological functions / Y. Keshet [et al.] // *Methods Mol Biol.* - 2010. – Vol 661. – P. 3-38.
268. Kim, H. Selenoprotein W ensures physiological bone remodeling by preventing hyperactivity of osteoclasts / H. Kim [et al.] // *Nat Commun.* -2021. – Vol 15, Vol 12, №1. – P. 2258.
269. Kim, S. Mineralocorticoid Receptor in Smooth Muscle Contributes to Pressure Overload-Induced Heart Failure / S. Kim [et al.] // *Circ Heart Fail.* - 2021. – Vol 14, №2. – P. e007279.
270. Kniffki, K. Responses of group IV afferent units from skeletal muscle to stretch, contraction and chemical stimulation. *Exp Brain Res* / K. Kniffki [et al.] // 1978. – Vol 31. – P. 511–522.
271. Kodde, I. Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference. *Comp. Biochem.* / I. Kodde [et al.] // *Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* - 2007. – Vol 146. – P. 26–39.
272. Kolch, W. Coordinating ERK/MAPK signalling through scaffolds and inhibitors. *Nat Rev Mol Cell Biol* / W. Kolch // 2005. – Vol 6. – P. 827-837.
273. Kolwicz, S. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res* / S. Kolwicz [et al.] // 2013. – Vol 113, №5. – P. 603–616.
274. Konstam, M. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-

- blind trial / M. A. Konstam [et al.] // *Lancet*. - 2009. – Vol. 374, № 9704. – P. 1840-1848.
275. Konstam, M. Left ventricular remodeling in heart failure: Current concepts in clinical significance and assessment / M. Konstam [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. - 2011. - №4. – P. 98–108.
276. Kontoleon, P. Hormonal profile in patients with congestive heart failure / P. Kontoleon [et al.] // *Int. J. Cardiol*. - 2003. – Vol 87. – P. 179–183.
277. Kostallari, E. Pericytes in the myovascular niche promote post-natal myofiber growth and satellite cell quiescence / E. Kostallari [et al.] // *Development*. - 2015. - Vol. 142. – P. 1242-1253.
278. Krebs, H. The Pasteur effect and the relations between respiration and fermentation / H. Krebs // *Essays Biochem*. - 1972. - №8, 1– 34.
279. Kyriakis, J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: a 10-year update *Physiol. Rev* / J. Kyriakis, J. Avruch // 2012. – Vol 92, №2. – P. 689–737.
280. Kyttaris, V. Kinase inhibitors: a new class of antirheumatic drugs / Kyttaris V. // *Drug Des. Devel. Ther*. - 2012. – Vol. 6. – P. 245–250.
281. Laflamme, M. Heart regeneration / M. Laflamme [et al.] // *Nature*. - 2011. – Vol 19. -№7347. – P. 326-35.
282. Lecourt, S. “Characterization of distinct mesenchymal-like cell populations from human skeletal muscle in situ and in vitro,” *Experimental Cell Research* / S. Lecourt [et al.] // 2010. - Vol 316, №15. – P. 2513–2526.
283. Lacour, J. Muscle activity and energy expenditure / J. Lacour // *Revue Respiratory*. - 2011. – Vol 28, №10. – P. 1278-92.
284. Larsen, A. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity / A. Larsen [et al.] // *Int. J. Cardiol*. - 2002. – Vol 83. – P. 25–32.
285. Lamkanfi, M. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity *Immunol.* /

- M. Lamkanfi [et al.] // Rev. - 2009. – № 227. – P.95-105.
286. Lavine, K. Distinct macrophage lineages contribute to disparate patterns of cardiac recovery and remodeling in the neonatal and adult heart / K. Lavine [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2014. – Vol 111. – P. 16029–16034.
287. Lavine, K. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure / K. Lavine [et al.] // Heart Fail Rev. - 2017. – Vol 22, №2. – P. 179-189.
288. Lafuse, W. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair / W. Lafuse [et al.] // Cells. - 2020. – Vol 10. – P. 51.
289. Le Grand, F. Curr Opin Cell Biol. Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis / F. Le Grand [et al.] // 2007. – Vol 19, №6. – P. 628-33.
290. Lee, V. Weingarten Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction / V. Lee [et al.] // Ann Intern Med. - 2004. – Vol 2, Vol 141, №9. – P. 693-704.
291. Lee, J. Analysis of transcriptome complexity through RNA sequencing in normal and failing murine hearts / J. Lee [et al.] // Circ. Res. - 2011. – Vol 109. – P. 1332–1341.
292. Lee, V. Meta-analysis: Angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction / V. Lee [et al.] // Ann. Intern. Med. - 2004. – Vol 141. – P. 693–704.
293. Lelyavina, T. Aerobic training in heart failure patients with optimal heart failure therapy – a prospective randomized study World / T. Lelyavina [et al.] // Journal of Pharmaceutical Research. - 2017. – Vol 6, №2. – P. 59-67.
294. Lena, A. Muscle Wasting and Sarcopenia in Heart Failure-The Current State of Science / A. Lena [et al.] // Int J Mol Sci. - 2020. – Vol 8, Vol 21, №18. – P. 6549.
295. Lenk, K. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure / K. Lenk [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. - 2012. – Vol 19. – P. 404–411.
296. Leszczyński, P. The NACA score as a predictor of ventricular cardiac

- arrhythmias - A retrospective six-year study / P. Leszczyński [et al.] // *Am J Emerg Med.* - 2020. – Vol 38, №11. – P. 2249-2253.
297. Levinger, I. The effect of resistance training on left ventricular function and structure of patients with chronic heart failure / I. Levinger [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2005. – Vol 105, №2. – P. 159–63.
298. Li, C. Genetic and epigenetic regulation of intestinal fibrosis / C. Li [et al.] // *United European Gastroenterol J.* - 2016. – Vol 4, №4. – P. 496-505.
299. Li, C. Quercetin attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways / C. Li [et al.] // *Gene.* - 2016. – Vol 577. – P. 275–280.
300. Liguori, I. Oxidative stress, aging, and diseases / I. Liguori [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* - 2018. – Vol 26. – P. 757–772.
301. Lindholm, E. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training *Epigenetics* / E. Lindholm [et al.] // 2014. - №9, Vol 12. – P. 1557-1569.
302. Linke, A. Antioxidative Effects of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure: Increase in Radical Scavenger Enzyme Activity in Skeletal Muscle / A. Linke // *Circulation.* - 2005. – Vol 111, №14. – P. 1763–70.
303. Liu, J. Mitochondrial ATPase and high-energy phosphates in failing hearts / J. Liu [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2001. – Vol 281. – P. H1319-H1326.
304. Liu, R. Regulation of cardiac hypertrophy and remodeling through the dual-specificity MAPK phosphatases (DUSPs) / R. Liu [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* - 2016. – Vol 101. – P. 44-9.
305. Loncar, G. Cardiac cachexia: hic et nunc / G. Loncar [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* - 2016. – Vol 7, №3. – P. 246–60.
306. Long, L. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure / L. Long [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2019. – Vol 29, 1, №1. – P. CD003331.

