

Вклад аэробных физических нагрузок в сбережение здоровья: известные механизмы и перспективные исследования

Беграмбекова Ю. А., Орлова Я. А.

МГУ им. М. В. Ломоносова. Москва, Россия

Пандемия хронических неинфекционных заболеваний, составляющая в настоящий момент одну из основных угроз для здоровья и благополучия человечества, заставляет искать пути ранней профилактики их развития. Низкие уровни кардиореспираторной выносливости, обусловленные малоподвижным образом жизни, связаны с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, смерти от всех причин и показателями смертности от наиболее распространенных онкологических заболеваний. Скелетная мускулатура является важнейшим секреторным органом и характеризуется выдающимися метаболическими характеристиками и выносливостью. Низкодозовый стресс, вызванный физической нагрузкой, способствует митохондриальному биогенезу и ремоделированию не только мышечной системы, но и других систем, вовлеченных в процесс поддержания мышечной активности, включая регулирование метаболизма глюкозы и жиров, поддержание иммунитета, стимулирование ангиогенеза. Эти и другие эффекты физической активности реализуются через открытую в последние годы систему миокинов. Выключение паракринной, экзокринной и эндокринной функции мышц не может быть восполнено никакими другими способами и приводит к нарушению жизненно важных адаптивных процессов. Целью настоящего обзора является синтез имеющихся на сегодняшний день доказательств эволюционно обусловленной уникальной роли аэробных физических нагрузок в поддержании здорового функционирования организма человека, а также описание цепи патологических реакций, возникающих при гиподинамии. Поиск про-

водился в базе данных Medline и PubMed Central по ключевым словам: кардиореспираторная выносливость, хронические неинфекционные заболевания, максимальное потребление кислорода, миокины, интерлейкин-6, аэробные физические нагрузки.

Ключевые слова: кардиореспираторная выносливость, хронические неинфекционные заболевания, максимальное потребление кислорода, миокины, интерлейкин-6, аэробные физические нагрузки.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору, член-корр. РАН Арутюнову Григорию Павловичу за ценные комментарии и поддержку в ходе работы над статьей.

Поступила 12/04-2021

Рецензия получена 23/04-2021

Принята к публикации 30/06-2021



Для цитирования: Беграмбекова Ю. А., Орлова Я. А. Вклад аэробных физических нагрузок в сбережение здоровья: известные механизмы и перспективные исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2878. doi:10.15829/1728-8800-2021-2878

Health benefits of aerobic exercise: known mechanisms and research potential

Begrambekova Yu. L., Orlova Ya. A.

Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

The pandemic of noncommunicable diseases, which is currently one of the main threats to health and well-being of mankind, makes us look for ways to prevent their development early. Low cardiorespiratory endurance due to a sedentary lifestyle is associated with high cardiovascular risk, all-cause and cancer mortality. Skeletal muscles are the most important secretory organ and is characterized by outstanding metabolic performance and endurance. Exercise-induced low-dose stress contributes to mitochondrial biogenesis and remodeling of not only the muscular system, but also other systems involved in maintaining muscle activity, including regulating glucose and fat metabolism, maintaining immunity, and stimulating angiogenesis. These and other effects of physical activity are implemented through the

myokine system discovered in recent years. Shutting off the paracrine, exocrine and endocrine functions of muscles cannot be replenished in any other way and leads to disruption of vital adaptive processes. This review describes currently available evidence of unique role of aerobic physical activity in maintaining the human health, as well as to define the chain of pathological reactions during physical inactivity. The search was carried out in the Medline and PubMed Central databases for the keywords: cardiorespiratory endurance, non-communicable diseases, maximum oxygen consumption, myokines, interleukin-6, aerobic exercise.

Keywords: cardiorespiratory endurance, non-infectious diseases, maximum oxygen consumption, myokines, interleukin-6, aerobic exercise.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Тел.: +7 (985) 467-92-73

[Беграмбекова Ю. Л.* — к.м.н., в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, доцент кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0001-7992-6081, Орлова Я. А. — д.м.н., руководитель отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, зав. кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-8160-5612].

