EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.12-005.4-008.46-036.12-07+616.126.3-053.8+796.015.1

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ В МЕХАНИЗМАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

© Ольга Александровна Осипова[1], *Елена Владимировна Гостева*[2], *Виктор Николаевич Федорец*[3], *Людмила Валентиновна Васильева*[2], *Наталия Анатольевна Коренькова*[1]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, г. Белгород, Победы ул., 85
[2] Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, 394036, г. Воронеж, Студенческая ул., 10
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Ольга Александровна Осипова — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии. E-mail: osipova@bsu.edu.ru

РЕЗЮМЕ. Физическая реабилитация пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией оказывает положительное влияние на их физическую работоспособность и качество жизни. Цель исследования — оценка влияния тренировочной программы в условиях дневного стационара на содержание провоспалительных цитокинов и маркеров обмена коллагена у больных ХСН пожилого возраста. Проведено открытое рандомизированное исследование, включавшее 60 больных хронической сердечной недостаточностью пограничной (40–49%) фракцией выброса (ХСНпрФВ) ишемического генеза II функционального класса (по NYHA), средний возраст — 69,3±5,3 лет. У больных пожилого возраста, проходивших физические тренировки отмечено увеличение дистанции по тесту 6 минутной ходьбы (Δ 35%, $p<0,01$), снижение ЧСС в покое на 9% ($p<0,05$), отсутствие отрицательного влияния на систолическое и диастолическое АД ($p>0,05$) по сравнению с группой медикаментозной терапии. Нами установлено, что у больных ХСНпрФВ уровень ФНО-α был увеличен по сравнению с контрольной группой на 64% ($p<0,001$), матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) на 75% ($p<0,001$), ММП-9 на 59% ($p<0,001$), тканевого ингибитора (ТИМП-1) на 43% ($p<0,001$). При межгрупповом сравнении у больных, занимавшихся физическими тренировками уровень ФНО-α снизился — Δ7%, ММП-1 Δ11%, ММП-9 Δ7%, ТИМП-1 Δ12% ($p<0,05$) по сравнению с группой только медикаментозного лечения. Физкультурно-оздоровительная программа в условиях дневного стационара улучшает состояние обмена коллагена и повышает функциональные возможности за счет снижения циркулирующих воспалительных факторов, которые могут спровоцировать основные сердечно-сосудистые события у пациентов пожилого возраста с ХСН ишемического генеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность; пациенты пожилого возраста; пограничная фракция выброса; физические упражнения

THE ROLE OF PHYSICAL EXERCISE IN THE MECHANISMS OF PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE IN ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

© Olga A. Osipova[1], Elena V. Gosteva[2], Victor N. Fedorets[3], Lyudmila V. Vasilieva[2], Nataiya A. Koren'kova[1]

[1] Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy str., 85
[2] Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 39403610, Voronezh, Studencheskaya str., 10
[3] Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Olga A. Osipova — MD, Professor of the Department of hospital therapy. E-mail.: osipova@bsu.edu.ru

SUMMARY: Physical rehabilitation of elderly patients with chronic heart failure (HF) in combination with optimal drug therapy has a positive impact on their physical performance and quality of life. The aim of the study was to evaluate the effect of a training program in a day hospital on the content of Pro-inflammatory cytokines and markers of collagen metabolism in elderly patients with HF. We conducted an open randomized study that included 60 patients with HF middle range (40–49%) ejection fraction (HFmrEF) ischemic II functional class (NYHA), mean age 69.3±5.3 years. In elderly patients who underwent physical training, an increase in the distance according to the 6-minute walk test was observed (Δ 35%, $p<0.01$), a decrease in resting heart rate by 9% ($p<0.05$), and no negative effect on systolic and diastolic blood PRESSURE ($p>0.05$) compared to the group of drug therapy. We found that in patients with CHF, the level of TNF-α was increased compared to the control group by 64% ($p<0.001$), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) by 75% ($p<0.001$), MMP-9 by 59% ($p<0.001$), tissue inhibitor (TIMP-1) by 43% ($p<0.001$). In an inter-group comparison, the level of TNF-α decreased in patients who were engaged in physical training — Δ7%, MMP-1 Δ11%, MMP-9 Δ7%, TIMP-1 Δ12% ($p<0.05$) compared with the group of only drug treatment. A physical fitness program in a day hospital improves the state of collagen metabolism and increases functional capabilities by reducing circulating inflammatory factors that can trigger major cardiovascular events in elderly patients with ischemic heart disease.