307. Lopaschuk, G. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease / G. Lopaschuk [et al.] // *Physiol Rev.* - 2010. – Vol 90, №1. – P.207–258.
308. Lopaschuk, G. Metabolic modulation: a means to mend a broken heart / G. Lopaschuk [et al.] // *Circulation.* - 2002. – P. Vol 105, 140–142.
309. Lubitz, S. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: Systematic review and meta-analysis of randomized trials / S. Lubitz [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* - 2010. – Vol 12. – P. 360–366.
310. MacInnis, M. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity / M. MacInnis [et al.] // *J Physiol.* - 2017. – Vol 1, Vol 595, №9. – P. 2915-2930.
311. Malette, J. MURC/CAVIN-4 facilitates store-operated calcium entry in neonatal cardiomyocytes / J. Malette [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* - 2019. – Vol 1866, №8. – P. 1249-1259.
312. Malhotra, R. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure / R. Malhotra [et al.] // *JACC Heart Fail.* - 2016. – Vol 4, №8. – P. 607-16.
313. Mancini, D. “Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure / D. Mancini [et al.] // *Circulation.* - 1989. - Vol. 80, №5. – P. 1338–1346,
314. Mancini, D. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure / D. Mancini [et al.] // *Circulation.* - 1991. – Vol 83. – P. 778–786.
315. Mancini, D. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure / D. Mancini [et al.] // *Circulation.* - 1992. – Vol 85, №4. – P. 1364–73.
316. Mann, D. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the randomized Etanercept worldwide evaluation (RENEWAL) / D. Mann // *Circulation.* - 2004. – Vol 109, №13. – P. 1594–1602.
317. Markousis-Mavrogenis, G. The clinical significance of interleukin-6 in heart

- failure: results from the BIOSTAT-CHF study / G. Markousis-Mavrogenis [et al.] // *Eur J Heart Fail.* - 2019. – Vol 21, №8. – P. 965-973.
318. Martinon, F. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta / F. Martinon [et al.] // *Mol Cell.* - 2002. – Vol 10, №2. – P. 417-26
319. Maslanik, T. The inflammasome and danger associated molecular patterns (DAMPs) are implicated in cytokine and chemokine responses following stressor exposure / T. Maslanik [et al.] // *Brain Behav Immun.* - 2013. – Vol 28. – P. 54-62.
320. Martini, E. Single-cell sequencing of mouse heart immune infiltrate in pressure overload-driven heart failure reveals extent of immune activation / E. Martini [et al.] // *Circulation.* - 2019. - 140. – P. 2089–2107.
321. Martinon, F. The inflammasomes: guardians of the body *Annu Rev. Immunol* / F. Martinon [et al.] // 2009. – № 27. – P.229-265.
322. Martinon, F. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta / F. Martinon [et al.] // *Mol. Cell.* - 2002. – Vol. 10, № 2. – P.417-426.
323. Martone, A. Exercise and Protein Intake: A Synergistic Approach against Sarcopenia / A. Martone [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2017. – P. 2672435.
324. Mazzeo, R. Disposal of blood [1-13C] lactate in humans during rest and exercise / R. Mazzeo [et al.] // *J Appl Physiol.* - 1986. – Vol 60. – P. 232– 241.
325. McDonagh, T. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure / T. McDonagh [et al.] // Association (HFA) of the ESC *European Heart Journal.* - 2021. - Vol 42, №36. – P. 3599–3726.
326. McGrath, P. Review: exercise training in patients with heart failure is safe Evidence-Based Medicine / P. McGrath [et al.] // 2004. – Vol. 9, №6. – P. 174–

- 174.
327. McKelvie, R. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD pilot study investigators / McKelvie R. [et al.] // *Circulation*. - 1999. – Vol 100. – P. 1056–1064.
328. McMahan, S. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease / S. McMahan [et al.] // *Trends Cardiovasc Med* 2017. – Vol 27, №6. – P. 420-425.
329. McMurray, J. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J. McMurray [et al.] // *N Engl J Med*. - 2014. – Vol. 371, № 11. – P. 993- 1004.
330. McMurray, J. Clinical practice. Systolic heart failure / J. McMurray [et al.] // *N Engl J Med*. - 2010. – Vol 362, №3 – P. 228– 238.
331. Mehra, M. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update / M. Mehra [et al.] // *J Heart Lung Transplant*. - 2016. – Vol 35, №1. – P. 1-23.
332. Messonnier, L. Lactate kinetics at the lactate threshold in trained and untrained men / L. Messonnier [et al.] // *J Appl Physiol*. - 1985. – Vol 114, №11. – P. 1593-602.
333. Meurer, S. Usage of mitogen-activated protein kinase small molecule inhibitors: more than just inhibition! / S. Meurer [et al.] // *Front Pharmacol*. - 2018. – Vol. 9. – P. 98.
334. Meyer, K. Resistance exercise in chronic heart failure – landmark studies and implications for practice / K. Meyer [et al.] // *Clin Invest Med*. - 2006. – Vol 29, №3. – P. 166–9.
335. Mezzani, A. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for