Relationships and Activities. The work was carried out within the state assignment of the Lomonosov Moscow State University.

Acknowledgments. The authors are grateful to Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences Grigory Pavlovich Arutyunov for valuable comments and support during the work.

Begrambekova Yu. L.* ORCID: 0000-0001-7992-6081, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612.

*Corresponding author: julia.begrambekova@ossn.ru

Received: 12/04-2021

Revision Received: 23/04-2021

Accepted: 30/06-2021

For citation: Begrambekova Yu. L., Orlova Ya. A. Health benefits of aerobic exercise: known mechanisms and research potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2878. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2878

АД — артериальное давление, АТФ — аденозинтрифосфат, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, КРВ — кардиореспираторная выносливость, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЦМ — тяжелые цепи миозина, УО — ударный объем, ФН — физическая нагрузка, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ГПП — глюкагоноподобный белок, BDNF — Brain-Derived Neurotrophic Factor (нейротрофический фактор мозга), COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г), FGF — Fibroblast Growth Factor (фактор роста фибробластов), VO₂ макс — максимальное потребление кислорода.

Введение

Пандемия хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), составляющая в настоящий момент одну из основных угроз для здоровья и благополучия человечества, заставляет искать пути ранней профилактики их развития. Это обусловлено не только медицинской необходимостью, но и острой потребностью в снижении и оптимизации расходов, связанных с постоянно растущим социальным и экономическим бременем заболеваний системы кровообращения, бронхолегочных заболеваний, сахарного диабета (СД), болезни Альцгеймера и онкологической патологии [1]. Борьба с уже развившимися ХНИЗ и их осложнениями непомерно тяжела для системы здравоохранения любой страны мира и гораздо менее успешна в отношении продления полноценной жизни, чем их профилактика. Сегодня мир столкнулся с необходимостью поиска новых подходов к профилактике ХНИЗ, особенно с учетом неясных перспектив в отношении достижения контроля над эпидемией COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция), которая дополнительно усугубляет негативный прогноз пациентов с ХНИЗ [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всем мире 23% взрослых и 81% подростков (в возрасте 11-17 лет) не соответствуют глобальным рекомендациям ВОЗ по физической активности (<https://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/inactivity-global-health-problem/en/>). В то же время становится все более очевидным, что низкие уровни кардиореспираторной выносливости (КРВ), обусловленные малоподвижным образом жизни, связаны с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смерти от всех причин и показателями смертности от наиболее распространенных онкологических заболеваний [3, 4]. По последним данным низкая КРВ также является потенциально более сильным предиктором смерти, чем привычные факторы риска, такие

как курение, артериальная гипертензия, высокий уровень холестерина и СД 2 типа [5], а добавление показателя КРВ к традиционным факторам риска значительно улучшает реклассификацию рисков неблагоприятных исходов [6, 7]. Поддержание здоровья молодых людей имеет решающее значение для предотвращения осложнений в зрелом возрасте. Тем не менее, риск ССЗ у молодых людей (18-24 лет) часто недооценивают, несмотря на подтвержденную высокую распространенность факторов риска и ранних признаков развития атеросклероза в этой возрастной группе [8]. Неуклонно возрастающая роль низкой КРВ как основного интегрального фактора развития большинства ХНИЗ обусловлена тем, что в последние 100 лет во всем мире произошли существенные изменения в образе жизни, в результате чего физическая выносливость, которая была вполне обычной еще 100-150 лет назад, стала считаться необходимой только для спортсменов и людей, занимающихся тяжелым физическим трудом. Уровень автоматизации в быту и на производстве требует от современного человека так мало физических усилий, что даже выраженное снижение выносливости может долго не осознаваться человеком и, соответственно, не вызывает настороженности как у него самого, так и у медицинских работников. В то же время высокий уровень выносливости, способность и, главное, потребность в регулярных длительных нагрузках аэробного спектра являются биологической характеристикой человека. Исследования антропологов [9], эволюционных биологов [10], а также многочисленные данные в области биологии движения, появившиеся в последнее время, свидетельствуют о том, что важной характеристикой человека является его приспособленность к длительным аэробным нагрузкам (бегу и ходьбе). Цель обзора — синтез имеющихся на сегодняшний день доказательств эволюционно обусловленной уникальной роли аэробных физических нагрузок (ФН) в поддержании здорового

функционирования организма человека и цепи патологических реакций, возникающих при гиподинамии.