KEY WORDS: chronic heart failure; elderly patients; middle range ejection fraction; exercise

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в различных регионах Российской Федерации составляет 7–10%, при этом средний возраст больных с ХСН увеличился с 64,0±11,9 лет до 69,9±12,2 лет [8]. Особый интерес представляет изучение механизмов прогрессирования ХСН, особенно это касается больных пожилого возраста, имеющих пограничную фракцию выброса левого желудочка (ХСНпрФВ). Разделение пациентов с ХСН на основе фракции выброса (ФВ) имеет значение в связи с различными этиологическими и патогенетическими основами заболевания [1, 7]. В ряде исследований установлено, что больные ХСН с пограничной фракцией выброса от 40 до 49% имеют признаки и симптомы, характерные как для пациентов с низкой, так и сохраненной ФВ [12].

Пациенты с ХСН имеют ограничение физической работоспособности, поэтому физическая подготовка в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией оказывает положительное влияние на физическую работоспособность и качество жизни у пациентов с ХСН [2, 15].

При прогрессировании ХСН снижается высвобождение оксида азота и происходит нарушение эндотелий-зависимой дилатации, отмечается высокий уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, что приводит к пагубному влиянию на функцию левого желудочка и ускоряет прогрессирование сердечной недостаточности. Регулярные физические упражнения индуцируют повышенную биодоступность оксида азота [10], способствуют антиоксидантному состоянию. Кроме того, физические упражнения оказывают воздействие на воспалительные цитокины [9], которые являются мощными индукторами

синтеза матриксных деградирующих ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), играющих ключевую роль в ремоделировании и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [3, 5, 14]. Мы предположили, что физические упражнения уменьшают периваскулярный фиброз, поражение сосудов и, как следствие, способность индуцировать фиброз у пациентов с ХСН.

ЦЕЛЬ

Заключалась в выявлении особенностей влияния тренировочной программы в условиях дневного стационара на содержание провоспалительных цитокинов и маркеров обмена коллагена в сыворотке крови больных ХСН пожилого возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное исследование, в котором приняли участие 60 больных хронической сердечной недостаточностью пограничной (40–49%) фракцией выброса (ХСНпрФВ) ишемического генеза II функционального класса (ФК) по NYHA (45 мужчин, 15 женщин), средний возраст — 69,3±5,3 лет, направленных в дневной стационар поликлиники. Нами принято решение о включении в исследование больных II класса по NYHA, чтобы иметь группу пациентов, проходящих тренировку с упражнениями одинаковой интенсивности и продолжительности. Критериями включения больных в исследование считали: 1) ХСН с ФВ ЛЖ 40–49% (по Симпсону); 2) II ФК по NYHA; 2) верифицированный в стационарных условиях диагноз ИБС, стабильная стенокардия II ФК, 4) перенесённый острый инфаркт миокарда более 12 месяцев назад; 5) подписанное информированное согласие. Пациенты были исключены, если имели: декомпенсированную сердечную недостаточность, сложные желудочковые аритмии, любые неврологические или ортопедические нарушения, которые ограничивали бы возможность проходить физическую подготовку. Пациенты были распределены на две группы. Первую составили лица со структурированной программой физических тренировок (36 чел.), вторую — лица, получавшие стандартную помощь (24 чел). Для определения референтных значений исследуемых показателей нами составлена контрольная группа из 10 практически здоровых лиц, у которых по данным клинических и лабораторно-инструментальных исследований отсутствовала ХСН. Все исследования проводили до начала и после курса тренировок. Эхокардиографическое исследование проводили по стандартному протоколу (MyLab 70, Италия). Методом иммуноферментного анализа определяли уровень биохимических маркеров: матриксных металлопротеиназ 1-го и 9-го типов (ММП-1 и ММП-9) с помощью коммерческой тест-системы «MMP-1 ELISA», «MMP-9 ELISA» (нг/мл) («Bender Medsystems», Австрия); тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) (нг/мл) — «Human TIMP-1 ELISA» («Bender Medsystems», Австрия), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) — набора реактивов ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