- the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. / A. Mezzani [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. - 2009. – Vol 16. – P. 249–67.
336. Mezzani, A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements / A. Mezzani // *Ann Am Thorac Soc*. - 2017. – Vol 14. – P. S3-S11.
337. Middlekauff, H. Increased mechanoreceptor stimulation explains the exaggerated exercise pressor reflex seen in heart failure / Middlekauff H. [et al.] // *J Appl Physiol*. - 1985. – Vol 102, №1. – P. 492-4.
338. Middleton, P. Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate / P. Middleton [et al.] // *Emerg Med J*. - 2006. – Vol 23, №8. – P. 622-4.
339. Mole, P. Myoglobin desaturation with exercise intensity in human gastrocnemius muscle / P. Mole [et al] // *Am J Physiol*. - 1999. - 277. – P. R173– R180.
340. Molkenin, J. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy / J. Molkenin [et al.] // *Annu Rev Physiol*. - 2001. -63. – P. 391–426.
341. Mora, M. Ca²⁺ Cycling Impairment in heart failure is exacerbated by fibrosis: insights gained from mechanistic simulations / M. Mora [et al.] // *Front Physiol*. - 2018. – Vol. 9. – P. 1194
342. Morley, J. Cachexia: Pathophysiology and clinical relevance / J. Morley [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr*. - 2006. – Vol 83. – P. 735–743.
343. Morrison, D. Regulation of MAP kinase signaling modules by scaffold proteins in mammals / D. Morrison [et al.] // *Annu Rev Cell Dev Biol*. - 2003. – Vol 19. – P. 91-118.
344. Movassagh, M. Distinct epigenomic features in end-stage failing human hearts / M. Movassagh [et al.] // *Circulation*. - 2011. – Vol 124. – P. 2411–

- 2422.
345. Mueller, S. OptimEx-Clin Study Group. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial / S. Mueller [et al.] // JAMA. - 2021. – Vol 9, №6. – P. 542-551.
346. Muppala, S. Thrombospondin-4 mediates TGF- β -induced angiogenesis / S. Muppala [et al.] // Oncogene. - 2017. – Vol 36. – P. 5189–5198.
347. Nahrendorf, M. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions / M. Nahrendorf [et al.] // J. Exp. Med. - 2007. – Vol 204. – P. 3037–3047.
348. Nakayama, H. Ca²⁺- and mitochondrial-dependent cardiomyocyte necrosis as a primary mediator of heart failure / H. Nakayama [et al.] // J Clin Invest. - 2007. – Vol 117, №9. – P. 2431–2444.
349. Navarro E. Heme-Oxygenase I and PCG1- α Regulate Mitochondrial Biogenesis via Microglial Activation of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Using PNU282987 / E. Navarro [et al.] // Antioxid Redox Signal. - 2017. – Vol 10, №2. – P. 93-105.
350. Ng, D. A role for the ERK and p38 MAPKs in Interleukin-1 β -stimulated delayed STAT3 activation, ANF expression and cardiac myocyte morphology / D. Ng [et al.] // J. Biol. Chem. - 2001. — Vol. 29. — P. 29.
351. Nichols, S. Low skeletal muscle mass is associated with low aerobic capacity and increased mortality risk in patients with coronary heart disease-a CARE CR study / S. Nichols [et al.] // Clin. Physiol. Funct. Imaging. - 2019. – Vol. 39. – P. 93–102.
352. Ning, X. Signaling and expression for mitochondrial membrane proteins during left ventricular remodeling and contractile failure after myocardial infarction / X. Ning [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2000. – Vol. 36. – P. 282–287.

353. Nishiyasu, T. Relationship between mean arterial pressure and muscle cell pH during forearm ischaemia after sustained handgrip / T. Nishiyasu [et al.] // *Acta Physiol Scand.* - 1994. – Vol 151. – P. 143–148.
354. Nishiyama, Y. Oxidative stress related to exercise intolerance in patients with heart failure / Y. Nishiyama [et al.] // *Am. Heart J.* - 1998. – Vol 135. – P. 115–120.
355. Nishiyasu, T. Enhancement of parasympathetic cardiac activity during activation of muscle metaboreflex in humans / T. Nishiyasu [et al.] // *J Appl Physiol.* - 1994. – Vol 77. – P. 2778–2783.
356. Nobrega, A. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents / A. Nobrega [et al.] // *Biomed Res Int.* - 2014. – P. 478965.
357. Nolan, J. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function / J. Nolan [et al.] // *Br Heart J.* - 1992. – Vol. 67, №6. – P. 482–485.
358. Notarius, C. Training heart failure patients with reduced ejection fraction attenuates muscle sympathetic nerve activation during mild dynamic exercise / C. Notarius [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2019. – Vol 317. – P. R503–R512.
359. Nozawa, N. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction / N. Nozawa [et al.] // *Circ J.* - 2010. – Vol 74, №7. – P. 1384-1391.
360. Okada, T. Role of F-actin organization in p38 MAP kinase-mediated apoptosis and necrosis in neonatal rat cardiomyocytes subjected to simulated ischemia and reoxygenation / T. Okada [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* - 2005. — Vol. 289. — P. 2310-2318.
361. Owles, W. Alterations in the lactic acid content of the blood as a result of light exercise, and associated changes in the CO₂-combining power of the blood and in the alveolar CO₂ pressure / W. Owles [et al.] // *J Physiol.* - 1930. – Vol

69. – P. 214– 237.
362. Packer, M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study / M. Packer [et al.] // *Circulation*. - 2002. – Vol. 106, №17. – P. 2194–2199.
363. Packer, M. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure / M. Packer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2020. – Vol 383. – P. 1413–1424.
364. Pan, Y. Effect of MT2A on apoptosis and proliferation in HL60 cells / Pan Y. [et al.] // *Int J Med Sci.* - 2021. – Vol 4, №13. – P. 2910-2919.
365. Pardaens, S. Activation of the ergoreceptors in cardiac patients with and without heart failure / S. Pardaens [et al.] // *J Card Fail.* - 2014. – Vol 20, №10. – P. 747-54.
366. Park, S. The Role of Testosterone in Patients with Heart Failure: A Systematic Review / S. Park [et al.] // *Cardiol Rev.* - 2021. – Vol 1, №3. – P. 156-161.
367. Passino, C. Aerobic Training Decreases B-Type Natriuretic Peptide Expression and Adrenergic Activation in Patients with Heart Failure / C. Passino [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2006. – Vol 47, №9. – P. 1835–9.
368. Pasteur, L. Expériences et vues nouvelles sur la nature des fermentations. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences, Paris* / L. Pasteur [et al.] // 1861. – Vol 53. – P. 1260– 1264.
369. Pfeffer, J. Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am J Physiol* / J. Pfeffer [et al.] // 1991. – Vol 260, №5. – P. H1406-14.
370. Pitt, B. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction / B. Pitt [et al.] // *New England Journal of Medicine.* - 2003. – Vol. 348, № 14. –P. 1309–1321.