Существует большое количество доказательств того, что аэробные нагрузки стали чрезвычайно важным элементом образа жизни первых людей примерно 1,8 млн лет назад. Работы антропологов показывают, что современный человек, морфологически хорошо приспособлен не только к продолжительной ходьбе, но и к бегу. Большие по объему ягодичные мышцы препятствуют опрокидыванию корпуса вперед во время бега и позволяют эффективно поднимать бедро. Сводчатая стопа служит для амортизации. Интересно, что из всех приматов только у человека есть так называемая вьющая связка, препятствующая раскачиванию головы во время бега. Кроме изменений скелета существенные изменения, направленные на обеспечение длительной ходьбы и бега, произошли в строении функционировании всех органов и систем. Главными направлениями эволюции для увеличения выносливости являлись:

- изменения термогенеза [11];
- изменение состава и функций мышечных волокон [12, 13];
- развитие способности к обеспечению энергетического баланса на протяжении многочасового бега и ходьбы [14, 15].

Адаптация механизмов терморегуляции к длительным аэробным нагрузкам

Потовые железы человека отличаются высокой секреторной активностью и имеют высокий уровень нейронального контроля. Уникальной способностью нашего вида является способность длительное время и даже в условиях высоких температур выдерживать бег и ходьбу без явлений теплового шока.

Морфофункциональные характеристики скелетной мускулатуры

Мышечные волокна млекопитающих состоят из волокон различных типов, различающихся по силе и скорости сокращения, а также устойчивости к утомлению. Такие свойства мышечных волокон обусловлены преобладанием в волокне той или иной изоформы тяжелых цепей миозина (ТЦМ). В скелетной мышце млекопитающих существует четыре основных изоформы ТЦМ: “медленная” изоформа ТЦМ I(β) и три “быстрых” изоформы Па-, Пд/х-, и Пв-. Гликолитические (быстрые) волокна (Па-, Пд/х-, и Пв-) содержат миофибрилярные белки, которые способны производить быструю и мощную работу. Это происходит за счет высоких потоков кальция и менее эффективного использования аденозинтрифосфата (АТФ). Напротив, окислительные (медленные) волокна ТЦМ I имеют высокую плотность митохондрий и, в целом, более энергетически эффективный миофибрилярный аппарат, способный к длительной активности, а также большую площадь капиллярного ложа [13], что способствует

более эффективной диффузии кислорода (O_2). В исследовании O’Neil MC, et al. [12] было показано, что мышцы шимпанзе имеют сбалансированное распределение трех изоформ ТЦМ; в то же время у человека ~70% составляют так называемые “медленные” мышечные волокна. Скелетные мышцы шимпанзе лучше подходят для производства мощных и сильных движений короткой продолжительности. Напротив, высокая доля волокон ТМЦ I и более короткие мышечные волокна в скелетных мышцах человека адаптированы к часто повторяющимся, но не требующим больших энергетических затрат сокращениям, меньше зависят от внутримышечных запасов гликогена [13], что позволяет дольше работать в аэробном диапазоне [14]. Таким образом, эволюция не изменила базовую силу, скорость или способность клеток скелетных мышц производить энергию, которые могли бы вызвать “ослабление” человека по сравнению с другими приматами. Напротив, скелетная мускулатура человека характеризуется улучшенными по сравнению с приматами метаболическими характеристиками и выносливостью. Мышечная ткань человека по-разному реагирует на силовые упражнения и упражнения на выносливость. Тренировки с отягощениями стимулируют миофибрилярные белки, ответственные за мышечную гипертрофию, что приводит к увеличению максимальной силы [16]. Тренировки на выносливость вызывают увеличение содержания митохондрий и усиливают способность мышечных волокон утилизировать кислород [14], что приводит к более медленной скорости использования мышечного гликогена и глюкозы крови, большей зависимости от окисления жиров и меньшей выработке лактата во время субмаксимальных упражнений [17, 18].

