DOI: https://doi.org/10.17816/MSER663975

Физическая активность как регулятор ремоделирования миокарда: от клеточных механизмов к клиническим рекомендациям

М-Э.Х. Идигов[1], С.Г. Ширханян[1], А.Р. Галимов[2], А.А. Хечумян[1], А.О. Хошафян[1], Г.В. Пашаев[1], А.А. Мамедханова[1], М.С. Мамедов[1], А.А. Мамедханов[1], А.В. Канкаева[1], А.М. Сусарова[1], Д.В. Минаев[1], И.Ю. Левдик[3], А.О. Петрова[4], М.В. Алиев[5]

[1] Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;
[2] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;
[3] Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия;
[4] Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;
[5] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Кардиореабилитация представляет собой эффективный метод восстановления и улучшения функций сердечно-сосудистой системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Реабилитационные упражнения не только способствуют повышению физической выносливости и улучшению психоэмоционального состояния пациентов, но и играют ключевую роль в ремоделировании миокарда. В данной статье рассматриваются молекулярные и клеточные механизмы, через которые физическая активность влияет на восстановление сердечной ткани, включая регуляцию апоптоза кардиомиоцитов, ангиогенеза, фиброза и воспалительных процессов. Проанализированы данные современных исследований, подтверждающих положительное влияние физических нагрузок на морфофункциональное состояние сердца, а также перспективы применения реабилитационных тренировок в качестве вспомогательной стратегии для оптимизации ремоделирования миокарда. Особое внимание уделяется механизму регуляции некодирующими РНК, сигнальным путям и межклеточным взаимодействиям. Выявлены пробелы в изучении механизмов влияния физических нагрузок на патологическое ремоделирование сердца, что требует дальнейших исследований. Применение современных методов, таких как высокопроизводительное секвенирование и анализ отдельных клеток, может открыть новые перспективы в изучении механизмов, обусловливающих благоприятное влияние реабилитационных упражнений. Эти технологии позволят детализировать механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке и выявить потенциальные терапевтические мишени для разработки новых лекарственных препаратов и немедикаментозных вмешательств.

Ключевые слова: кардиореабилитация; реабилитационные упражнения; ремоделирование сердца; ангиогенез; фиброз; кардиомиоциты; некодирующие РНК; воспаление; эндотелиальные клетки; сердечно-сосудистые заболевания.

Как цитировать:
Идигов М-Э.Х., Ширханян С.Г., Галимов А.Р., Хечумян А.А., Хошафян А.О., Пашаев Г.В., Мамедханова А.А., Мамедов М.С., Мамедханов А.А., Канкаева А.В., Сусарова А.М., Минаев Д.В., Левдик И.Ю., Петрова А.О., Алиев М.В. Физическая активность как регулятор ремоделирования миокарда: от клеточных механизмов к клиническим рекомендациям // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2024. Т. 27, № 4. С. 181–197. DOI: https://doi.org/10.17816/MSER663975

Рукопись получена: 26.02.2025 **Рукопись одобрена:** 13.03.2025 **Опубликована онлайн:** 20.03.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/MSER663975

Physical activity as a regulator of myocardial remodeling: from cellular mechanisms to clinical recommendations

Magomed-Emi Kh. Idigov[1], Sofia G. Shirkhanyan[1], Airat R. Galimov[2], Angelina A. Khechumyan[1], Ambartsum O. Khoshafyan[1], Gasan V. Pashaev[1], Amina A. Mamedkhanova[1], Mamed S. Mamedov[1], Anar A. Mamedkhanov[1], Aisa V. Kankaeva[1], Aizan M. Susarova[1], Dmitriy V. Minaev[1], Ilya Yu. Levdik[3], Alena O. Petrova[4], Magomed V. Aliev[5]

[1] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
[2] Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
[3] Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;
[4] Samara State Medical University, Samara, Russia;
[5] Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Cardiac rehabilitation is an effective method for restoring and improving cardiovascular function in patients with cardiovascular diseases. Rehabilitation exercises not only enhance physical endurance and improve patients' psycho-emotional state but also play a key role in myocardial remodeling. This article explores the molecular and cellular mechanisms through which physical activity influences cardiac tissue repair, including the regulation of cardiomyocyte apoptosis, angiogenesis, fibrosis, and inflammatory processes. The review analyzes current research data confirming the positive impact of exercise on the morphological and functional state of the heart, as well as the prospects for using rehabilitation training as an adjunctive strategy to optimize myocardial remodeling. Particular attention is given to the role of non-coding RNAs, signaling pathways, and intercellular interactions in these processes. The study also identifies gaps in our understanding of the mechanisms underlying exercise-induced improvements in pathological cardiac remodeling, highlighting the need for further research. The use of modern methods, such as high-throughput sequencing and analysis of individual cells, may open up new perspectives in studying the mechanisms responsible for the beneficial effects of rehabilitation exercises. These technologies make it possible to detail the mechanisms of adaptation of the cardiovascular system to physical activity and identify potential therapeutic targets for the development of new drugs and non-medicinal interventions.

Keywords: cardiac rehabilitation; rehabilitation exercises; cardiac remodeling; angiogenesis; fibrosis; cardiomyocytes; non-coding RNAs; inflammation; endothelial cells; cardiovascular diseases.

To cite this article:
Idigov M-EKh, Shirkhanyan SG, Galimov AR, Khechumyan AA, Khoshafyan AO, Pashaev GV, Mamedkhanova AA, Mamedov MS, Mamedkhanov AA, Kankaeva AV, Susarova AM, Minaev DV, Levdik IYu, Petrova AO, Aliev MV. Physical activity as a regulator of myocardial remodeling: from cellular mechanisms to clinical recommendations. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation.* 2024;27(4):181–197. DOI: https://doi.org/10.17816/MSER663975

Received: 26.02.2025 **Accepted:** 13.03.2025 **Published online:** 20.03.2025

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International license
© Eco-Vector, 2024

ОБОСНОВАНИЕ

Кардиореабилитация (КР) представляет собой комплексное медицинское лечение, включающее реабилитационные физические упражнения, медицинское обследование и мониторинг состояния пациента, психологические и нутриционные консультации, обучение контролю факторов риска, а также другие важные аспекты [1]. КР признана эффективным методом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, способствующим снижению частоты повторных госпитализаций и уровня смертности [2]. В международных клинических рекомендациях реабилитационные физические нагрузки неизменно выделяются как основа комплексной КР [3].

В настоящее время лечебная физкультура служат важным дополнением к медикаментозной терапии для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушениями структуры сердца, не только улучшая симптомы и функциональное состояние пациента, но и способствуя улучшению психоэмоционального состояния, предотвращению прогрессирования дисфункции левого желудочка, а также снижению риска острых сердечно-сосудистых событий. Реабилитация помогает уменьшить число повторных госпитализаций, повысить качество жизни и продлить её продолжительность [4].

Тем не менее, несмотря на многочисленные положительные рекомендации и доказательства эффективности реабилитации с использованием физических упражнений, уровень её реализации остаётся неудовлетворительным. Например, анализ данных системы эпиднадзора за факторами поведенческого риска за 2015 год показал, что менее 35% пациентов в четырёх штатах США проходили курсы КР [5]. В исследовании, проведённом L. Gabrys и соавт., с использованием данных немецкой пенсионной системы за период с 2006 по 2013 год было показано, что уровень участия в программах физической реабилитации варьировал от 9,7 до 22,5% [6]. В свою очередь, исследование, проведённое А.С. Помешкиной и соавт., выявило, что уровень приверженности амбулаторной физической терапии у пациентов сохраняется недостаточно высоким, что требует дальнейшей работы по улучшению методов контроля и мотивирования пациентов к физической реабилитации, а также психологической поддержки пациентов [7].

Реабилитационные упражнения могут оказывать положительное влияние на процессы ремоделирования сердца. Они способствуют снижению апоптоза кардиомиоцитов, уменьшают отложение внеклеточного матрикса и фиброз, усиливают ангиогенез, регулируют воспалительные реакции и т.д., что в конечном итоге поддерживает и улучшает сердечную функцию [8].

Несмотря на усилия, направленные на расширение доступа к кардиореабилитационным программам, на сегодняшний день охват таких программ остаётся недостаточным. Основными препятствиями являются низкая осведомлённость как медицинских работников, так и пациентов о значении кардиореабилитации, а также ограниченные ресурсы здравоохранения, что требует особого внимания и улучшения организационных и образовательных аспектов в этой области.

Цель обзора — рассмотреть роль и механизмы влияния реабилитационных упражнений на ремоделирование сердца, а также изложить теоретические основы их эффективного применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Отбор статей проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA. Алгоритм отбора исследований представлен на рис. 1.

В результате поиска было извлечено 3887 публикаций из PubMed/MEDLINE, 1432 публикации, найденные с помощью Google Scholar, и 1096 исследований из eLIBRARY. Поисковые запросы включали следующие ключевые слова и их сочетания: cardiac rehabilitation / кардиореабилитация, myocardial remodeling / ремоделирование миокарда, exercise training / тренировки, endothelial function / эндотелиальная функция, fibrosis / фиброз, Inflammation / воспаление, cardiomyocytes / кардиомиоциты, non-coding RNAs / некодирующие РНК. Комбинированный поиск включал булевы операторы AND/OR для уточнения релевантности найденных источников. Поиск литературы проводился в течение 6 месяцев, с июня по декабрь 2024 года. Анализ литературы охватывал публикации за последние 20 лет, с 2005 по 2024 год. Независимо друг от друга все авторы проводили скрининг названий и аннотаций выявленных статей, при обнаружении релевантных исследований извлекался полный текст соответствующей статьи.

Критерии включения:

- публикации, содержащие данные о влиянии физических упражнений на ремоделирование миокарда;
- исследования, основанные на клинических испытаниях, метаанализах, систематических обзорах;
- полные тексты на английском и русском языках;
- работы, опубликованные в рецензируемых журналах.

Критерии исключения:

- дубликаты публикаций;
- исследования, не соответствующие целям обзора;
- работы, не имеющие доступа к полному тексту.