371. Pitt, B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure / B. Pitt [et al.] // Survival Study ELITE II. *Lancet*. - 2000. – Vol. 355, № 9215. – P. 1582- 1587.
372. Pitt, B. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure / B. Pitt [et al.] // *New England Journal of Medicine*. - 1999.-Vol. 341, № 10. – P. 709–717.
373. Piepoli, M. The ‘skeletal muscle hypothesis in heart failure’ revised / M. Piepoli [et al.] // *European Heart Journal*. - 2013. – Vol 34. – P. 486–488.
374. Piepoli, M. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance / M. Piepoli [et al.] // *European Heart Journal*. - 1998. – Vol 19. – P. 466–475.
375. Piepoli, M. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association / M. Piepoli [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2011. – Vol 13. – P. 347–357.
376. Piepoli, M. A neural link to explain the “muscle hypothesis” of exercise intolerance in chronic heart failure / M. Piepoli [et al.] // *Am Heart J*. - 1999. – Vol 137. – P. 1050-6.
377. Piepoli, M. Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes / M. Piepoli [et al.] // *Experimental Physiology*. - 2014. – Vol 99, №4. – P. 609–15.
378. Piepoli, M. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH) / M. Piepoli [et al.] // *BMJ*. - 2004. – Vol 328, №7433. – P. 189–200.
379. Piepoli, M. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes / M.Piepoli [et al.] // *Int J Cardiol*. - 2008. – Vol 130, №1. – P. 3–10.

380. Piepoli, M. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association / M.Piepoli [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2011. – Vol 13. – P. 347-57.
381. Piepoli, M. for the ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH) / M.Piepoli [et al.] // *BMJ*. - 2004. – Vol 328. – P. 189–194.
382. Piepoli, M. of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training / M.Piepoli [et al.] // *Circulation*. - 1996. – Vol 93. – P. 940–952.
383. Piepoli, M. A neural link to explain the “muscle hypothesis” of exercise intolerance in chronic heart failure / M.Piepoli [et al.] // *Am Heart J*. - 1999. – Vol 137. – P. 1050–1056.
384. Piotrowicz, E. Cardiac rehabilitation can be effective in all stable patients / E. Piotrowicz [et al.] // *Cardiology Journal*. - 2011. – Vol 18, №6. – P. 607–9.
385. Platt, C. Using exercise to measure and modify cardiac function / C.Platt [et al.] // *Cell Metabolism*. - 2015. - Vol 21, №2. - P. 227-236.
386. Plotnikov, A. The MAPK cascades: Signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation / A.Plotnikov [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. - 2011. – Vol 1813. – P. 1619-1633.
387. Poole, D. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy / D. Poole [et al.] // 2021. – Vol 599, №3. – P. 737-767.
388. Ponikowski, P. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure / P. Ponikowski [et al.] // *Circulation*. - 2001. – Vol 104, №19. – P. 2324-30.
389. Ponikowski, P. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis / P.Ponikowski

- [et al.] // *Circulation*. - 2001. – Vol 103. – P. 967–972.
390. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.] // *European Heart Journal*. - 2016. –Vol. 37, № 27. – P. 2129–2200.
391. Popov, D. Effect of aerobic training on baseline expression of signaling and respiratory proteins in human skeletal muscle / D. Popov [et al.] // *Physiol. Rep.* - 2018. – Vol 6, №17. – P. e13868.
392. Popov, D. Contractile activity-specific transcriptome response to acute endurance exercise and training in human skeletal muscle / D. Popov [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2019. – Vol 316. – P. E605-E614.
393. Potrč, M. Clinical and Histopathological Features of Gelsolin Amyloidosis Associated with a Novel GSN Variant p.Glu580Lys / M.Potrč [et al.] // *Int J Mol Sci.* - 2021. – Vol 22, №3. – P. 1084.
394. Prasad, A. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the 'dark side' of reperfusion / A.Prasad [et al.] // *Circulation*. - 2009. – Vol 120, №21. – P. 2105–2112.
395. Qiao, L. microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential / L.Qiao [et al.] // *Clin Invest.* - 2019. – Vol 29, №6. – P. 2237-2250.
396. Quan, X. Прогностическое значение соотношения лимфоцитов к моноцитам в прогнозе больных острым коронарным синдромом: систематический обзор и мета-анализ. / X.Quan [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* - 2020. – Vol 20. – P. 338.
397. Racker, E. Bioenergetics and the problem of tumor growth / E. Racker // *Am Sci.* - 1972. – Vol 60. – P. 56– 63.
398. Rajabi, M. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a

- strong hypothesis / M.Rajabi [et al.] // Heart Fail Rev. - 2007. - №12. - P. - 331.
399. Raimundo, N. Mitochondrial pathology: stress signals from the energy factory / N.Raimundo [et al.] // Trends Mol Med. - 2014. – Vol 20, №5. – P. 282–292.
400. Rame, J. “Chronic heart failure: a reversible metabolic syndrome?” / Rame J // Circulation. - 2012. - Vol. 125, № 23. – P. 2809–2811.
401. Ranjit, P. Subra Kugathasan Profiling non-coding RNA levels with clinical classifiers in pediatric Crohn's disease / P.Ranjit [et al.] // BMC Med Genomics. - 2021. – Vol 29, №1. – P. 194.
402. Razeghi, P. Metabolic Gene Expression in Fetal and Failing Human Heart / P.Razeghi [et al.] // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 2923-31.
403. Rector, T. Patient selfassessment of their congestive heart failure. Content, reliability and validity of new measure - the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire Heart Failure / T.Rector [et al.] // 1987. – Vol. 3. – P. 198-209.
404. Reddy, Y. Hemodynamic Correlates and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / Y. Reddy [et al.] // JACC Heart Fail. - 2018. – Vol. 6, №8. – P. 665-675.
405. Regan, J. Impact of Age on Comorbidities and Outcomes in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / J.Regan [et al.] // JACC Heart Fail. - 2019. - Vol 7, №12. – P. 1056-1065.
406. Richardson, R. Myoglobin O₂ desaturation during exercise. Evidence of limited O₂ transport / R. Richardson [et al.] // J Clin Invest. - 1995. – Vol 96. – P. 1916– 1926.
407. Richardson, R. Lactate efflux from exercising human skeletal muscle: role of intracellular PO₂ / R.Richardson [et al.] // J Appl Physiol. - 1998. – Vol 85. – P. 627– 634.
408. Rice, H. The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission,