Морфофункциональные характеристики сердца человека, определяющие способность к длительным аэробным нагрузкам

У ближайших родственников человека — шимпанзе и горилл — желудочки сердца сферической формы, имеют более толстые стенки и большее количество трабекул по сравнению с желудочками человека. Такая морфология позволяет хорошо сопротивляться скачкам артериального давления (АД) во время непродолжительной, но высокоинтенсивной нагрузки, характерной для обезьян [19]. Левый желудочек (ЛЖ) человека, несмотря на значительные внутривидовые различия имеет сравнительно тонкие стенки, удлиненную форму и гораздо меньшее количество трабекул. Эта адаптация благоприятна для выполнения длительной аэробной нагрузки умеренной интенсивности, для которой требуется постепенное увеличение сердечного выброса. Shave RE, et al. проверяли гипотезу о том, что различные виды нагрузок будут вызывать различные типы гипертрофии левого желудочка [15]. Чтобы проверить это, авторы сравнили структуру

ЛЖ, функцию ЛЖ и АД у африканских человекообразных обезьян и людей с разными уровнями и типами физической активности. В выборку вошли здоровые люди, ведущие преимущественно малоподвижный образ жизни ($n=40$), индейцы таурамара ($n=42$), индейский народ, известный своими невероятными способностями к бегу на дальние дистанции, 2 группы элитных спортсменов: марафонцы ($n=42$) и игроки в американский футбол ($n=40$), а также шимпанзе ($n=43$). Сердца людей всех трех групп демонстрировали улучшенную раннюю диастолическую функцию ЛЖ, по сравнению с приматами, в частности, более высокую скорость ранней диастолической релаксации ($p<0,001$). Еще одно ключевое функциональное отличие: среди всех групп людей по сравнению с шимпанзе было значительно большее скручивание (в среднем 272%) во время систолы и более быстрое раскручивание во время диастолы (в среднем 205%) ($p<0,001$ в обоих случаях). Затем исследовали структурные и функциональные реакции ЛЖ на 90-дневный активный тренировочный период в соответствии со спортивной специализацией. В результате у марафонцев происходила дилатация ЛЖ с минимальным утолщением стенки (эксцентрическое ремоделирование), в то время как у игроков в американский футбол, которые испытывают в основном силовые нагрузки, имело место утолщение стенки ЛЖ без изменения размера камер (концентрическое ремоделирование), также у них отмечалось повышение АД в состоянии покоя. Затем, чтобы проверить, не нарушается ли в результате того или другого вида адаптивного ремоделирования способность ЛЖ справляться с различными вариантами гемодинамического стресса, изучили воздействие объемной и силовой ФН на функциональный ответ миокарда. Миокард спортсменов, практикующих силовые нагрузки, практически не был способен наращивать ударный объем (УО) в ответ на перегрузку объемом: $\Delta\text{УО} = 6\%$, в то время как у марафонцев УО нарастал в 2,7 раза больше — $\Delta\text{УО} = 16 \pm 4\%$ ($p=0,12$). В то же время игроки в американский футбол лучше поддерживали УО в ответ на повышение АД в результате изометрического сокращения — $\Delta\text{УО} = 4 \pm 4\%$ ($p=0,14$).