После процедуры отбора в обзор было включено 98 статей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание реабилитационных упражнений для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Реабилитационные физические упражнения являются важнейшей составляющей КР для пациентов

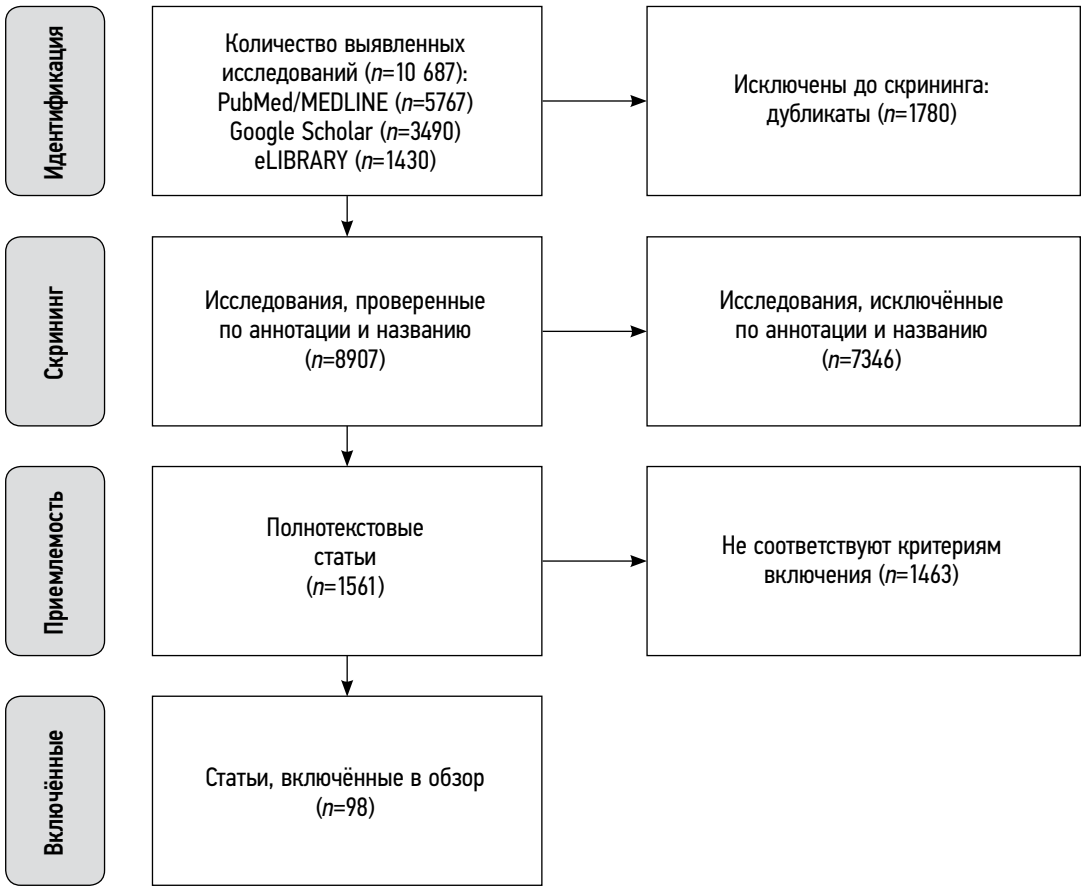

Рис. 1. Алгоритм поиска исследований.
Fig. 1. Study search algorithm.

с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти упражнения должны быть адаптированы в зависимости от этапа реабилитации и состояния пациента, что гарантирует их максимальную эффективность и безопасность.

На начальном этапе КР, проводимом в условиях стационара, основное внимание уделяется подготовке пациента к реабилитации. Реабилитационные упражнения могут быть начаты только после стабилизации состояния пациента, будь то оказание неотложной медицинской помощи или плановое хирургическое вмешательство. При отсутствии противопоказаний и в зависимости от состояния пациента активные реабилитационные упражнения могут быть введены в течение 12–48 часов после стабилизации клинического состояния. Содержание программы и интенсивность физических нагрузок на данном этапе подбираются с учётом сложности проведённой процедуры и общего состояния пациента [9].

Второй этап реабилитации, который начинается сразу после выписки пациента из стационара, включает наблюдение за физической активностью пациента под контролем врача в амбулаторных условиях. На этом этапе упражнения становятся более разнообразными, однако продолжает сохраняться строгий контроль за состоянием пациента, чтобы избежать развития осложнений [9].

Третий этап КР ориентирован на повышение способности пациента переносить физическую нагрузку, поддержание эффективности проводимого лечения и снижение вероятности рецидива заболевания. Важно, чтобы этот этап был длительным и пациенты продолжали заниматься физической активностью на протяжении всей жизни вне зависимости от стадии заболевания [9].

Рекомендации по интенсивности физических упражнений варьируют в зависимости от общего состояния пациента, его физической подготовки и риска развития осложнений. Американская кардиологическая ассоциация рекомендует взрослым пациентам заниматься аэробными упражнениями средней интенсивности не менее 150 минут в неделю или высокоинтенсивными аэробными нагрузками в объёме 75 минут в неделю. Также рекомендуется включать в программу тренировок упражнения для укрепления мышц с умеренной интенсивностью не менее двух раз в неделю [10].

Согласно шестому изданию Руководства по программам КР, подготовленному Американской ассоциацией сердечно-сосудистой и лёгочной реабилитации, при составлении реабилитационных программ необходимо учитывать принципы F.I.T.T. (Frequency — частота, Intensity — интенсивность, Time — продолжительность, Type — тип упражнений). Программа должна включать не только

кардионагрузки, но и упражнения для опорно-двигательного аппарата и упражнения на гибкость [11].

В настоящее время существуют две основные формы физических упражнений, признанные наиболее эффективными для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: непрерывные тренировки средней интенсивности (НТСИ) и интервальные тренировки высокой интенсивности (ИТВИ). Обе эти формы положительно влияют на физическую работоспособность и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Однако традиционно НТСИ используются чаще, особенно на ранних этапах реабилитации [12].

На начальном этапе второй фазы КР рекомендуется поддерживать интенсивность упражнений на уровне 60–70% от максимального сердечного ритма. Продолжительность упражнений может варьировать от 10 до 30 минут в зависимости от выносливости пациента и его способности переносить нагрузку [13]. В свою очередь, ИТВИ включают периоды высокой интенсивности (например, 4 минуты) с последующими периодами низкой интенсивности или отдыха [14]. Такая тренировка имеет явные преимущества по времени, но требует тщательного контроля за состоянием пациента, особенно на фоне кардиологических заболеваний. Частота ИТВИ обычно составляет 3–5 раз в неделю, а общая продолжительность занятия — более 38 минут [15]. При соблюдении высоких уровней интенсивности, превышающих 85% от максимальной частоты сердечных сокращений, ИТВИ демонстрируют хорошие результаты по улучшению кардиореспираторной функции [16].

Кроме того, разнообразие форм физических упражнений, таких как аэробика, силовые тренировки, упражнения на гибкость и улучшение равновесия, является неотъемлемой частью программы КР. К традиционным методам, таким как ходьба, бег трусцой и плавание, также можно отнести использование тренажёров — беговых дорожек, велоэргометров, педалей и гребных тренажёров [17].

В последние годы всё большую популярность в КР приобретают методики, основанные на традиционной китайской медицине. Такие виды упражнений, как тайцзицюань, бадуаньцзинь и уциньси, доказали свою эффективность в улучшении качества жизни больных и снижении клинических симптомов благодаря умеренной интенсивности и комплексному воздействию на психоэмоциональное состояние пациента [18, 19].

Таким образом, содержание реабилитационных упражнений для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должно быть тщательно индивидуализировано с учётом этапа реабилитации, физической подготовленности пациента, наличия сопутствующих заболеваний и рисков осложнений. Это позволит обеспечить максимальную эффективность и безопасность кардиореабилитационного процесса, способствуя улучшению состояния пациента и снижению вероятности рецидивов заболеваний.

Влияние реабилитационных упражнений на ремоделирование сердца

Реабилитационные физические упражнения играют важную роль в адаптации сердечно-сосудистой системы, способствуя физиологическому ремоделированию сердца и улучшению его функционального состояния. В отличие от патологического ремоделирования левого желудочка, возникающего вследствие ишемической болезни сердца или сердечной недостаточности, физиологическое ремоделирование, индуцированное физической активностью, оказывает кардиопротекторное действие, повышая перфузионные возможности миокарда и улучшая сократительную функцию сердца [2, 4].

Физиологическое ремоделирование и молекулярные механизмы адаптации

Аэробные тренировки способны вызывать физиологическую гипертрофию миокарда и поддерживать его функциональную активность за счёт активации внутриклеточных сигнальных путей, опосредованных механическим стрессом и гуморальными факторами. Эти сигнальные каскады приводят к активации экспрессии специфических генов, усилению синтеза белков, изменениям энергетического метаболизма и повышению устойчивости миокарда к повреждающим факторам. Важно отметить, что молекулярные реакции, наблюдаемые при физиологической гипертрофии, отличаются от механизмов патологической гипертрофии, поскольку индуцированная физическими нагрузками экспрессия генов обеспечивает кардиопротекцию, способствует восстановлению миокарда и предотвращает развитие сердечной недостаточности [20, 21].

Исследования показали, что физические нагрузки снижают уровень экспрессии miR-222, что приводит к подавлению активности HIPK2 и уменьшению фосфорилирования белка p53, предотвращая чрезмерную гипертрофию миокарда и апоптоз [20, 21]. Другим важным механизмом является снижение экспрессии miR-17-3p, которое через регуляцию TIMP3 приводит к изменению активности сигнальных путей EGFR, JNK и SP-1, что также способствует снижению гипертрофии миокарда [22]. Физическая активность индуцирует выработку β-аминоизомасляной кислоты (BAIBA), участвующей в активации AMPK через miR-208b, что положительно сказывается на энергетическом обмене миокарда [23]. Кроме того, установлено, что аэробные тренировки модулируют активность ADAR2/miR-34a, что способствует улучшению регенеративных процессов в миокарде [24].

Некодирующая РНК CPhar регулирует сигнальный путь DDX17 → C/BPβ → ATF7, что приводит к снижению гипертрофии кардиомиоцитов [25]. Белок METTL14 участвует в эпигенетической регуляции, уменьшая уровень метилирования мРНК (m6A), что через активацию Akt-S473 способствует кардиопротекции [26]. Важную роль играет белок FGF21, который активирует путь FGF21/FGFR1/PI3K/AKT,

обеспечивая снижение гипертрофии и апоптоза кардиомиоцитов, а также улучшая процессы ремоделирования за счёт уменьшения фиброза [27–29].