- quality of life and cost in adults with heart failure. A systematic review / H.Rice [et al.] // *Educ Couns.* - 2018. – Vol 101, №3. – P. 363-374.
409. Rizzuto, R. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling / R.Rizzuto [et al.] // *Nat Rev Mol Cell Biol.* - 2012. – Vol 13, №9. – P. 566–578.
410. Romero, N. “Main steps of skeletal muscle development in the human: morphological analysis and ultrastructural characteristics of developing human muscle,” *Handbook of Clinical Neurology* / N.Romero [et al.] // 2013. - Vol 113. – P. 1299–1310.
411. Ross, A. Cardiopulmonary Exercise Testing Is a Core Assessment for Patients with Heart Failure / A.Ross [et al.] // *Congestive Heart Failure.* - 2011. – Vol 17, №3. – P. 115–19.
412. Rumsey, W. Cellular energetics and the oxygen dependence of respiration in cardiac myocytes isolated from adult rat / W. Rumsey [et al.] // *J Biol Chem.* - 1990. – Vol 265. – P. 15392– 15402.
413. Ryder, J. Effect of contraction on mitogen-activated protein kinase signal-transduction in skeletal muscle. Involvement of the mitogen- and stress-activated protein kinase 1 / J.Ryder [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2000. — Vol. 275. — P. 1457-1462.
414. Raimundo, N. Mitochondrial pathology: stress signals from the energy factory / N.Raimundo // *Trends Mol Med.* - 2014. – Vol 20, №5. – P. 282–292.
415. Rajabi, M. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis / M. Rajabi [et al.] // *Heart Fail Rev.* - 2007. - №12. - P. 331.
416. Ranjit, P. Profiling non-coding RNA levels with clinical classifiers in pediatric Crohn's disease / P.Ranjit [et al.] // *BMC Med Genomics.* - 2021. – Vol 29, №1. – P. 194.
417. Rame, J. Chronic heart failure: A reversible metabolic syndrome / J.Rame // *American Heart Association Circulation.* - 2012. Vol 125, №23. – P. 2809–2811.
418. Razeghi, P. Metabolic Gene Expression in Fetal and Failing Human Heart.

- Circulation / P. Razeghi [et al.] // 2001. - Vol 104. - P. 2923-31.
419. Regan, J. Impact of Age on Comorbidities and Outcomes in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / J. Regan [et al.] // JACC Heart Fail. - 2019. – Vol 7, №12. – P. 1056-1065.
420. Reiken, S. PKA phosphorylation activates the calcium release channel (ryanodine receptor) in skeletal muscle: defective regulation in heart failure / S.Reiken [et al.] // J. Coll. Biol. - 2003. – Vol 160. – P. 919-928.
421. Rizzuto, R. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling / R. Rizzuto [et al.] // Nat Rev Mol Cell Biol. - 2012. – Vol 13, №9. – P. 566–578.
422. Rudnicki, M. The Molecular Regulation of Muscle Stem Cell Function. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology / M. Rudnicki [et al.] // 2008. Vol. LXXIII. - P. 323-331.
423. Saitoh, M. Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure Review update 2016 / M. Saitoh [et al.] // Int. J. Cardiol. - 2017. – Vol 238. - P. 5–11.
424. Saitoh, M. Therapeutic considerations of sarcopenia in heart failure patients / M.Saitoh [et al.] // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. - 2018. – Vol 16. – P. 133–142.
425. Sandri, M. PGC-1 protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription / M. Sandri [et al.] // 2006. - Vol 103, №44. – P. 16260– 16265,
426. Saraon, T. Reverse Remodeling in Systolic Heart Failure / T. Saraon [et al.] // Cardiol Rev. - 2015. – Vol 23, №4. – P. 173-81.
427. Schaap, L. Higher inflammatory marker levels in older persons: Associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength / L. Schaap [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. - 2009. – Vol 64. – P. 1183–1189.
428. Schiaffino, S. Developmental myosins: expression patterns and functional significance Skeletal Muscle / S.Schiaffino [et al.] // 2015. - №5. P. 22.
429. Schiaffino, S. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. /

- S.Schiaffino [et al.] // FEBSJ. - 2013. – Vol 280. – P. 4294-314.
430. Scott, A. Contribution of skeletal muscle “ergoreceptors” in the human respiratory control in chronic heart failure / A.Scott [et al.] // J Physiol (Lond). - 2000. – Vol 529. – P. 863–870.
431. Scott, A. Skeletal muscle reflex in heart failure patients: role of hydrogen / A. Scott [et al.] // Circulation. - 2003. – Vol 21, №2. – P. 300-6.
432. Scott, A. Putative contribution of prostaglandin and bradykinin to muscle reflex hyperactivity in patients on ACE-inhibitor therapy for chronic heart failure / A.Scott [et al.] // Eur Heart J. - 2004. – Vol 25. – P. 1806– 1813.
433. Seiler, M. Skeletal muscle alterations are exacerbated in heart failure with reduced compared with preserved ejection fraction, mediated by circulating cytokines / M. Seiler [et al.] // Circulation: Heart Failure. - 2016. - Vol 9, № 9. – P. e003027.
434. Shyam, S. Harnessing fetal and adult genetic reprogramming for therapy of heart disease / S. Shyam [et al.] // Journal of Nature and Science. - 2015. Vol 1, №4. – P. 71.
435. Shah, N. Cardiac Rehabilitation: Current Review of the Literature and Its Role in Patients with Heart Failure. / N. Shah [et al.] // Curr Treat Options Cardiovasc Med. - 2018. – Vol 24, №2. – P. 12.
436. Shang, M. Macrophage-derived glutamine boosts satellite cells and muscle regeneration. Nature / M.Shang [et al.] // 2020. - Vol 587, №7835. – P. 626-631.
437. Sheel, A. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans / A.Sheel [et al.] // J Physiol. - 2001. – Vol 15, №1. – P. 277-89.
438. Shirazi, L. Role of Inflammation in Heart Failure / L.Shirazi [et al.] // Curr Atheroscler Rep. - 2017. – Vol 19, №6. – P. 27.
439. Singh, R. Protein kinase C and cardiac dysfunction: a review / R. Singh [et al.] // Heart Fail Rev. - 2017. – Vol. 22, № 6. – P. 843-859.
440. Smart, N. The effect of physical training on systemic proinflammatory