Таким образом, результаты большинства проведенных к настоящему времени научных исследований подтверждают эволюционно обусловленную приспособленность человека к длительным аэробным нагрузкам и дают основания полагать, что существенное снижение или даже отказ от такого рода физической активности в современном обществе может являться ключевой причиной роста распространенности ХНИЗ. Дальнейшее изучение механизмов влияния ФН различного типа, интенсивности и продолжительности создает предпосылки для более глубокого понимания связи гиподинамии

с риском развития ХНИЗ, а также дает более четкое представление о лечебных и профилактических эффектах ФН.

Поддержание гомеостаза во время упражнений

Множество факторов, таких как скорость, сила, продолжительность и интенсивность мышечных сокращений, а также объем вовлеченной мышечной массы определяют комплекс физиологических реакций на упражнения. Если изометрические или статические сокращения высокой силы вызывают кратковременное сжатие кровеносных сосудов в мышцах во время длительных ритмических упражнений, таких как езда на велосипеде или бег, то мышцы сокращаются часто и не сильно, соответственно нарушение мышечного кровотока и сопутствующее повышение АД сведены к минимуму [20]. Мышечная масса, задействованная во время упражнений, также имеет решающее значение, поскольку она определяет как абсолютный поток O_2 , так и общую потребность в энергетическом субстрате. АТФ является энергетическим субстратом, обеспечивающим все внутриклеточные процессы, приводящие к сокращению мышц. Поступление и ресинтез АТФ стабильны в широком диапазоне интенсивности и продолжительности упражнений. При этом во время скоростных упражнений синтез АТФ может увеличиваться в 100 раз по сравнению с покоем [21, 22]. Однако собственно внутримышечный пул АТФ относительно невелик. Поэтому довольно рано должны активироваться метаболические пути, ответственные за ресинтез АТФ. В течение кратковременных (30–60 сек) упражнений максимальной силы и интенсивности это достигается, в основном, за счет фосфорилирования на уровне субстрата через расщепление креатинфосфата. В это время продукция глюкозы происходит почти полностью из внутримышечного гликогена [23, 24]. При длительных упражнениях мобилизуются немускульные энергетические резервы [25, 26]. Печень увеличивает выброс глюкозы в кровоток, вначале увеличивая активность расщепления собственного гликогена, а затем путем глюконеогенеза, адипоциты увеличивают гидролиз своих запасов триглицеридов и незэстерифицированные жирные кислоты попадают в кровоток. Относительный вклад углеводов и липидов в окислительный метаболизм определяется, в первую очередь, интенсивностью и продолжительностью упражнений [25], а также зависит от предшествующей диеты и вида тренировок. Количество энергетического субстрата на основе углеводов увеличивается с ростом интенсивности упражнений с одновременным снижением окисления липидов. Наоборот, при длительных упражнениях на фиксированном уровне умеренной интенсивности темпы окисления углеводов снижаются и возрастает роль липолиза. Регуляция мобилизации и использования энергетического субстра-



Рис. 1 Горметический ответ на стресс, вызванный ФН.

та включает сочетание локальных факторов, таких как саркоплазматический (Ca^{2+}), внутримышечные уровни продуктов распада АТФ, температура мышц и доступность внутримышечного энергетического субстрата, а также системные факторы, такие как уровни ключевых гормонов (адреналина, инсулина и глюкагона) и их метаболитов [27]. Эти факторы не только участвуют в обеспечении острой реакции на упражнения, но и активируют сигнальные пути адаптации к регулярным ФН.

Аэробные упражнения как основной фактор гормезиса

Термин “гормезис” используется в биологии для описания феномена, отражающего представление о том, что низкие уровни стресса стимулируют или активируют клеточные и молекулярные пути, которые улучшают способность клеток и организмов противостоять большему стрессу [28]. Самое простое определение гормезиса отражено в известном афоризме Фридриха Ницше “Все, что нас не убивает, делает нас сильнее” (“Сумерки идолов, или как философствуют молотом”). Гормезис, хорошо известным примером которого является закаливание, включает в себя фундаментальные концепции “кондиционирования” и “адаптации”. Концепция кондиционирования была впервые признана после наблюдений, согласно которым многократное кратковременное воздействие гипоксии заметно уменьшало повреждение сердца во время последующего инфаркта миокарда [29]. Концепция адаптации была первоначально признана после экспериментов, демонстрирующих, что постоянное воздействие мутагенов на *Escherichia coli* позволяет каждой бактерии более эффективно справляться с мутагенами и развивать устойчивость к мутагенезу [30]. Кондиционирование и адаптация тесно связаны и часто исполь-