Реабилитационные упражнения оказывают значительное влияние на фибробласты сердечной ткани. Некодирующая РНК MIAT регулирует сигнальный путь MIAT/miR-24/furin, что приводит к ослаблению миокардиального фиброза [30–32]. Влияние физической активности на эндотелиальные клетки реализуется через активацию сигнального каскада miR-126/PI3K/AKT/eNOS, что способствует ангиогенезу и улучшению кровоснабжения миокарда [33]. Белки FSTL1 и ErbB взаимодействуют с сигнальными путями DIP2A-Smad2/3 и NRG1/ErbB соответственно, что дополнительно усиливает ангиогенез и поддерживает сердечно-сосудистую регуляцию [34, 35]. Белок DDAH1 регулирует сигнальный путь R-Ras/AKT/GSK3β, обеспечивая сохранение сосудистого тонуса [36]. Важную роль играет также белок CXC, который через активацию пути (CXCR4)/JAK-2 способствует регенерации сосудистой сети и улучшению кровообращения [37].

Ремоделирование сердца после инфаркта миокарда и его коррекция с помощью физических нагрузок

Одним из наиболее значимых патологических процессов в кардиологии является ремоделирование сердца после перенесённого инфаркта миокарда (ИМ). В отсутствие эффективных вмешательств этот процесс сопровождается истончением стенки левого желудочка в области инфаркта, дилатацией желудочка, гипертрофией сохранившихся кардиомиоцитов и, как следствие, развитием сердечной недостаточности. Однако современные клинические исследования демонстрируют, что реабилитационные упражнения способны значительно замедлить этот патологический процесс и способствовать восстановлению структурно-функциональных параметров сердца.

В частности, установлено, что физическая активность:

- снижает содержание коллагена в зоне инфаркта, уменьшая степень фиброза [38];
- способствует увеличению толщины стенки левого желудочка [39];
- улучшает микроциркуляцию и ангиогенез в зоне инфаркта и пограничных областях [40];
- уменьшает площадь поперечного сечения гипертрофированных кардиомиоцитов, что способствует сохранению их функции [41].

Эти механизмы способствуют стабилизации гемодинамики, улучшению перфузии миокарда и замедлению прогрессирования сердечной недостаточности после перенесённого ИМ.

Клинические эффекты реабилитационных упражнений на сердечно-сосудистую систему

Многочисленные клинические испытания подтверждают, что реабилитационные упражнения значительно улучшают сердечно-лёгочную функцию. Среди ключевых параметров, на которые положительно влияет физическая активность, выделяют:

- увеличение максимального потребления кислорода (VO_2peak), что свидетельствует о повышении аэробной мощности организма [42];
- улучшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и в ответ на нагрузку [43];
- снижение кислородной стоимости работы (O_2 uptake efficiency slope, OUES) и улучшение пульсового индекса O_2 [44];
- нормализацию соотношения скорости раннего и позднего диастолического наполнения (E/A), что является индикатором улучшения диастолической функции сердца;
- увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и снижение конечного диастолического объёма левого желудочка (LVEDV), что предотвращает развитие сердечной недостаточности.

Таким образом, ключевые параметры сердечной деятельности, такие как ЧСС, вариабельность сердечного ритма (ВСР), частота сердечных сокращений в ответ на нагрузку (HRpeak), скорость восстановления ЧСС после нагрузки (HRR) и резерв частоты сердечных сокращений (HRreserve), могут быть использованы в качестве предикторов успешности КР.

В табл. 1 представлены результаты клинических исследований, проведённых с 2009 года, демонстрирующие влияние различных форм и интенсивности физических нагрузок на ремоделирование сердца.

Неблагоприятное влияние физических упражнений на ремоделирование сердца

Реабилитационные упражнения, несмотря на их доказанный положительный эффект, могут также оказывать неблагоприятное влияние на ремоделирование и функцию сердца, особенно в случаях обширного ИМ, несвоевременного начала тренировок или чрезмерной интенсивности физической нагрузки, определяемой в зависимости от частоты сердечных сокращений на уровне вентиляционного порога (VT), что может способствовать патологическому ремоделированию сердца. В частности, было отмечено, что физические нагрузки, превышающие индивидуальный порог, могут вызывать расширение левого желудочка, снижение локальной и глобальной сердечной функции, истончение рубцовой ткани и прогрессирование гипертрофии миокарда, что в конечном итоге приводит к ухудшению выживаемости пациентов [55].

Особую опасность представляет перегрузка давлением, возникающая на фоне ремоделирования и дисфункции аорты [56, 57]. В связи с этим в некоторых исследованиях рекомендуется, чтобы пациенты с гипертрофией миокарда, вызванной стрессовой перегрузкой, ограничивали свою физическую активность только лёгкими упражнениями, минимизируя риск увеличения нагрузки на сердце во время тренировки [58, 59]. Кроме того, длительные

Таблица 1. Результаты клинических исследований влияния реабилитационных упражнений на сердечную функцию у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Table 1. Results of clinical studies of the effect of rehabilitation exercises on cardiac function in patients with cardiovascular diseases

Исследование	Количество пациентов	Тип тренировки	Продолжительность	Частота занятий	Результаты
Jayo-Montoya и соавт. (2022) [45]	70	ИТВИ	16 недель	Низкая нагрузка (5-я мин), высокая (2-я и 5-я мин)	Рост HRpeak, HRR, HR reserve
Khadanga и соавт. (2022) [46]	56	Тренировка ног	12 недель	Трижды в неделю	Рост VO_2peak
Yakut и соавт. (2022) [47]	21	Бег	12 недель	Дважды в неделю	Улучшение функции лёгких
Dor-Haim и соавт. (2022) [48]	29	Бег	12 недель	Аэробные интервалы + силовые упражнения	Рост вариабельности ЧСС
Eser и соавт. (2022) [49]	73	Бег	12 недель	2 ИТВИ и 1 НТСИ в неделю, 3 НТСИ в неделю	Рост E/A, снижение LVEDV
Kollet и соавт. (2021) [50]	25	Аэробные или изометрические упражнения	1 раз	Однократно	Снижение АД, сосудистого сопротивления, скорости пульсовой волны
Mao и соавт. (2021) [19]	110	Бадуаньцзинь	12 недель	Дважды в неделю	Снижение LVEDV, рост LVEF
Jiang и соавт. (2021) [51]	98	Приседания со штангой, тренировки выносливости	6 месяцев	–	Рост LVEF
Zhao и соавт. (2021) [18]	272	Тайцзи	24 недели	Дважды в день	Рост LVEF
Gtabara и соавт. (2020) [52]	70	Хатха-йога	24 дня	–	Рост LVEF, VO_2peak, HRpeak, снижение LVEDD
McGregor и соавт. (2016) [53]	56	Фитнес-зал	10 недель	Дважды в неделю	Рост VO_2peak, снижение LVEDV
Francesco и соавт. (2009) [54]	30	Велотренировки	187±11 дней	90±18 мин в неделю	Рост LVEF, снижение LVEDV, увеличение E/A

Примечание. ИТВИ — интервальные тренировки высокой интенсивности, НТСИ — непрерывные тренировки средней интенсивности, HRpeak — пиковая частота сердечных сокращений, HRR — восстановление частоты сердечных сокращений после нагрузки, HR reserve — резерв частоты сердечных сокращений, VO_2peak — пиковое потребление кислорода, E/A — соотношение раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка, LVEF — фракция выброса левого желудочка, LVEDV — конечно-диастолический объём левого желудочка, LVEDD — конечно-диастолический размер левого желудочка.

Note. ИТВИ — High-Intensity Interval Training, НТСИ — Moderate-Intensity Continuous Training, HRpeak — Peak Heart Rate, HRR — Heart Rate Recovery after Exercise, HR reserve — Heart Rate Reserve, VO_2peak — Peak Oxygen Uptake, E/A — Ratio of Early to Late Diastolic Filling of the Left Ventricle, LVEF — Left Ventricular Ejection Fraction, LVEDV — Left Ventricular End-Diastolic Volume, LVEDD — Left Ventricular End-Diastolic Diameter.

чрезмерные физические нагрузки могут негативно сказываться на работе сердца и ремоделировании кардиомиоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хотя умеренная физическая активность способствует росту и адаптации кардиомиоцитов, чрезмерные нагрузки могут привести к патологической перегрузке, чрезмерному удлинению кардиомиоцитов, дилатации желудочков, усилению фиброза миокарда и патологическому ремоделированию левого желудочка, что в конечном итоге повышает риск развития сердечной недостаточности [60].

Механизм влияния физических упражнений на процесс ремоделирования сердца

Механизм ремоделирования сердца

Ремоделирование сердца — это сложный многофакторный процесс, включающий структурные и функциональные изменения в миокарде, возникающие в ответ на повреждение или изменение нагрузки. Данный процесс затрагивает гипертрофию и некроз кардиомиоцитов, изменения активности кардиомиоцитов и некардиомиоцитарных клеток, отложение внеклеточного матрикса и развитие фиброза. Одним из ключевых механизмов патологического ремоделирования является изменение численности и функционального состояния кардиомиоцитов, включая их деформацию и апоптоз [61]. Эти изменения в конечном итоге способствуют развитию сердечной недостаточности и снижению насосной функции сердца.

Сердечные фибробласты (CFs) играют важную роль в патогенезе сердечной недостаточности, поскольку они являются основными клеточными эффекторами фибротического процесса. Под влиянием перегрузки объёмом или давлением, а также других патофизиологических факторов фибробласты могут дифференцироваться в миофибробласты, продуцируя значительное количество белков внеклеточного матрикса, что способствует прогрессированию фиброза [62].

Эндотелиальные клетки (ECs) также участвуют в процессе ремоделирования сердца, синтезируя кардиоактивные факторы, такие как оксид азота (NO) и эндотелин-1 (ET-1). Нарушение эндотелиальной функции приводит к снижению уровня этих веществ, что способствует неблагоприятному ремоделированию сердца и ухудшению его функции [63]. Помимо регуляции сосудистого тонуса и ангиогенеза, эндотелиальные клетки обладают метаболической активностью, влияющей на локальное воспаление и окислительный стресс. EPC способны дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, поддерживая целостность сосудов и способствуя их регенерации. Взаимодействие EPC с ECs, гладкомышечными клетками и фибробластами может снижать воспалительные реакции и окислительный стресс, регулировать апоптоз и поддерживать процессы ангиогенеза [64].

Ремоделирование левого желудочка тесно связано с эндотелиальной дисфункцией и ангиогенезом, а также с воспалительными процессами, включающими локальную выработку хемокинов и элиминацию некротизированных клеток. Кроме того, важную роль в регуляции межклеточных взаимодействий играют экзосомы — внеклеточные везикулы, являющиеся природными носителями сигнальных молекул. Они участвуют в передаче информации между клетками, модулируя процесс ремоделирования сосудов и способствуя адаптации сердечно-сосудистой системы к изменяющимся условиям. Эти сложные аутокринные и паракринные взаимодействия играют значимую роль в восстановлении миокарда и улучшении его функционального состояния [65].