- cytokine expression in heart failure patients: A systematic review / N.Smart [et al.] // *Congest. Heart Fail.* - 2011. – Vol 17. - P. 110–114.
441. Smart, N. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity / N.Smart [et al.] // *The American Journal of Medicine.* - 2014. – Vol 116, №10. – P. 693–706.
442. Smolina, A. Primary Murine Myotubes as a Model for Investigating Muscular Dystrophy / A. Smolina [et al.] // *Biomed Res. Int.* - 2015. – P. 1-12.
443. Snijders, T. Satellite cells in human skeletal muscle plasticity / T. Snijders [et al.] // *Frontiers in Physiology.* - 2015. - Vol. 6. – P. 283.
444. Snijders, T. Role of muscle stem cells in sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* / T. Snijders [et al.] // 2017. - Vol. 20, № 3. – P. 186–190.
445. Souza, R. Aerobic exercise training prevents heart failure-induced skeletal muscle atrophy by anti-catabolic, but not anabolic actions / R. Souza [et al.] // *PLoSOne.* - 2014. - Vol 9, №10. - P. e110020.
446. Sossalla, S. Inhibition of elevated Ca²⁺ calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium *CircRes* / S. Sossalla [et al.] // 2010. – Vol 107, № 9. – P. 1150-1151.
447. Špinar, J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure / J. Špinar [et al.] // *Jnitr Lek. Fall.* - 2018. – Vol 64, №9. – P. 834-838.
448. Springer, J. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017 / J.Springer [et al.] // *ESC Heart Failure.* - 2017. - №4. - P. 492–498.
449. Spindler, M. Alterations in the myocardial creatine kinase system precede the development of contractile dysfunction in beta (1)-adrenergic receptor transgenic mice / M.Spindler [et al.] // *J. Mol. Coll. Cardiology.* - 2003. – Vol. 35. – P. 389-397.
450. Stanley, W. Glucose and lactate interrelations during moderate-intensity exercise in humans, *Metab, Clin. Exp.* 37 / W.Stanley [et al.] // 1988. – P. 850–

- 858.
451. Stanley, W. Systemic lactate kinetics during graded exercise in man / W. Stanley [et al.] // *Am J Physiol.* - 1985. – Vol 249. – P. E595– E602.
452. Stanley, W. Lactate extraction during net lactate release in legs of humans during exercise / W.Stanley [et al.] // *J Appl Physiol.* - 1986. – Vol 60. – P. 1116– 1120.
453. Stanley, W. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart / W. Stanley [et al.] // *Physiol Rev.* - 2005. – Vol 85. – P. 1093-1129.
454. Streng, K. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure / K.Streng [et al.] // *Eur J Heart Fail.* - 2018. – Vol 20, №9. – P. 1269-1277.
455. Stickland, M. Assessing Exercise Limitation Using Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pulmonary Medicine* / M.Stickland [et al.] // 2012. – P. 1- 13.
456. Suematsu, N. Oxidative stress mediates tumor necrosis factor-alpha-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes / N. Suematsu [et al.] // *Circulation.* - 2003. -107. – P. 1418–1423.
457. Sullivan, M. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure / M. Sullivan [et al.] // *Circulation.* - 1990. – Vol. 81, №2. – P. 518–527.
458. Sullivan, M. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects / M.Sullivan [et al.] // *Circulation.* - 1988. – Vol 78, №3. – P. 506–15.
459. Takala, T. Biochemical composition of muscle extracellular matrix: the effect of loading / T. Takala [et al.] // *Scand J Med Sci Sports.* - 2000. – Vol 10, №6. – P. 321-5.
460. Takeshima, H. Cardioprotective effect of a combination of Rho-kinase inhibitor and P38 MAPK inhibitor on cardiovascular remodeling and oxidative stress in Dahl rats / H.Takeshima [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* - 2012. – Vol 19. – P. 326-36.
461. Taylor, R. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database*

- Syst Rev / R.Taylor [et al.] // 2014. – Vol 4. – P. CD003331.
462. Taylor, R. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis / R.Taylor [et al.] // Health Technol Assess. - 2019. – Vol 23, №25. – P. 1-98.
463. Takeshima, H. Cardioprotective effect of a combination of Rho-kinase inhibitor and P38 MAPK inhibitor on cardiovascular remodeling and oxidative stress in Dahl rats / H.Takeshima [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. - 2012. – Vol 19. – P. 326–336.
464. Territo, P. Ca²⁺ activation of heart mitochondrial oxidative phosphorylation: role of the F (0)/F (1)-ATPase / P.Territo [et al.] // Am J Physiol Cell Physiol. - 2000. – Vol 278, №2. – P. C423–C435.
465. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update Heart Lung Transplant. - 2016. – Vol 35, №1. – P. 1-23.
466. Tian, R. Thermodynamic limitation for Ca²⁺ handling contributes to decreased contractile reserve in rat hearts / R.Tian [et al.] // Amer. J. Physiology. - 1998. – Vol. 275. – P. 2064-2071.
467. Todd, J. Correlation of phenotype with genotype and protein structure in RYR1-related disorders / J.Todd [et al.] // J Neurol. - 2018. – Vol 265, №11. – P. 2506-2524
468. Topkara, V. Functional significance of the discordance between transcriptional profile and left ventricular structure/function during reverse remodeling. JCI Insight / V.Topkara [et al.] // 2016. – Vol 1. -e86038.
469. Toth, M. Resistance training alters skeletal muscle structure and function in human heart failure: effects at the tissue, cellular and molecular levels / M.Toth [et al.] // J Physiol. - 2012. – Vol 590. - P. 1243–1259.
470. Tsai, J. Diagnostic accuracy of left atrial remodelling and natriuretic peptide levels for preclinical heart failure / J.Tsai [et al.] // ESC Heart Failure. - 2019. – Vol 6, №4. – P. 723–732.