зуются как синонимы. Хотя исследования гормезиса имеют долгую историю в биологии, первое описание гормезиса, вызванного ФН, появилось в 2005г [31]. Во время интенсивных и продолжительных ФН организм подвергается различным формам стресса, включая термический, метаболический, гипоксический, окислительный и механический стресс. Стрессорные факторы активируют биохимические мессенджеры, такие как активные формы кислорода и азота, Ca^{2+} , факторы роста, цитокины и эйкозаноиды. Они, в свою очередь, вызывают и поддерживают окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, играющего важнейшую роль в синтезе и модификации белков, буферизации кальция, синтезе стероидов, построении внутриклеточных мембран, экспрессии генов и регуляции апоптоза (рисунок 1).

Таким образом, различные стрессовые воздействия, вызванные ФН, способствуют митохондриальному биогенезу и положительным изменениям не только мышечной ткани, но и других систем, вовлеченных в процесс поддержания мышечной активности, а посредниками в реализации этих регулирующих эффектов являются миокины. Этот процесс необходим для постоянного процесса адаптации клеток и является важным принципом успешного функционирования всей биологической системы.

“Миокины — гормоны движения”

Поиски специфического, вырабатываемого сокращающимися мышцами фактора, посредством которого реализуются эффекты упражнений в жировой ткани и печени начались чуть >30 лет назад. Уже тогда стало понятно, что сигнальные пути от сокращающихся мышц к другим органам и системам не могут находиться исключительно под контролем нервной системы, т.к. в экспериментах