В соответствии с действующими рекомендациями пациентам была проведена физкультурно-оздоровительная программа [4]. Каждое занятие начиналось с гимнастики, затем 30-минутное аэробное упражнение на велоэргометре с постепенной стационарной нагрузкой. Протокол упражнений включал два сеанса в день в течение 5 рабочих дней в течение 3-недельного периода. Интенсивность тренировки оценивали в соответствии с 60–80% от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), достигнутой в начальной нагрузочной пробе на велоэргометре. Нагрузочный тест начинался с 1 минуты разгруженного педалирования и увеличивался на 10 Вт каждую минуту до момента, когда больной не способен удерживать скорость педалирования на постоянном уровне 60 об/мин. Функциональная способность оценивалась с помощью теста 6-минутной ходьбы. Пациентам предлагалось идти в своем максимальном темпе по 100-метровому больничному коридору, разрешалось останавливаться при появлении признаков или симптомов значительного дискомфорта (одышка, стенокардия), при этом рекомендовалось как можно скорее возобновить ходьбу.

Непрерывные количественные значения выражали как среднее ± SD. Сравнение количественных переменных проводили с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Физические упражнения и, особенно аэробные упражнения, являются центральным компонентом кардио-реабилитации у пациен-

Таблица 1

Динамика показателей иммунного воспаления и маркеров обмена коллагена в группе больных пожилого возраста с ХСНпрФВ ишемического генеза в зависимости от лечения (M±SD)

Группа больных	Время исследования	Показатели, ед. измерения			
		ФНО-α, пг/мл	ММП-1, нг/мл	ММП-9, нг/мл	ТИМП-1, нг/мл
МТ+ физические тренировки	до терапии	11,5±2,4	12,4±6,9	284±52	306±54
	ч/з 3 недели	10,2±2,1*	10,2±3,1**	252±58*	252±49**
МТ	до терапии	11,6±2,5	12,5±6,9	285±53	304±53
	ч/з 3 недели	11,1±2,4	11,6±6,1*	274±75	286±64
Контрольная группа		4,1±0,5	3,1±0,8	116±26	175±25

Примечание: МТ — медикаментозная терапия, * p<0,05, ** p<0,01 — различия до и через 3 недели лечения в своей подгруппе.

тов с заболеваниями сердца [2, 6]. В клинической литературе появляется интерес к стандартным протоколам упражнений, которые включают более длительный тренировочный период (от 30 до 60 минут) при более низкой интенсивности упражнений для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. Все пожилые пациенты ХСНпрФВ ишемического генеза находились на оптимальной медикаментозной терапии, и в течение всего периода исследования не было отмечено изменений в лечении. В нашем исследовании у пациентов пожилого возраста, проходивших физические тренировки функциональная способность, измеренная тестом с 6 минутной ходьбой, увеличилась с 319±16 до 489±21 м (Δ37%, p<0,01). У пациентов, получавших стандартную медицинскую помощь, не наблюдалось никаких изменений физической работоспособности. У пожилых больных ХСНпрФВ ишемического генеза, занимавшихся физическими тренировками ЧСС в покое снизилась на 9% (с 66,2±9 до 60,3±10 уд/мин, p=0,034), при этом отрицательного влияния на уровень артериального давления (АД) не отмечено, так систолическое АД недостоверно снизилось со 123±28 мм рт. ст. до 115±4 мм рт ст. (p=0,09) и диастолического АД на 4%, с 84,1±15 мм рт. ст. до 80,6±13 мм рт ст. (p=0,13) по сравнению с группой только медикаментозной терапии. Физические упражнения вызывают скоординированные мультиорганные реакции, включая скелетные мышцы, сосуды, сердце и легкие.