Механизмы физических упражнений, направленные на улучшение ремоделирования сердца

Исследования показали, что реабилитационные упражнения могут играть важную роль в улучшении ремоделирования сердца после ИМ за счёт регуляции некодирующей РНК, экспрессии белков, региональной экспрессии генов и микроструктурных изменений. Некодирующие РНК, такие как микроРНК (miRNA), длинные некодирующие РНК (lncRNA) и кольцевые РНК (circRNA), представляют собой новые терапевтические инструменты для лечения ИМ. miRNA регулируют экспрессию генов, связанных с пролиферацией и гипертрофией кардиомиоцитов, и играют ключевую роль в улучшении патологического ремоделирования сердца, гипертрофии миокарда, фиброза и дисфункции [66].

LncRNAs, представляющие собой РНК длиной более 200 нуклеотидов, которые не кодируют белки, также играют важную роль в сердечно-сосудистой системе. Патологическая экспрессия lncRNA может быть связана с аномальным развитием сердца и патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний (p <0,05) [67]. Например, miR-222, miR-17-3p и miR-208b были идентифицированы как ключевые регуляторы апоптоза кардиомиоцитов в ответ на физическую нагрузку. Взаимодействие miR-222 с гомологичным доменом HIPK2 в кардиомиоцитах способствует поддержанию основной функции сердца, активируя фосфорилирование ERK1/2 [20]. Физические нагрузки играют важную роль в регуляции апоптоза кардиомиоцитов, усиливая регуляцию miR-222 и ингибируя HIPK2, что способствует постинфарктному восстановлению сердца: так, у мышей, подвергнутых четырёхнедельной программе плавания, уровень белка HIPK2 снизился на 50% по сравнению с контрольной группой [21].

Физические упражнения также увеличивают уровень miR-17-3p, ингибируют TIMP3 и ослабляют апоптоз кардиомиоцитов, активируя сигнальный путь EGFR/JNK/SP-1. В то же время PTEN и Akt регулируют сигнал PTEN/Akt в работающем сердце, что приводит к ингибированию PTEN и активации Akt. Это объясняет, почему miR-17-3p ингибирует апоптоз кардиомиоцитов [22]. miR-208b, специфичная для сердца miRNA, участвует в регуляции апоптоза кардиомиоцитов. BAIBA, вырабатываемая

при физической нагрузке, снижает метаболический стресс и апоптоз кардиомиоцитов, вызванный дисфункцией митохондрий, через путь miR-208b/AMPK. BAIBA также увеличивает соотношение *p*-AMPK/AMPK и снижает апоптоз кардиомиоцитов. У крыс с сердечной недостаточностью после ИМ, подвергнутых физическим упражнениям, концентрация BAIBA в сыворотке увеличилась с 0,35±0,05 до 0,50±0,04 мкг/мл по сравнению с крысами без упражнений [23].

Экспрессия ADAR2, фермента, который преобразует аденозин в инозиновый нуклеотид в двухцепочечной РНК, увеличивается после физической нагрузки (p <0,01) и может снижать апоптоз и некроз кардиомиоцитов, увеличивая их пролиферацию и уменьшая размер инфаркта миокарда, регулируя ось ADAR2/miR-34a [24]. CPhar, недавно открытая длинноцепочечная некодирующая РНК, регулирует физиологическую гипертрофию сердца. Физическая нагрузка индуцирует CPhar, который связывается с DDX17, ингибирует экспрессию ATF7 через C/BPβ, снижая гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, а также ослабляет ремоделирование сердца после ишемии [25]. После 4 недель плавательной тренировки уровень CPhar в сердечной ткани мышей увеличился в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой [25].

Реабилитационные упражнения также могут влиять на выживаемость кардиомиоцитов, регулируя экспрессию и модификацию белков. МРНК m6A, высококонсервативная модификация метилирования, регулируется при реабилитационных упражнениях. Нарушение регуляции m6A может привести к дисфункции кардиомиоцитов и сердечному дисбалансу: в сердечной ткани пациентов с сердечной недостаточностью содержание м6А в мРНК увеличилось на 35% по сравнению с контролем [68]. Активность METTL14, основного компонента комплекса метилтрансферазы, снижается при физической нагрузке, что подавляет уровень PHLPP2 и мРНК m6A, активируя Akt-S473 и регулируя гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов.

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) оказывает влияние на окислительный стресс и апоптоз. Аэробные упражнения значительно увеличивают экспрессию FGF21 в сердце у мышей с ИМ, ослабляют окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз, активируя путь FGF21/FGFR1/PI3K/AKT или ингибируя высокую экспрессию ALCAT1, улучшая структуру и функцию сердца [27]. Уровень FGF21 в сердечной ткани мышей после ИМ снизился на 40% по сравнению с контрольной группой, тогда как у мышей с ИМ, подвергнутых аэробным упражнениям, уровень FGF21 увеличился на 30% по сравнению с группой ИМ без упражнений [27].

RIP1 и RIP3 играют ключевую роль в процессе некроза миокарда. После инфаркта миокарда уровни RIP1 и RIP3 повышаются и снижаются после реабилитационных упражнений. Это подтверждает их важность в регулировании краткосрочных неблагоприятных кардиореанимаций и сердечной недостаточности [69]. MLKL является молекулярной мишенью длительных реабилитационных упражнений, которые подавляют ремоделирование сердца и дисфункцию миокарда, снижая уровень MLKL в оси RIP1–RIP3–MLKL [70].

Иризин, миоцитарный фактор, индуцируемый физической нагрузкой, активно экспрессируется после тренировки, что регулирует работу миокарда и уменьшает размер инфаркта. Правильный приём иризина во время физических упражнений может помочь улучшить работу сердца после перенесённого инфаркта [71, 72].

Физические упражнения также играют важную роль в регуляции кардиомиоцитов посредством региональной экспрессии генов и изменений микроструктуры левого желудочка, улучшая патологическое ремоделирование сердца. Регуляция взаимодействий между C/EBP-β и CITED4 критична для клеточной гипертрофии, вызванной физической нагрузкой. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (DT-MRI) и гибридизация RNA in situ показали, что экспрессия CITED4 в боковой стенке левого желудочка значительно повышается при физической нагрузке, а уровень C/EBP-β снижается, что способствует улучшению гипертрофии кардиомиоцитов и ремоделирования тканей [73, 74].

Таким образом, физическая активность способствует улучшению ремоделирования сердца после ИМ через множество молекулярных механизмов, включая регуляцию апоптоза кардиомиоцитов, гипертрофии, фиброза, ангиогенеза и клеточных взаимодействий.

Влияние реабилитационных упражнений на фиброз миокарда

Фиброз является ключевым процессом патологического ремоделирования сердца после инфаркта миокарда и развивается вследствие трансформации CFs в миофибробласты, которые активно синтезируют компоненты ECM. Избыточное накопление коллагена и других белков ECM ведёт к нарушению структуры и функции миокарда, снижая его эластичность и способствуя развитию сердечной недостаточности [75]. Исследования показали, что реабилитационные упражнения могут оказывать значительное влияние на отложение фиброзной ткани и процессы ремоделирования сердца, регулируя активность фибробластов и баланс ECM посредством различных молекулярных механизмов [76].

Некодирующие РНК играют важную роль в регуляции активности фибробластов под воздействием физических упражнений. Например, было установлено, что повышенный уровень miR-29 после плавания значительно снижает отложение сердечного коллагена после ИМ за счёт ингибирования экспрессии α1-коллагена (ColIA1), что уменьшает зону фиброза в инфарктированной области и противостоит патологическому ремоделированию миокарда [77]. Как регулятор ECM, белок H19 снижает свою экспрессию после ИМ, в то время как экспрессия MIAT повышается, активируя сердечный фиброз

через сигнальный путь MIAT/miR-24/Furinaxis [30, 31]. Реабилитационные упражнения могут регулировать эти процессы, влияя на экспрессию lncRNAs H19, MIAT и GAS5, тем самым контролируя развитие фиброзных изменений в сердце [32]. У крыс с ИМ, подвергнутых упражнениям на выносливость, площадь фиброза снизилась с 25 до 15%, доля апоптотических клеток — с 30 до 18%, а фракция выброса увеличилась с 35 до 50%. Экспрессия lncRNA H19 возросла на 40%, GAS5 — на 50%, тогда как уровень MIAT снизился на 45% по сравнению с крысами с ИМ без тренировок, что указывает на кардиопротекторное влияние физических нагрузок [32].

Физические нагрузки также регулируют баланс между металлопротеиназами (MMP) и их тканевыми ингибиторами (TIMP), что является критическим аспектом процесса ремоделирования ECM. Нарушение соотношения MMP/TIMP после ОИМ способствует усиленной деградации ECM, что ухудшает геометрию левого желудочка и увеличивает риск сердечной недостаточности [78]. У пациентов с ИМ уровень MMP-9 снизился с 55,3 до 36,8 нг/мл, TIMP-1 — с 976 до 884 нг/мл, EMMPRIN — с 199 до 182 нг/мл за 3 месяца (p <0,001). Высокий уровень TIMP-1 на третий день коррелировал с размером инфаркта (p <0,04) и NT-proBNP (p <0,001), а пациенты с его верхним квартилем имели в 5 раз более высокий риск (OR 5,0; 95% CI 1,2–20,6) крупного инфаркта, подтверждая его значимость в постинфарктном ремоделировании. Доказано, что физическая активность снижает концентрацию MMP-9 и TIMP-1 в плазме крови, увеличивает соотношение MMP-9/TIMP-1, что уменьшает избыточное накопление коллагена в поздней фазе инфаркта и улучшает ремоделирование желудочков [43]. Более того, физические упражнения могут защищать сердце от фиброза, уменьшая окислительный стресс. Они снижают уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, MMP-2 и коллагена I/III, предотвращая жёсткость миокарда и улучшая его адаптивные свойства [79].