471. Tsagalou, E. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy / E. Tsagalou [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2008. – Vol 21, №17. – P. 1391-8.
472. Tucker, W. Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure: Role of Skeletal Muscle Morphology and Function / W.Tucker [et al.] // *Curr Heart Fail Rep.* - 2018. – Vol 15, №6. – P. 323-331.
473. Tumminello, G. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance / G.Tumminello [et al.] // *Eur Heart J.* - 2007. – Vol 28, №6. – P. 673-8.
474. Utomi, V. Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart / V.Utomi [et al.] // 2013. - Vol. 99, №23. - P. 1727-1733.
475. Van Iterson, E. Therapeutic Targets for the Multi-system Pathophysiology of Heart Failure: Exercise Training / E.Van Iterson [et al.] // *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* - 2017. – Vol 9, №11. – P. 87.
476. Van Der Meer, P. ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison / P. Van der Meer [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2019. – Vol 73, №21. – P. 2756-2768.
477. Vaduganathan, M. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial / M. Vaduganathan [et al.] // *Circ Heart Fail.* - 2012. – Vol. 5, № 6. – P. 750-758.
478. Van Riet, E. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review / E.van Riet [et al.] // *Eur J Heart Fail.* - 2016. – Vol 18. – P. 242-52.
479. Valari, M. Novel PLEC Variant Causes Mild Skin Fragility, Pyloric Atresia, Muscular Dystrophy and Urological Manifestations / M.Valari [et al.] // *Acta Derm Venereol.* - 2019. – Vol 1, №13. – P. 1309-1310.

480. Van Empel, V. Inflammation in HFpEF: key or circumstantial / V. Van Empel [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2015. – Vol 189. – P. 259–63.
481. Vella, C. High-intensity interval and moderate-intensity continuous training elicit similar enjoyment and adherence levels in overweight and obese adults / C. Vella [et al.] // *Eur J Sport Sci.* - 2017. – Vol 17, №9. – P. 1203-1211.
482. Vella, C. Physical Activity and Adiposity-related Inflammation: The MESA / C.Vella [et al.] // *Med Sci Sports Exerc.* - 2017. – Vol 49, №5. – P. 915-921.
483. Ventura-Clapier, R. Myopathy in Heart Failure / R. Ventura-Clapier [et al.] // *News Physiol Sci.* - 2002. – Vol 17. – P. 191-196.
484. Ventura-Clapier, R. Energy metabolism in heart failure / R. Ventura-Clapier [et al.] // *The Journal of Physiology.* - 2004. - Vol 555, №1. - P. 1–13.
485. Ventura-Clapier, R. Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure / R. Ventura-Clapier [et al.] // *Cardiovascular research.* - 2007. – Vol 73. – P. 10-8.
486. Verma, S. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART cardio, link-6 randomized clinical trial / S. Verma [et al.] // *Circulation.* - 2019. – Vol 140. – P. 1693–1702.
487. Von Haehling, S. Muscle wasting in heart failure: an overview / S.von Haehling [et al.] // *Int J Biochem Cell Biol.* - 2013. – Vol. 45. – P. 2257–2265.
488. Von Haehling, S. The wasting continuum in heart failure: From sarcopenia to cachexia / S. Von Haehling // *Proc. Nutr. Soc.* - 2015. – Vol 74. – P. 367–377.
489. Von Haehling S. Muscle wasting and cachexia in heart failure: Mechanisms and therapies / S. Von Haehling [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* - 2017. – Vol 14. – P. 323–341.
490. Warburg, O. The metabolism of tumors in the body / O.Warburg [et al.] // *J Gen Physiol.* - 1927. – Vol 8. – P. 519– 530.
491. Warburton, D. Health benefits of physical activity: the evidence / D.Warburton [et al.] // *CMAJ.* - 2006. – Vol 14, №6. – P. 801-9.

492. Wagner, J. The Role of Gas Exchange Variables in Cardiopulmonary Exercise Testing for Risk Stratification and Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / Wagner J. [et al.] // *Am. Heart J.* - 2018. – Vol 202. – P. 116–126.
493. Wallhaus, T. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure / T.Wallhaus [et al.] // *Circulation.* - 2001. – Vol 103. – P. 2441–2446.
494. Wang, Y. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: Meta-analysis / Y. Wang [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* - 2019. – Vol 8. – P. e012272.
495. Wasserman, K. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise / K.Wasserman [et al.] // *J Appl Physiol.* - 1973. – Vol 35. – P. 236–243.
496. Wasserman, K. A New Method for Detecting Anaerobic Threshold by Gas Exchange. *Journal of Applied Physiology* / K.Wasserman [et al.] // 1986. – Vol 60, №6. – P. 2020 – 27.
497. Waterhouse, D. Prediction of calculated future cardiovascular disease by monocyte count in asymptomatic population / D. Waterhouse [et al.] // *VascHealthRiskManag.* - 2008. – Vol 4, №1. – P. 177-187.
498. Weiner, R. Exercise-induced left ventricular remodeling among competitive athletes: a phasic phenomenon. *Circulation: Cardiovascular Imaging* / R. Weiner [et al.] // 2015. -Vol. 8, №12. - P. e003651.
499. Westerblad, H. Skeletal muscle: energy metabolism, fiber types, fatigue and adaptability / H. Westerblad [et al.] // *Exp Cell Res.* - 2010. – Vol 1, №18. – P. 3093-9.
500. Welch, H. Oxygen debt in contracting dog skeletal muscle in situ / H Welch [et al.] // *Respir Physiol.* - 1967. – Vol 3. – P. 229– 242.
501. Wilhelm, M. Exercise Training and Physical Activity in Patients with Heart Failure / Wilhelm M. [et al.] // *Praxis (Bern 1994).* - 2018. – Vol 107, №17-18.