В соответствии с современными концепциями, иммуно-воспалительная активация в организме играет одну из ведущих ролей в патогенезе ХСН [9]. В настоящее время отсутствуют данные по определению участия и значимости цитокинов у пожилых больных ХСНпрФВ, а также влиянии на этот механизм физических тренировок. В связи с этим нами была проанализирована интенсивность выработки ФНО-α, характеризующегося провоспалительной направленностью, а также важных медиаторов ремоделирования левого желудочка, ухудшающих течение ХСН, таких как ММП-1, ММП-9 и ингибитора ТИМП-1, их динамика при применении медикаментозной терапии и в комбинации с физическими упражнениями. Результаты представлены в таблице 1.

В нашей работе установлено, что до лечения у пожилых больных ХСНпрФВ уровень ФНО-α превышал значения контрольной группы на 64% (p<0,001), ММП-1 на 75% (p<0,001), ММП-9 на 59% (p<0,001), ТИМП-1 на 43% (p<0,001). В группе больных пожилого возраста, занимавшихся физическими тренировками через 3 недели терапии нами выявлено достоверное снижение уровня ФНО-α на 11% (p<0,05), ММП-1 на 18% (p<0,01), ММП-9 на 11% (p<0,05), ТИМП –1 на 18% (p<0,01). В группе больных, получавших только медикаментозное лечение, отмечено достоверное снижение только ММП-1 на 7% (p<0,05). Так, в группе больных пожилого возраста, занимавшихся физическими тренировками, отмечено более выраженное снижение уровня ФНО-α (Δ7%, p<0,05), ММП-1 на (Δ11%, p<0,05), ММП-9 (Δ7%, p<0,05), ТИМП-1 (Δ12%, p<0,05) по сравнению с группой только медикаментозного лечения. Таким образом, в нашем исследовании показано, что структурированная программа физической реабилитации у пожилых больных ХСНпрФВ в условиях дневного стационара способствует снижению циркулирующих концентраций ФНО-α и ММП-1, ММП-9, ТИМП-1.

В настоящее время имеется недостаточное количество работ в области разработки программ двигательной активности для профилактики развития основных гериатрических синдромов [6]. Регулярная физическая активность является ключевой в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Физические упражнения стимулируют ремоделирование сердца, включая рост и адаптивное молекулярное и клеточное ремоделирование [16]. В настоящем исследовании мы использовали стандартную реабилитационную программу для достижения однородного вмешательства у наших пациентов пожилого возраста с ХСН ишемического генеза.

Известно, что ФНО-α является главным медиатором в патофизиологии ХСН [13] и в индукции гибели клеток. Мы обнаружили значительное снижение концентрации сывороточного ФНО-α на фоне физической нагрузки, что позволяет предположить возможное влияние тренировок на уменьшение иммунного воспаления у больных ХСНпрФВ пожилого возраста. В экспериментальных работах было показано, что накопление коллагена отсутствует у тренирующихся грызунов, исследования показали, что тренировки на беговой дорожке увеличивают оборот коллагена и изменяют поперечные связи и подтип коллагена у стареющих крыс [16].

В нашем исследовании установлено снижение уровня сывороточного ТИМП-1, ММП-1 и ММП-9 наблюдаемое после проведения тренировочной программы, что способствует уменьшению деградации внеклеточного матрикса.