Взаимодействие CFs с кардиомиоцитами также играет важную роль в гипертрофии и ремоделировании сердца под воздействием физических нагрузок. Анализ транскриптома выявил, что во время физиологического и патологического ремоделирования экспрессия ряда генов, регулирующих антиоксидантные процессы, изменяется. У пациентов с ИМ был выявлен дефицит антиоксидантных генов Nrf2 и металлотионеинов (Mt1, Mt2), что усугубляло сердечную дисфункцию. Реабилитационные упражнения активируют сигнальный путь Nrf2 в CFs, увеличивая экспрессию металлотионеинов, что способствует физиологической гипертрофии кардиомиоцитов, снижению их апоптоза и улучшению ремоделирования миокарда [80]. Физические упражнения снизили экспрессию Tgfβ1 на 40%, Col1a1 — на 35%, Col3a1 — на 30%, Mmp2 — на 25%, а Mmp9 — на 20%, уменьшив содержание коллагена I и III в миокарде на 15 и 10% соответственно. Площадь фиброза уменьшилась с 12 до 7%, тогда как экспрессия антифибротических генов Cxcl12 и Il10 увеличилась на 50 и 45%, подтверждая кардиопротективный эффект физических нагрузок [80].

Физическая нагрузка также регулирует взаимодействие CFs и кардиомиоцитов через модуляцию белковой экспрессии, что оказывает прямое влияние на восстановление сердца после инфаркта. Одним из ключевых факторов в этом процессе является фактор роста фибробластов 21 (FGF21), обладающий защитными свойствами для миокарда. Реабилитационные упражнения способствуют увеличению экспрессии FGF21 и регулированию сигнального пути трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1), Smad2/3-MMP2/9, что ослабляет сердечный фиброз и апоптоз после инфаркта, улучшая восстановление сердца [28].

Кроме того, физическая активность активирует сигнальный путь T1/PGC-1α/PI3K/Akt, который играет защитную роль в миокарде после инфаркта, снижая выраженность фиброза, окислительного стресса и поддерживая целостность митохондрий. Этот механизм способствует восстановлению функциональной структуры миокарда и его адаптации к нагрузке после перенесённого инфаркта [29].

Таким образом, реабилитационные упражнения оказывают многоуровневое воздействие на процессы фиброза миокарда, регулируя активность фибробластов, баланс MMP и их ингибиторов, снижая окислительный стресс и поддерживая физиологическое ремоделирование сердца. Эти механизмы лежат в основе положительного влияния физической активности на восстановление миокарда после инфаркта миокарда и предотвращение развития хронической сердечной недостаточности.

Влияние физических упражнений на ангиогенез и эндотелиальную функцию

Физическая активность является важным фактором, способствующим ангиогенезу и улучшению эндотелиальной функции, что, в свою очередь, способствует ремоделированию сердца. Исследования показали, что в этом процессе задействованы различные молекулярные механизмы, включая регуляцию miRNA, белковых факторов и сигнальных путей.

miRNA играет ключевую роль в регуляции эндотелиальной функции и ангиогенеза, а также является потенциальным биомаркером физической подготовленности. Реабилитационные упражнения значительно повышают экспрессию miR-492 в эндотелиальных клетках сердца и аорты, что способствует улучшению эндотелиальной функции [81]. Также miR-126, активируемый во время физических нагрузок, играет важную роль в ангиогенезе, активируя сигнальные пути PI3K/AKT/eNOS и MAPK, что улучшает сердечную функцию после ИМ [33]. Кроме того, индуцированный физической активностью miR-126 способен модулировать продукцию эндотелиальных факторов, таких как NO и эндотелин, тем самым улучшая

вазомоторную функцию и предотвращая прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [82].

Реабилитационные упражнения способствуют ангиогенезу, регулируя экспрессию белковых факторов. Одним из таких белков является фолликулостатиноподобный белок 1 (FSTL1), продуцируемый кардиомиоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Он высоко экспрессируется в скелетных мышцах и играет важную роль в ангиогенезе [83]. Физические упражнения увеличивают уровень FSTL1 в сыворотке крови и скелетных мышцах, стимулируя ангиогенез через сигнальный путь DIP2A-Smad2/3 [34]. Это компенсирует недостаточную экспрессию сердечного FSTL1, активирует эндотелиальную NO-синтазу, снижает апоптоз клеток, усиливает миграцию и дифференцировку эндотелиальных клеток, что способствует рациональному ремоделированию сердечно-сосудистой системы и улучшает реабилитацию сердца [84].

Кроме того, эндотелиальные клетки экспрессируют рецептор ErbB, который играет важную роль в аутокринной передаче сигналов, регулируя сосудистую целостность и ангиогенез. Физическая нагрузка увеличивает уровень экспрессии NRG1 и активирует рецепторы ErbB2 и ErbB4, что способствует восстановлению сердца за счёт стимуляции эндогенной регенерации сосудов [35]. Белок DDAH1, экспрессируемый после физической нагрузки, регулирует ангиогенез через сигнальный путь R-Ras/AKT/GSK3β, способствуя восстановлению сосудистой сети [36].

Физическая активность также играет важную роль в ангиогенезе у пожилых людей. Исследования показали, что физические упражнения способствуют улучшению эндотелиальной функции у стареющего организма, активируя сигнальный путь рецептора хемокинов CXCR4/JAK-2 [37]. Среди множества молекулярных факторов, связанных с ангиогенезом, ключевыми являются VEGF-A, TSP-1 и NF-κB. Исследования на животных моделях показали, что у старых крыс, подвергавшихся физической нагрузке, уровни VEGF-A и *p*-NF-κB увеличивались, а экспрессия TSP-1 снижалась, что коррелировало с ростом плотности капилляров [85]. Это подтверждает, что физическая активность может стимулировать ангиогенез в пожилом возрасте, улучшая ремоделирование сердца.

EPC играют ключевую роль в ангиогенезе, так как обладают высокой миграционной и дифференцировочной способностью, что позволяет им участвовать в формировании новых кровеносных сосудов. Реабилитационные упражнения увеличивают пролиферацию и жизнеспособность EPC у пациентов с сердечной недостаточностью, снижая их апоптоз [86]. Физическая активность способствует активации внутриклеточного пути PI3K/AKT, что повышает клеточную активность EPC и их способность к восстановлению сосудистой сети [87]. Более того, активация этого пути стимулирует синтез оксида азота (eNOS) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что дополнительно улучшает эндотелиальную функцию и сосудистую регенерацию [88].

Таким образом, реабилитационные упражнения способствуют ангиогенезу, регулируя эндотелиальную функцию через miRNA, белковые факторы и сигнальные пути, что в конечном итоге приводит к улучшению кровоснабжения миокарда, восстановлению сосудистой сети и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Влияние физических упражнений на воспаление и иммунный ответ при ремоделировании сердца

Воспаление играет ключевую роль в процессе восстановления миокарда после острого ИМ. Анализ секвенирования одноклеточной РНК показал, что максимальная инфильтрация макрофагов в зону поражения наблюдается на третьи сутки после повреждения в модели перевязки левой передней нисходящей ветви коронарной артерии у мышей. Основными подтипами инфильтрирующих макрофагов были M5 и M6, характеризующиеся высокой экспрессией провоспалительных факторов. Подавление этих клеточных агрегатов могло бы уменьшить прогрессирование воспалительного процесса, предотвращая последующую экстравазацию лейкоцитов и их повторную активацию в повреждённой ткани. Кроме того, значительное количество апоптотических нейтрофилов обнаружено на седьмые сутки после ИМ, а фиброзные макрофаги преобладали на четырнадцатые сутки [89]. Эти данные подтверждают критическую роль воспаления в восстановлении миокарда и указывают на возможность модуляции этого процесса посредством реабилитационных физических упражнений.

Реабилитационные упражнения могут способствовать улучшению ремоделирования сердца после ИМ за счёт модуляции воспалительной реакции. На ранних стадиях воспаления физическая активность подавляет инфильтрацию провоспалительных клеток, ускоряет проникновение макрофагов M2 и способствует трансформации макрофагов M1 в макрофаги M2. Это ведёт к снижению выраженности патологического воспаления в зоне инфаркта и способствует более рациональному ремоделированию миокарда. Сравнительный анализ сердечной ткани у пациентов с ИМ, ведущих малоподвижный образ жизни, и у лиц, участвовавших в программах реабилитации, показал, что физическая активность приводит к значительному снижению плотности провоспалительных клеток, таких как CD45+ лейкоциты и CD68+ макрофаги, а также к увеличению плотности противовоспалительных макрофагов CD206+ и CD163+ в миокарде. Эти данные подтверждают, что реабилитационные упражнения могут снижать воспалительную реакцию за счёт уменьшения инфильтрации лейкоцитов и провоспалительных макрофагов, одновременно увеличивая количество противовоспалительных макрофагов, что способствует восстановлению ткани сердца.

Одним из ключевых провоспалительных медиаторов в зоне инфаркта является интерлейкин-1β (IL-1β) [90]. Доказано, что его антагонист снижает апоптоз кардиомиоцитов, индуцированный ИМ [91]. Важную роль в регуляции

IL-1β играют инфламмасома NLRP3 и рецептор P2X7R [92, 93]. Реабилитационные упражнения могут снижать экспрессию провоспалительных факторов, включая P2X7R, NLRP3, каспазу-1 и IL-1β, в сыворотке крови, тем самым подавляя хроническое воспаление и способствуя восстановлению сердечной ткани. Таким образом, физическая активность обладает потенциалом для уменьшения воспалительного ответа, обратного патологическому ремоделированию сердца, улучшая его функциональное состояние [94].

Клинические исследования также демонстрируют, что после физической нагрузки увеличивается количество циркулирующих нейтрофилов и моноцитов, в то время как число лимфоцитов снижается. Такое изменение в клеточном составе крови может способствовать регуляции процесса ремоделирования сердца, воздействуя на баланс между нейтрофилами и лимфоцитами в периферической крови [95]. Эти данные подчёркивают важность реабилитационных упражнений не только в качестве средства восстановления миокарда, но и как мощного модулятора иммунного ответа, регулирующего воспалительные процессы, сопровождающие ремоделирование сердца после ИМ.

Роль реабилитационных упражнений в регуляции межклеточных взаимодействий при восстановлении сердца

Физическая активность играет важную роль в координации работы сердечно-сосудистой системы, вызывая эндокринные реакции в мышцах и других тканях. Данные процессы приводят к высвобождению в кровоток различных сигнальных молекул, известных как двигательные факторы. Эти молекулы в значительной степени транспортируются во внеклеточных везикулах (ВВ), которые представляют собой ключевой механизм межклеточной коммуникации [96].