- P. 951-958.
502. Wilson, D. The oxygen dependence of mitochondrial oxidative phosphorylation measured by a new optical method for measuring oxygen concentration / D.Wilson [et al.] // *J Biol Chem.* - 1988. – Vol 263. – P. 2712–2718
503. Wilson, J. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance / J. Wilson [et al.] // *Circulation.* - 1985. – Vol 71. – P. 57–62.
504. Wisløff, U. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study / U. Wisløff [et al.] // *Circulation.* - 2007. – Vol 19, №24. – P. 3086-94.
505. Wosczyzna, M. “A muscle stem cell support group: coordinated cellular responses in muscle regeneration / M.Wosczyzna [et al.] // *Developmental Cell.* - 2018. - Vol 46, №2. – P. 135– 143,
506. Wong, E. Respiratory muscle dysfunction and training in chronic heart failure / Wong E. [et al.] // *Heart Lung Circ.* - 2011. – Vol 20, №5. – P. 289-94.
507. Wu, Z. High IER5 Gene Expression Is Associated With Poor Prognosis in Glioma Patients / Z.Wu [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* - 2021. – Vol 17. – P. 679684.
508. Xanthos, P. I Implementing resistance training in the rehabilitation of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis / P.Xanthos [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2017. – Vol 1. – P. 493-508.
509. Xie, L. Aberrant activation of CYR61 enhancers in colorectal cancer development / L. Xie [et al.] // *Exp Clin Cancer Res.* - 2019. – Vol 22, 1. – P. 213.
510. Yamada, K. Energetics of muscle contraction: further trials / K. Yamada // *J Physiol Sci.* - 2017. – Vol 67, №1. – P. 19-43.
511. Yao, Z. The molecular mechanism of MAPK/ERK inactivation / Z.Yao [et al.] // *CurrGenomics.* - 2004. - №5. – P. 385-393.

512. Yassine, H. Effects of exercise and caloric restriction on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in older obese adults—a randomized clinical trial / H.Yassine [et al.] // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* - Vol 64, №5. – P. 2009.
513. Yerra, V. Role of CCR2-Positive Macrophages in Pathological Ventricular Remodelling, *Biomedicines* / V. Yerra [et al.] // 2022. – Vol 10, №3. – P. 661.
514. Yeung, K. The KLHL40 c.1516A>C is a Chinese-specific founder mutation causing nemaline myopathy 8: Report of six patients with pre- and postnatal phenotypes / K.Yeung [et al.] // *Mol Genet Genomic Med.* - 2020. – Vol 8, №7. – P. e1229.
515. Yin, J. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure / J. Yin [et al.] // *Theranostics.* - 2019. – Vol 31, №9. – P. 4019-4029.
516. Yoshida, T. An Intronic Enhancer Element Regulates Angiotensin II Type 2 Receptor Expression during Satellite Cell Differentiation, and Its Activity Is Suppressed in Congestive Heart Failure / T.Yoshida [et al.] // *J Biol Chem.* - 2016. – Vol 291. – P. 25578-90.
517. Yoshizumi, M. Role of big mitogen-activated protein kinase 1 (BMK1)/extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5) in the pathogenesis and progression of atherosclerosis / M.Yoshizumi [et al.] // *J Pharmacol Sci.* - 2012. – Vol 120. – P. 259-263.
518. Young, D. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory from the American Heart Association. Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council / D.Young [et al.] // *Circulation.* - 2016. – Vol 27, №13. – P. e262-79.1
519. Yu, H. Stem cell therapy for ischemic heart diseases / D.Young [et al.] // *Br Med Bull.* - 2017. – Vol 1, №1. – P. 135-154.

520. Zhang, H. Efficacy and safety of sacubitrilvalsartan in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials / H.Zhang [et al.] // ESC Heart Fail. - 2020. - №7. – P. 3841–3850.
521. Zhao, J. Cellular Physiology and Biochemistry Cellular Physiology and Biochemistry Prognostic Significance of Serum Cysteine-Rich Protein 61 in Patients with Acute Heart Failure / J. Zhao [et al.] // Cell Physiol Biochem. - 2018. – Vol 48. – P. 1177–1187.
522. Zhao, Z. Oxidative stress-elicited myocardial apoptosis during reperfusion / Z. Zhao [et al.] // Current Opinion in Pharmacology. - 2004. – Vol 4, №2. – P. 159–165.
523. Zhao, J. Cellular Physiology and Biochemistry Cellular Physiology and Biochemistry Prognostic Significance of Serum Cysteine-Rich Protein 61 in Patients with Acute Heart Failure / J. Zhao [et al.] // Cell Physiol Biochem. - 2018. – Vol 48. – P. 1177-87.
524. Zheng, Z. CRLF1 Is a Key Regulator in the Ligamentum Flavum Hypertrophy / Z. Zheng [et al.] // Front Cell Dev Biol. - 2020. – Vol 18, №8. – P. 858.
525. Zheng, H. Effects of 6 months exercise training on ventricular remodelling and autonomic tone in patients with acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention / H. Zheng [et al.] // Rehabil Med. - 2008. – Vol 40, №9. – P. 776-9.
526. Zhen, Y. Jay Blomme Exercise leads to unfavourable cardiac remodelling and enhanced metabolic homeostasis in obese mice with cardiac and skeletal muscle autophagy deficiency Sci Rep / Y. Zhen [et al.] // 2017. – Vol 11, №1. – P. 7894.
527. Zhou, R. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation / R.Zhou [et al.] // Nature. - 2011. - Vol 469, №7329. – P. 221–225.
528. Zizola, C. Schulze P.C. Metabolic and structural impairment of skeletal muscle in heart failure / C. Zizola [et al.] // Heart Fail Rev. - 2013. - №18. - P.

- 623–630.
529. Zolk, O. The ubiquitin-proteasome system: focus on the heart / O. Zolk [et al.] // *Cardiovasc Res.* - 2006. – Vol 1, Vol 70, №3. – P. 410-21.
530. Zhou, B. and Rong Tian Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure *Clin Invest* / B. Zhou // 2018. – Vol 31, Vol 128, №9. – P. 3716–3726.
531. Zou, Y. Qiliqiangxin inhibits the development of cardiac hypertrophy, remodeling, and dysfunction during 4 weeks of pressure overload in mice / Y. Zou [et al.] // *Cardiovasc Pharmacol.* - 2012. – Vol 59, №3. – P. 268-80.
532. Zorov, D. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release / D. Zorov [et al.] // *Physiol Rev.* - 2014. - Vol 94, №3. – P. 909–950.
533. Zoll, J. Physical activity changes the regulation of mitochondrial respiration in human skeletal muscle / J. Zoll [et al.] // *J Physiol.* - 2002. - 543. – P. 191–200.
534. Zuchi, C. Role of endothelial dysfunction in heart failure / C. Zuchi [et al.] // *Heart Fail Rev.* - 2020. – Vol 25, №1. – P. 21-30.
535. Zuurbier, C. Cardiac metabolism as a driver and therapeutic target of myocardial infarction / C. Zuurbier [et al.] // *Cell Mol Med.* - 2020. – Vol 24, №11. – P. 5937-5954.