Таким образом, нами установлено что физкультурно-оздоровительная программа с контролируемым комплаенсом в условиях дневного стационара улучшает состояние обмена коллагена за счет снижения уровня провоспалительного цитокина (ФНО-α) и маркеров обмена коллагена (ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1), которые могут спровоцировать основные сердечно-сосудистые события у пациентов ХСНпрФВ ишемического генеза в пожилом возрасте [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2019; (2): 7–11. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11.
2. Ильницкий А.Н., Ивко К.О., Фадеева П.А., Полторацкий А.Н. Оценка когнитивной функции и качества жизни пожилых людей, связанного со здоровьем, под влиянием аэробных и анаэробных тренировок. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4 (1): 16–26. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-16-26.
3. Манасян С.Г., Ермолов С.Ю., Апресян А.Г., Сердюков С.В. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений внутрипеченочного кровотока у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Педиатр. 2020; 11 (1): 43–9. DOI: 10.17816/PED11143-49.
4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (6S): 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
5. Осипова О.А. Нагибина А.И., Комисов А.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Власенко М.А., Власенко О.А. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Журнал сердечная недостаточность. 2016; 17 (5, 98): 357–64. DOI: 10.18087/RHFJ.2016.5.2137.
6. Прощаев К.И., Ивко К.О., Фадеева П.А., Полторацкий А.Н. Оценка двигательной активности и состояния мышечной функции у людей пожилого возраста в процессе применения аэробных и анаэробных тренировок. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4 (1): 27–38, DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-27–38.
7. Степанов Д., Лойко Д., Абрамов М., Рудченко И., Качнов В. Механизмы возникновения внезапной сердечной смерти. Russian Biomedical Research. 2018; 3 (2): 3–14.
8. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 7–13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7.
9. Adamo L., Rocha-Resende C., Prabhu S.D., Mann D.L. Reappraising the role of inflammation in heart failure. Nat Rev Cardiol. 2020; 17 (5): 269–85. DOI:10.1038/s41569-019-03-15

10. Fulghum K., Hill B.G. Metabolic Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Remodeling. Front Cardiovasc Med. 2018; 5: 127. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00127.
11. Gąsiorowski A., Dutkiewicz J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure. Ann Agric Environ Med. 2013; 20 (3): 606–12. PMID: 24069873.
12. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K., Vedin O., Benson L., Dahlstrom U., Savarese G., Lam CSP., Lund L.H. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017; 19: 1624–34. DOI: 10.1002/ejhf.945.
13. Makar O., Siabrenko G. Influence of physical activity on cardiovascular system and prevention of cardiovascular diseases (review). Georgian Med News. 2018; (285): 69–74. PMID: 30702073.
14. Mammi C., la Sala A., Volterrani M., Gatta L., Antelmi A., Feraco A., Caminiti G., Marazzi G., Vitale C., Caprio M., Rosano G.M. Exercise training reduces serum capacity to induce endothelial cell death in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2011; 13 (6): 642–50. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr026.
15. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L., Keteyian S.J., Cooper L.S., Ellis S.J., Leifer E.S., Kraus W.E., Kitzman D.W., Blumenthal J.A., Rendall D.S., Miller N.H., Fleg J.L., Schulman K.A., McKelvie R.S., Zannad F., Pina I.L. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial JAMA. 2009; 301: 1439–50. DOI: 10.1001/jama.2009.454.
16. Vega R.B., Konhilas J.P., Kelly D.P., Leinwand L.A. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. Cell Metab. 2017; 25 (5): 1012–26. DOI: 10.1016/j.cmet. 2017.04.025.