В сердце основными источниками ВВ являются эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, макрофаги и CFs. Эти везикулы выполняют важные функции в восстановлении миокарда, способствуя ангиогенезу, снижая апоптоз и ослабляя патологическое ремоделирование сердца, тем самым улучшая его функциональное состояние. Во время физической активности ВВ высвобождаются различными типами клеток, включая скелетные мышцы, эндотелиальные клетки, лейкоциты и тромбоциты. Повышенный уровень циркулирующих ВВ способствует активации ряда молекулярных сигнальных каскадов, включая ALIX, RAB35, ERK1/2 и HSP27, что оказывает защитное действие на кардиомиоциты, снижая уровень их апоптоза и улучшая их выживаемость [97].

Кроме того, реабилитационные упражнения способствуют высвобождению новой кардиопротекторной молекулы CCDC80tide, которая попадает в кровеносное русло во время физической нагрузки. Доказано, что CCDC80tide взаимодействует с молекулярным комплексом JAK2 в домене DUDES, регулируя сигнальный путь JAK2/STAT3. Это взаимодействие предотвращает гипертрофию кардиомиоцитов, ограничивает утолщение стенки левого желудочка и его задней стенки, а также снижает риск развития фиброза, вызванного ангиотензином. Таким образом, CCDC80tide играет ключевую роль в предотвращении неблагоприятного ремоделирования сердца, способствуя его восстановлению и улучшению функции [98].

Исходя из этого, физическая активность запускает сложные межклеточные механизмы, способствующие регенерации сердца, модуляции его ремоделирования и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Эти данные подчёркивают значимость реабилитационных упражнений как важного компонента кардиопротекции и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реабилитационные упражнения играют ключевую роль в восстановлении работы сердца, способствуя улучшению сердечно-лёгочной функции, увеличению физической выносливости, восстановлению мышечной силы, а также нормализации физиологических, психологических и социальных аспектов жизни пациента. Включение реабилитационных тренировок в комплексную терапию позволяет ускорить возвращение пациентов к повседневной активности, снижает уровень инвалидизации и значительно улучшает качество их жизни.

На основании приведённых исследований механизмы положительного воздействия реабилитационных упражнений на ремоделирование сердца включают изменения в транскрипционной активности, протеомике и метаболизме миокарда. Определение ключевых молекулярных мишеней, на которые воздействует физическая активность, позволит разработать индивидуализированные подходы к кардиореабилитации. Комбинация реабилитационных тренировок с другими терапевтическими методами может ускорить процесс восстановления миокарда, улучшая его морфофункциональные параметры.

Однако в настоящее время механизм влияния физических нагрузок на ремоделирование сердца остаётся недостаточно изученным. В будущем необходимо продолжить исследования, направленные на изучение различных режимов, интенсивности и длительности физических нагрузок, а также их влияния на разные формы патологического ремоделирования сердца. Важно не только уточнить оптимальные параметры тренировок для пациентов с различными стадиями сердечно-сосудистых заболеваний, но и глубже понять молекулярные механизмы, лежащие в основе этих изменений.

Применение современных методов, таких как высокопроизводительное секвенирование и анализ отдельных клеток, может открыть новые перспективы в изучении

механизмов, обусловливающих благоприятное влияние реабилитационных упражнений. Эти технологии позволят детализировать механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке и выявить потенциальные терапевтические мишени для разработки новых лекарственных препаратов и немедикаментозных вмешательств.

Ожидается, что дальнейшие исследования в этой области помогут значительно расширить возможности КР и принесут пользу большему количеству пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, улучшая их прогноз, функциональное состояние и качество жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. М-Э.Х. Идигов, А.Р. Галимов — разработка концепции и дизайна исследования, написание введения и заключения, общая координация работы; С.Г. Ширханян, А.А. Хечумян, А.О. Хошафян — поиск и анализ литературных источников, написание основного текста статьи, участие в подготовке методологической части; Г.В. Пашаев, А.А. Мамедханова, М.С. Мамедов — анализ молекулярных механизмов влияния физических нагрузок, написание соответствующих разделов статьи, участие в подготовке выводов; А.А. Мамедханов, А.В. Канкаева, А.М. Сусарова, И.Ю. Левдик — подготовка методологической части, обоснование критериев отбора источников, систематизация данных, участие в обсуждении результатов; Д.В. Минаев, А.О. Петрова, М.В. Алиев — анализ полученных результатов, участие в написании разделов о влиянии физических упражнений, редактирование научного содержания, финальная доработка статьи. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. M.-E.Kh. Idigov, A.R. Galimov — development of the study concept and design, writing of the introduction and conclusion, overall coordination of the work; S.G. Shirkhanyan, A.A. Khechumyan, A.O. Khoshafyan — literature search and analysis, writing the Literature Review, participation in the preparation of the methodological part; G.V. Pashaev, A.A. Mamedkhanova, M.S. Mamedov — analysis of the molecular mechanisms of the effects of physical exercise, writing the corresponding sections of the article, participation in drafting the conclusions; A.A. Mamedkhanov, A.V. Kankaeva, A.M. Susarova, I.Yu. Levdik — preparation of the methodological section, justification of the selection criteria for sources, data systematization, participation in the discussion of results; D.V. Minaev, A.O. Petrova, M.V. Aliev — analysis of the obtained results, participation in writing sections on the effects of physical exercise, editing scientific content, final revision of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Larina VN, Akhmatova FD, Arakelov SE, et al. Modern strategies for cardiac rehabilitation after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *Kardiologiia.* 2020;60(3):111–118. doi: 10.18087/cardio.2020.3.n546

2. Protasov EA, Velikanov AA. Cardiac rehabilitation today: opportunities and challenges. *Russian Family Doctor.* 2019;23(1):17–26. doi: 10.17816/RFD2019117-26

3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425

4. Bubnova MG, Aronov DM. Cardiac rehabilitation: stages, principles and international classification of functioning (ICF). *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(5):40–49. doi: 10.17116/profmed20202305140

5. Fang J, Ayala C, Luncheon C, et al. Use of Outpatient Cardiac Rehabilitation Among Heart Attack Survivors — 20 States and the District of Columbia, 2013 and Four States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(33):869–873. doi: 10.15585/mmwr.mm6633a1

6. Gabrys L, Schmidt C. Prescription and Utilization of Sports Therapy Programs following Cardiac Rehabilitation 2006–2013. *Rehabilitation (Stuttg).* 2020;59(1):42–47. doi: 10.1055/a-0869-9810

7. Pomeshkina SA, Bezzubova VA, Zvereva TN, et al. Factors affecting adherence to physical training in the outpatient phase of rehabilitation, in patients after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiia.* 2022;62(6):37–44. doi: 10.18087/cardio.2022.6.n1756

8. Sushchevich DS, Rudchenko IV, Kachnov VA. The effect of physical exercise on metabolism and remodeling of the cardiovascular system. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2020;8(3):433–443. doi: 10.23888/HMJ202083433-443

9. Baman JR, Sekhon S, Maganti K. Cardiac Rehabilitation. *JAMA.* 2021;326(4):366. doi: 10.1001/jama.2021.5952

10. Piercy KL, Troiano RP. Physical Activity Guidelines for Americans From the US Department of Health and Human Services. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11(11):e005263. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005263

11. Zhou MC, Hong Y. Updated essentials of scientific exercise and training in the 6th edition of the guidelines for cardiac rehabilitation programs by American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease.* 2021;29(6):1–6.

12. Kakuchaya TT, Dzhitava TG, Pachuashvili NV, et al. Comparative analysis of aerobic cardiorespiratory training of high and moderate intensity in cardiac surgery profile patients. *CardioSomatics.* 2021;12(4):190–199. doi: 10.17816/22217185.2021.4.201261

13. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678

14. Aronov DM. Methodological issues in the organization and implementation of outpatient rehabilitation exercise programs in patients with different forms of coronary heart disease. *CardioSomatics.* 2013;4(1):23–28. doi: 10.26442/CS45004

15. Feito Y, Heinrich KM, Butcher SJ, Poston WSC. High-Intensity Functional Training (HIFT): Definition and Research Implications for Improved Fitness. *Sports (Basel).* 2018;6(3):76. doi: 10.3390/sports6030076

16. Ribeiro PAB, Boidin M, Juneau M, et al. High-intensity interval training in patients with coronary heart disease: Prescription models and perspectives. *Ann Phys Rehabil Med.* 2017;60(1):50–57. doi: 10.1016/j.rehab.2016.04.004

17. Kleinnibbelink G, van Dijk APJ, Fornasiero A, et al. Acute exercise-induced changes in cardiac function relates to right ventricular remodeling following 12-wk hypoxic exercise training. *J Appl Physiol (1985).* 2021;131(2):511–519. doi: 10.1152/japplphysiol.01075.2020

18. Zhao S, Zu Y, Lu M, Jia X, Chen X. Effect of Tai Chi on cardiac function in patients with myocardial infarction: A protocol for a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(42):e27446. doi: 10.1097/MD.0000000000027446

19. Mao S, Zhang X, Shao B, et al. Baduanjin Exercise Prevents post-Myocardial Infarction Left Ventricular Remodeling (BE-PREMIER trial): Design and Rationale of a Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(3):315–22. doi: 10.1007/s10557-016-6660-7

20. Guo Y, Sui JY, Kim K, et al. Cardiomyocyte Homeodomain-Interacting Protein Kinase 2 Maintains Basal Cardiac Function via Extracellular Signal-Regulated Kinase Signaling. *Circulation.* 2019;140(22):1820–1833. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040740

21. Zhou Q, Deng J, Yao J, et al. Exercise downregulates HIPK2 and HIPK2 inhibition protects against myocardial infarction. *EBioMedicine.* 2021;74:103713. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103713

22. Shi J, Bei Y, Kong X, Liu X, et al. miR-17-3p Contributes to Exercise-Induced Cardiac Growth and Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Theranostics.* 2017;7(3):664–676. doi: 10.7150/thno.15162

23. Yu Y, Chen W, Yu M, et al. Exercise-Generated β-Aminoisobutyric Acid (BAIBA) Reduces Cardiomyocyte Metabolic Stress and Apoptosis Caused by Mitochondrial Dysfunction Through the miR-208b/AMPK Pathway. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:803510. doi: 10.3389/fcvm.2022.803510

24. Wu X, Wang L, Wang K, et al. ADAR2 increases in exercised heart and protects against myocardial infarction and doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Mol Ther.* 2022;30(1):400–414. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.07.004

25. Gao R, Wang L, Bei Y, et al. Long Noncoding RNA Cardiac Physiological Hypertrophy-Associated Regulator Induces Cardiac Physiological Hypertrophy and Promotes Functional Recovery After Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Circulation.* 2021;144(4):303–317. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050446

26. Peixoto TC, Begot I, Bolzan DW, et al. Early exercise-based rehabilitation improves health-related quality of life and functional capacity after acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Can J Cardiol.* 2015;31(3):308–13. doi: 10.1016/j.cjca.2014.11.014

27. Bo W, Ma Y, Xi Y, et al. The Roles of FGF21 and ALCAT1 in Aerobic Exercise-Induced Cardioprotection of Postmyocardial Infarction Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8996482. doi: 10.1155/2021/8996482

28. Ma Y, Kuang Y, Bo W, et al. Exercise Training Alleviates Cardiac Fibrosis through Increasing Fibroblast Growth Factor 21 and Regulating TGF-β1-Smad2/3-MMP2/9 Signaling in Mice with Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12341. doi: 10.3390/ijms222212341

29. Jia D, Hou L, Lv Y, et al. Postinfarction exercise training alleviates cardiac dysfunction and adverse remodeling via mitochondrial biogenesis and SIRT1/PGC-1α/PI3K/Akt signaling. *J Cell Physiol.* 2019;234(12):23705–23718. doi: 10.1002/jcp.28939

30. Qu X, Du Y, Shu Y, et al. MIAT Is a Pro-fibrotic Long Non-coding RNA Governing Cardiac Fibrosis in Post-infarct Myocardium. *Sci Rep.* 2017;7:42657. doi: 10.1038/srep42657

31. Zhang JC, Xia L, Jiang Y, et al. Effect of lncRNA GAS5 on rats with acute myocardial infarction through regulating miR-21. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(19):8573–8579. doi: 10.26355/eurrev_201910_19173

32. Farsangi SJ, Rostamzadeh F, Sheikholeslami M, et al. Modulation of the Expression of Long Non-Coding RNAs H19, GAS5, and MIAT by Endurance Exercise in the Hearts of Rats with Myocardial Infarction. *Cardiovasc Toxicol.* 2021;21(2):162–168. doi: 10.1007/s12012-020-09607-0

33. Song W, Liang Q, Cai M, Tian Z. HIF-1α-induced up-regulation of microRNA-126 contributes to the effectiveness of exercise training on myocardial angiogenesis in myocardial infarction rats. *J Cell Mol Med.* 2020;24(22):12970–12979. doi: 10.1111/jcmm.15892

34. Xi Y, Hao M, Liang Q, et al. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A-Smad2/3 in rats following myocardial infarction. *J Sport Health Sci.* 2021;10(5):594–603. doi: 10.1016/j.jshs.2020.11.010

35. Cai MX, Shi XC, Chen T, et al. Exercise training activates neuregulin 1/ErbB signaling and promotes cardiac repair in a rat myocardial infarction model. *Life Sci.* 2016;149:1–9. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.055

36. Shi X, Luo X, Xu X. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 contributes to exercise-induced cardiac angiogenesis in mice. *Biosci Trends.* 2020;14(2):115–122. doi: 10.5582/bst.2019.01351

37. Xia WH, Li J, Su C, et al. Physical exercise attenuates age-associated reduction in endothelium-reparative capacity of endothelial progenitor cells by increasing CXCR4/JAK-2 signaling in healthy men. Aging Cell. 2012;11(1):111–9. doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00758.x.

38. Wang B, Zhou R, Wang Y, et al. Effect of high-intensity interval training on cardiac structure and function in rats with acute myocardial infarct. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110690. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110690

39. Souza LM, Okoshi MP, Gomes MJ, et al. Effects of Late Aerobic Exercise on Cardiac Remodeling of Rats with Small-Sized Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(4):784–792. doi: 10.36660/abc.20190813

40. Liao Z, Li D, Chen Y, et al. Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodelling in rats. *J Cell Mol Med.* 2019;23(12):8328–8342. doi: 10.1111/jcmm.14710

41. Guizoni DM, Oliveira-Junior SA, Noor SL, et al. Effects of late exercise on cardiac remodeling and myocardial calcium handling proteins in rats with moderate and large size myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016;221:406–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.072

42. Marcin T, Trachsel LD, Dysli M, et al. Effect of self-tailored high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous exercise on cardiorespiratory fitness after myocardial infarction: A randomised controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022;65(1):101490. doi: 10.1016/j.rehab.2021.101490

43. Cai M, Wang L, Ren YL. Effect of exercise training on left ventricular remodeling in patients with myocardial infarction and possible mechanisms. *World J Clin Cases.* 2021;9(22):6308–6318. doi: 10.12998/wjcc.v9.i22.6308

44. Trachsel LD, David LP, Gayda M, et al. The impact of high-intensity interval training on ventricular remodeling in patients with a recent acute myocardial infarction-A randomized training intervention pilot study. *Clin Cardiol.* 2019;42(12):1222–1231. doi: 10.1002/clc.23277

45. Jayo-Montoya JA, Jurio-Iriarte B, Aispuru GR, et al. Chronotropic Responses to Exercise and Recovery in Myocardial Infarction Patients Taking β-Blockers Following Aerobic High-Intensity Interval Training: an interfarct study. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2022;42(1):22–27. doi: 10.1097/HCR.0000000000000607

46. Khadanga S, Savage PD, Pecha A, et al. Optimizing Training Response for Women in Cardiac Rehabilitation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7(2):215–218. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4822

47. Yakut H, Dursun H, Felekoğlu E, et al. Effect of home-based high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in patients with myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Ir J Med Sci.* 2022;191(6):2539–2548. doi: 10.1007/s11845-021-02867-x

48. Dor-Haim H, Horowitz M, Yaakobi E, et al. Intermittent aerobic-resistance interval training versus continues aerobic training: Improvement in cardiac electrophysiologic and anthropometric measures in male patients post myocadiac infarction, a randomized control trial. *PLoS One.* 2022;17(5):e0267888. doi: 10.1371/journal.pone.0267888

49. Eser P, Jaeger E, Marcin T, et al. Acute and chronic effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on heart rate and its variability after recent myocardial infarction: A randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022;65(1):101444. doi: 10.1016/j.rehab.2020.09.008

50. Kollet DP, Marenco AB, Bellé NL, et al. Aerobic exercise, but not isometric handgrip exercise, improves endothelial function and arterial stiffness in patients with myocardial infarction undergoing coronary intervention: a randomized pilot study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):101. doi: 10.1186/s12872-021-01849-2

51. Jiang M, Hua M, Zhang X, et al. Effect analysis of kinetic energy progressive exercise in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a randomized trial. *Ann Palliat Med.* 2021;10(7):7823–7831. doi: 10.21037/apm-21-1478

52. Grabara M, Nowak Z, Nowak A. Effects of Hatha Yoga on Cardiac Hemodynamic Parameters and Physical Capacity in Cardiac Rehabilitation Patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(4):263–267. doi: 10.1097/HCR.0000000000000503

53. McGregor G, Gaze D, Oxborough D, et al. Reverse left ventricular remodeling: effect of cardiac rehabilitation exercise training in myocardial infarction patients with preserved ejection fraction. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(3):370–8.

54. Giallauria F, Cirillo P, D'agostino M, et al. Effects of exercise training on high-mobility group box-1 levels after acute myocardial infarction. *J Card Fail.* 2011;17(2):108–14. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.09.001

55. Kubo N, Ohmura N, Nakada I, et al. Exercise at ventilatory threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004;147(1):113–20. doi: 10.1016/s0002-8703(03)00521-0

56. Chambers J. Aortic stenosis. *BMJ.* 2005;330(7495):801–2. doi: 10.1136/bmj.330.7495.801

57. Yap SC, Takkenberg JJ, Witsenburg M, et al. Aortic stenosis at young adult age. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005;3(6):1087–98. doi: 10.1586/14779072.3.6.1087

58. Zeppilli P, Bianco M, Bria S, Palmieri V. Bicuspid aortic valve: an innocent finding or a potentially life-threatening anomaly whose complications may be elicited by sports activity? *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006;7(4):282–7. doi: 10.2459/01.JCM.0000219322.04881.9e

59. Scharhag J, Meyer T, Kindermann I, et al. Bicuspid aortic valve: evaluation of the ability to participate in competitive sports: case reports of two soccer players. *Clin Res Cardiol.* 2006;95(4):228–34. doi: 10.1007/s00392-006-0359-x

60. Schultz RL, Swallow JG, Waters RP, et al. Effects of excessive long-term exercise on cardiac function and myocyte remodeling in hypertensive heart failure rats. *Hypertension.* 2007;50(2):410–6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086371

61. Kandilova VN. Heart and vessel remodeling in different age groups of patients with arterial hypertension. *Eurasian heart journal.* 2019;(4):86–96. doi: 10.38109/2225-1685-2019-4-86-96

62. Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(3):449–467. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.02.006

63. Lim SL, Lam CS, Segers VF, et al. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(31):2050–2060. doi: 10.1093/eurheartj/ehv132

64. Huang H, Huang W. Regulation of Endothelial Progenitor Cell Functions in Ischemic Heart Disease: New Therapeutic Targets for Cardiac Remodeling and Repair. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:896782. doi: 10.3389/fcvm.2022.896782

65. Su SA, Xie Y, Fu Z, et al. Emerging role of exosome-mediated intercellular communication in vascular remodeling. *Oncotarget.* 2017;8(15):25700–25712. doi: 10.18632/oncotarget.14878

66. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell.* 2018;172(3):393–407. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.011

67. Ponnusamy M, Liu F, Zhang YH, et al. Long Noncoding RNA CPR (Cardiomyocyte Proliferation Regulator) Regulates Cardiomyocyte Proliferation and Cardiac Repair. *Circulation.* 2019;139(23):2668–2684. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035832

68. Mathiyalagan P, Adamiak M, Mayourian J, et al. FTO-Dependent N6-Methyladenosine Regulates Cardiac Function

During Remodeling and Repair. *Circulation.* 2019;139(4):518–532. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033794

69. Zhang T, Zhang Y, Cui M, et al. CaMKII is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis. *Nat Med.* 2016;22(2):175–82. doi: 10.1038/nm.4017

70. Ghardashi Afousi A, Gaeini A, Rakhshan K, et al. Targeting necroptotic cell death pathway by high-intensity interval training (HIIT) decreases development of post-ischemic adverse remodelling after myocardial ischemia / reperfusion injury. *J Cell Commun Signal.* 2019;13(2):255–267. doi: 10.1007/s12079-018-0481-3

71. Radugin FM, Timkina NV, Karonova TL. Metabolic properties of irisin in health and in diabetes mellitus. *Obesity and metabolism.* 2022;19(3):332–339. doi: 10.14341/omet12899

72. Hassaan PS, Nassar SZ, Issa Y, Zahran N. Irisin vs. Treadmill Exercise in Post Myocardial Infarction Cardiac Rehabilitation in Rats. *Arch Med Res.* 2019;50(2):44–54. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.05.009

73. Lee SE, Nguyen C, Yoon J, et al. Three-dimensional Cardiomyocytes Structure Revealed By Diffusion Tensor Imaging and Its Validation Using a Tissue-Clearing Technique. *Sci Rep.* 2018;8(1):6640. doi: 10.1038/s41598-018-24622-6

74. Eder RA, van den Boomen M, Yurista SR, et al. Exercise-induced CITED4 expression is necessary for regional remodeling of cardiac microstructural tissue helicity. *Commun Biol.* 2022;5(1):656. doi: 10.1038/s42003-022-03635-y. Erratum in: *Commun Biol.* 2022;5(1):696. doi: 10.1038/s42003-022-03671-8.