REFERENCES

1. Dushina A.G., Lopina E.A., Libis R.A. Osobennosti hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v zavisimosti ot frakcii vybrosa levogo zheludochka. [Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2019; (2): 7–11. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11. (In Russian).
2. Ilnitsky A.N., Ivko K.O., Fadeeva P.A. et al. Assessment of the cognitive function and health-related quality of life in elderly people under the influence of aerobic and anaerobic training. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018; 4 (1): 16–26. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-16-26. (In Russian).
3. Manasyan S.G., Ermolov S. Yu., Apresyan A.G., Serdyukov S.V. Vzaimosvyaz' endotelial'noj disfunkcii i narushenij vnutripechenochnogo krovotoka u pacientov s serdechno-sosudistoj patologiej. [Relationship of endothelial dysfunction and intrahepatic blood flow disorders in patients with cardiovascular pathology]. Pediatrician. 2020; 11 (1): 43–9. DOI: 10.17816/PED11143-49. (In Russian).
4. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Y.L., Vasyuk Y.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gautier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Z.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Mareev Y.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Y.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Y.M., Sitnikova M. Yu., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). [Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSF)]. Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018; 58 (6S): 8–158. DOI. org/10.18087/cardio.2475. (In Russian).
5. Osipova O.A. Nagibina A.I., Komisov A.A., Petrova G.D., SHekhovcova L.V., Vlasenko M.A., Vlasenko O.A. Patomorfologicheskie mekhanizmy regulyacii obrazovaniya miokardial'nogo fibroza u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu na fone ishemicheskoj bolezni serdca. [Pathomorphological mechanisms of regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure on the background of ischemic heart disease]. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'. 2016; 17 (5, 98): 357–64. DOI: 10.18087/RHFJ.2016.5.2137. (In Russian).
6. Proshchayev K.I., Ivko K.O., Fadeeva P.A., Poltoratskiy A.N. Otsenka dvigatel'noy aktivnosti i sostoyaniya myshechnoy funktsii u lyudey pozhilogo vozrasta v protsesse primeneniya aerobnykh i anaerobnykh trenirovok. [Assessment of motor activity and the state of muscular function in elderly people in the process of aerobic and anaerobic training]. Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya. 2018; 4 (1): 27–38. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-27-38. (In Russian).
7. Stepanov D., Loyko D., Abramov M., Rudchenko I., Kachnov V. Mekhanizmy vozniknoveniya vnezapnoj serdechnoj smerti [Mechanisms of sudden cardiac death]. Russian Biomedical Research. 2018; 3 (2): 3–14. (In Russian).
8. Fomin I.V. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto segodnya my znaem i chto dolzhny delat'. [Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016; (8): 7–13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. (In Russian).
9. Adamo L., Rocha-Resende C., Prabhu S.D., Mann D.L. Reappraising the role of inflammation in heart failure. Nat Rev Cardiol. 2020; 17 (5): 269–85. DOI:10.1038/s41569-019-03-15.
10. Fulghum K., Hill B.G. Metabolic Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Remodeling. Front Cardiovasc Med. 2018; 5: 127. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00127.

11. Gąsiorowski A., Dutkiewicz J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure. Ann Agric Environ Med. 2013; 20 (3): 606–12. PMID: 24069873.
12. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K., Vedin O., Benson L., Dahlstrom U., Savarese G., Lam CSP., Lund L.H. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017; 19: 1624–34. DOI: 10.1002/ejhf.945.
13. Makar O., Siabrenko G. Influence of physical activity on cardiovascular system and prevention of cardiovascular diseases (review). Georgian Med News. 2018; (285): 69–74. PMID: 30702073.
14. Mammi C., la Sala A., Volterrani M., Gatta L., Antelmi A., Feraco A., Caminiti G., Marazzi G., Vitale C., Caprio M., Rosano G.M. Exercise training reduces serum capacity to induce endothelial cell death in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2011; 13 (6): 642–50. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr026.
15. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L., Keteyian S.J., Cooper L.S., Ellis S.J., Leifer E.S., Kraus W.E., Kitzman D.W., Blumenthal J.A., Rendall D.S., Miller N.H., Fleg J.L., Schulman K.A., McKelvie R.S., Zannad F., Pina I.L. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial JAMA. 2009; 301: 1439–50. DOI: 10.1001/jama.2009.454.
16. Vega R.B., Konhilas J.P., Kelly D.P., Leinwand L.A. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. Cell Metab. 2017; 25 (5): 1012–26. DOI: 10.1016/j.cmet. 2017.04.025.