75. Varga I, Kyselovič J, Galfiova P, Danisovic L. The Non-cardiomyocyte Cells of the Heart. Their Possible Roles in Exercise-Induced Cardiac Regeneration and Remodeling. *Adv Exp Med Biol.* 2017;999:117–136. doi: 10.1007/978-981-10-4307-9_8

76. Davis J, Burr AR, Davis GF, et al. A TRPC6-dependent pathway for myofibroblast transdifferentiation and wound healing in vivo. *Dev Cell.* 2012;23(4):705–15. doi: 10.1016/j.devcel.2012.08.017

77. Fernandes T, Baraúna VG, Negrão CE, et al. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(4):H543–52. doi: 10.1152/ajpheart.00899.2014

78. Opstad TB, Seljeflot I, Bøhmer E, et al. MMP-9 and Its Regulators TIMP-1 and EMMPRIN in Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction: A NORDISTEMI Substudy. *Cardiology.* 2018;139(1):17–24. doi: 10.1159/000481684

79. Brianezi L, Ornelas E, Gehrke FS, et al. Effects of Physical Training on the Myocardium of Oxariectomized LDLr Knockout Mice: MMP 2/9, Collagen I/III, Inflammation and Oxidative Stress. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):100–105. doi: 10.5935/abc.20190223

80. Lighthouse JK, Burke RM, Velasquez LS, et al. Exercise promotes a cardioprotective gene program in resident cardiac fibroblasts. *JCI Insight.* 2019;4(1):e92098. doi: 10.1172/jci.insight.92098

81. Cai Y, Xie KL, Zheng F, Liu SX. Aerobic Exercise Prevents Insulin Resistance Through the Regulation of miR-492/Resistin Axis in Aortic Endothelium. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018;11(6):450–458. doi: 10.1007/s12265-018-9828-7

82. Donghui T, Shuang B, Xulong L, et al. Improvement of microvascular endothelial dysfunction induced by exercise and diet is associated with microRNA-126 in obese adolescents. *Microvasc Res.* 2019;123:86–91. doi: 10.1016/j.mvr.2018.10.009

83. Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, et al. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2008;283(47):32802–11. doi: 10.1074/jbc.M803440200

84. Xi Y, Hao M, Liang Q, et al. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A-Smad2/3 in rats following myocardial infarction. *J Sport Health Sci.* 2021;10(5):594–603. doi: 10.1016/j.jshs.2020.11.010

85. Pourheydar B, Biabanghard A, Azari R, et al. Exercise improves aging-related decreased angiogenesis through modulating VEGF-A, TSP-1 and p-NF-κb protein levels in myocardiocytes. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2020;12(2):129–135. doi: 10.34172/jcvtr.2020.21

86. Chen J, Gu S, Song Y, et al. The impact of cardiomotor rehabilitation on endothelial function in elderly patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):524. doi: 10.1186/s12872-021-02327-5

87. Li WD, Zhou DM, Sun LL, et al. LncRNA WTAPP1 Promotes Migration and Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells via MMP1 Through MicroRNA 3120 and Akt/PI3K/Autophagy Pathways. *Stem Cells.* 2018;36(12):1863–1874. doi: 10.1002/stem.2904

88. Soori R, Amini AA, Choobineh S, et al. Exercise attenuates myocardial fibrosis and increases angiogenesis-related molecules in the myocardium of aged rats. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(1):1–6. doi: 10.1080/13813455.2019.1660370

89. Jin K, Gao S, Yang P, et al. Single-Cell RNA Sequencing Reveals the Temporal Diversity and Dynamics of Cardiac Immunity after Myocardial Infarction. *Small Methods.* 2022;6(3):e2100752. doi: 10.1002/smtd.202100752

90. Zhang QL, Wang W, Jiang Y, et al. GRGM-13 comprising 13 plant and animal products, inhibited oxidative stress induced apoptosis in retinal ganglion cells by inhibiting P2RX7/p38 MAPK signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;101:494–500. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.107

91. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;122(12):1722–1740. doi: 10.1161/CIRCRESAHA

92. Afonina IS, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation-the negative regulation of NF-κB and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2017;18(8):861–869. doi: 10.1038/ni.3772

93. Stachon P, Heidenreich A, Merz J, et al. P2X7 Deficiency Blocks Lesional Inflammasome Activity and Ameliorates Atherosclerosis in Mice. *Circulation*. 2017;135(25):2524–2533. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027400

94. Chen X, Li H, Wang K, et al. Aerobic Exercise Ameliorates Myocardial Inflammation, Fibrosis and Apoptosis in High-Fat-Diet Rats by Inhibiting P2X7 Purinergic Receptors. *Front Physiol.* 2019;10:1286. doi: 10.3389/fphys.2019.01286

95. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2017;122(5):1077–1087. doi: 10.1152/japplphysiol.00622.2016

96. Femminò S, Penna C, Margarita S, et al. Extracellular vesicles and cardiovascular system: Biomarkers and Cardioprotective Effectors. *Vascul Pharmacol.* 2020;135:106790. doi: 10.1016/j.vph.2020.106790

97. Bei Y, Xu T, Lv D, et al. Exercise-induced circulating extracellular vesicles protect against cardiac ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol.* 2017;112(4):38. doi: 10.1007/s00395-017-0628-z

98. Yin A, Yuan R, Xiao Q, et al. Exercise-derived peptide protects against pathological cardiac remodeling. *EBioMedicine.* 2022;82:104164. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104164

ОБ АВТОРАХ

*** Галимов Айрат Рамирович,** канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3;
ORCID: 0000-0003-4403-0204;
eLibrary SPIN: 8742-4109;
e-mail: galimovajrat457@gmail.com

Идигов Магомед-Эми Хаважиевич, студент;
ORCID: 0009-0002-9705-2255;
e-mail: maga707q@mail.ru

Ширханян София Гевондовна, студент;
ORCID: 0009-0007-7991-0515;
e-mail: goldensofii@gmail.com

Хечумян Ангелина Артуровна, студент;
ORCID: 0009-0006-4262-1712;
e-mail: angelina.koroleva.2016@yandex.ru

Хошафян Амбарцум Олегович, студент;
ORCID: 0009-0003-5786-6059;
e-mail: a-khoshafyan@mail.ru

Пашаев Гасан Валех оглы, студент;
ORCID: 0009-0003-3014-3555;
e-mail: pasaevgasan54@gmail.com

Мамедханова Амина Азаматовна, студент;
ORCID: 0009-0008-6786-642X;
e-mail: amina.mamedkhanova@mail.ru

Мамедов Мамед Саидович, студент;
ORCID: 0009-0005-6292-4297;
e-mail: Mamedov.939@mail.ru

Мамедханов Анар Азаматович, студент;
ORCID: 0009-0009-3231-4681;
e-mail: amamedkhanov.dok@mail.ru

Канкаева Айса Валерьевна, студент;
ORCID: 0009-0007-6167-0218;
e-mail: kankaeva.a@mail.ru

Сусарова Айзан Мурсалиновна, студент;
ORCID: 0009-0000-4924-1532;
e-mail: aizan.mur@gmail.com

Минаев Дмитрий Валерьевич, студент;
ORCID: 0009-0007-0079-3409;
e-mail: dima.minaev.2000@bk.ru

Левдик Илья Юрьевич, студент;
ORCID: 0009-0007-3642-6213;
e-mail: levdik15@mail.ru

Петрова Алёна Олеговна, студент;
ORCID: 0009-0008-5074-3802;
e-mail: apetroff01@mail.ru

Алиев Магомед Вугарович, студент;
ORCID: 0009-0006-1747-6197;
e-mail: alievm294@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Airat R. Galimov,** MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
address: 3 Lenin st, Ufa, Russia, 450008;
ORCID: 0000-0003-4403-0204;
eLibrary SPIN: 8742-4109;
e-mail: galimovajrat457@gmail.com

Magomed-Emi Kh. Idigov, student;
ORCID: 0009-0002-9705-2255;
e-mail: maga707q@mail.ru

Sofia G. Shirkhanyan, student;
ORCID: 0009-0007-7991-0515;
e-mail: goldensofii@gmail.com

Angelina A. Khechumyan, student;
ORCID: 0009-0006-4262-1712;
e-mail: angelina.koroleva.2016@yandex.ru

Ambartsum O. Khoshafyan, student;
ORCID: 0009-0003-5786-6059;
e-mail: a-khoshafyan@mail.ru

Gasan V. Pashaev, student;
ORCID: 0009-0003-3014-3555;
e-mail: pasaevgasan54@gmail.com

Amina A. Mamedkhanova, student;
ORCID: 0009-0008-6786-642X;
e-mail: amina.mamedkhanova@mail.ru

Mamed S. Mamedov, student;
ORCID: 0009-0005-6292-4297;
e-mail: Mamedov.939@mail.ru

Anar A. Mamedkhanov, student;
ORCID: 0009-0009-3231-4681;
e-mail: amamedkhanov.dok@mail.ru

Aisa V. Kankaeva, student;
ORCID: 0009-0007-6167-0218;
e-mail: kankaeva.a@mail.ru

Aizan M. Susarova, student;
ORCID: 0009-0000-4924-1532;
e-mail: aizan.mur@gmail.com

Dmitriy V. Minaev, student;
ORCID: 0009-0007-0079-3409;
e-mail: dima.minaev.2000@bk.ru

Ilya Yu. Levdik, student;
ORCID: 0009-0007-3642-6213;
e-mail: levdik15@mail.ru

Alena O. Petrova, student;
ORCID: 0009-0008-5074-3802;
e-mail: apetroff01@mail.ru

Magomed V. Aliev, student;
ORCID: 0009-0006-1747-6197;
e-mail: alievm294@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author