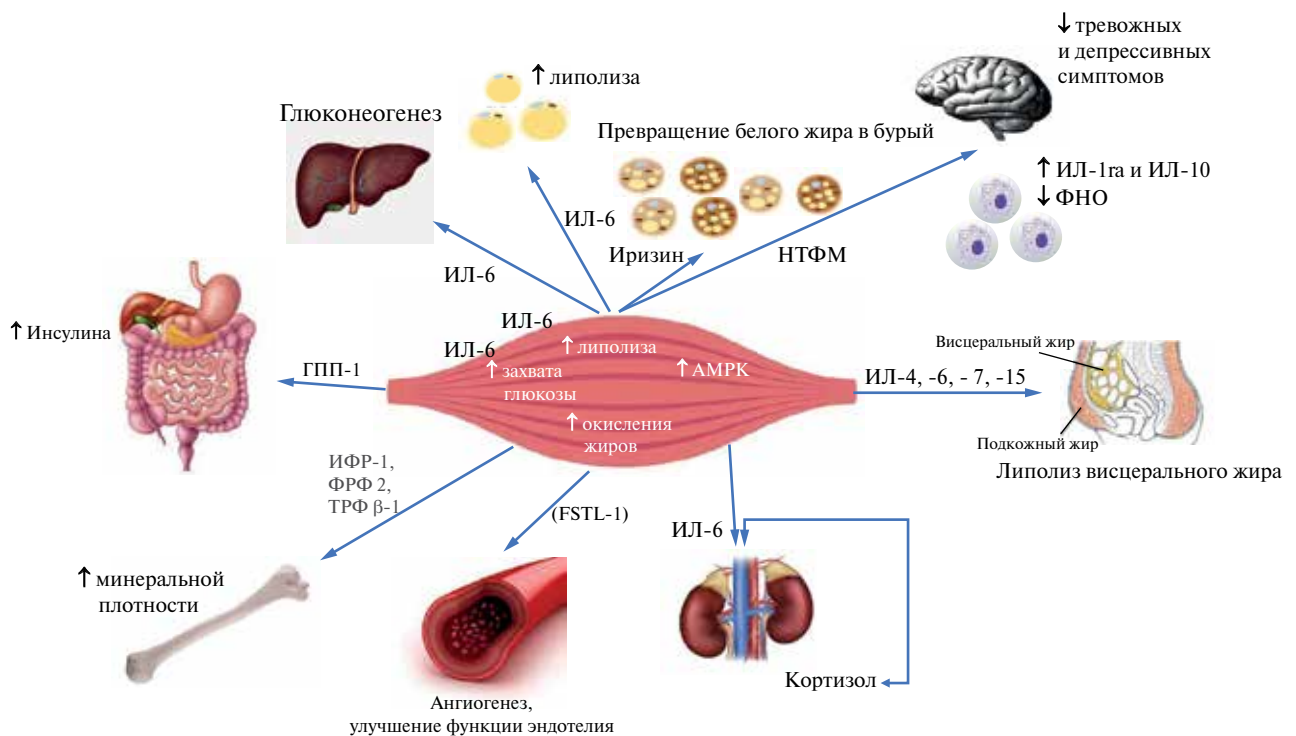


Рис. 2 Локальное и системное действие миокинов.

Примечание: AMPK — 5'АМФ-активируемая протеинкиназа, FSTL-1 — фоллистатин подобный белок 1, ТРФ β-1 — трансформирующий ростовой фактор β-1, ФРФ 2 — фактор роста фибробластов 2, ГПП-1 — глюкогоноподобный пептид-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-15 — интерлейкины 4, 6, 7, 10, 15, ФНО — фактор некроза опухоли, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

было показано, что электрическая стимуляция денервированных мышц вызвала те же физиологические изменения, какие продуцировали здоровые сокращающиеся мышцы. В 2000г Pedersen BK, Steensberg A, et al. предложили рассматривать интерлейкин-6 (ИЛ-6) в качестве “фактора сокращения” и впервые выдвинули гипотезу о том, что мышечная ткань является секреторным органом с эндокринной функцией [32].

Принимая во внимание множественные физиологические, метаболические, и иммунологические эффекты упражнений, многие исследователи предсказывали открытие и других факторов. В 2003г та же группа ученых под руководством Pedersen BK предложила термин “миокины” для группы “цитокинов и других пептидов, которые продуцируются мышечными волокнами и оказывают аутокринное, паракринное или эндокринное действие” [33]. В последние годы было показано, что мышечные клетки способны секретировать несколько сотен миокинов. К настоящему времени описано 650 миокинов, но только 5% из них хорошо исследованы [33]. Изучение роли миокинов обеспечивает концептуальную основу для понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе перекрестного обмена между мышцами и печенью, а также мышцами и жировой тканью в процессе мышечной активности (ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-15). Так, одни миокины отвечают за поддержание энергетической стабиль-

ности при высокоинтенсивных упражнениях, другие влияют на пролиферацию, дифференциацию и регенерацию мышц [34, 35]. Во время тренировки миокины передают сигнал в мышцу и опосредуют взаимодействие между мышцами и другими органами, включая мозг (ирисин и нейротрофический фактор мозга [36]), жировую ткань и кости (трансформирующий фактор роста β1 и фактор роста фибробластов-2), печень, кишечник, поджелудочную железу, сосудистое русло и кожу [37-39]. Обобщая известные на сегодняшний день функции миокинов, можно сказать, что эволюционно через систему миокинов были закреплены механизмы, реализуемые для обеспечения длительной работы мышц, необходимой для охоты и последующей адаптации:

- а) поддержание энергетического баланса мышц (метаболические функции);
- б) поддержание хорошего функционального состояния костного и связочного аппарата;
- в) поддержание положительного эмоционального настроя и подавления боли (рисунок 2).

Действие миокинов может быть проиллюстрировано на примере ИЛ-6 — первого из открытых миокинов и, возможно, одного из ключевых [33]. Большинству клиницистов ИЛ-6 известен как провоспалительный фактор. Хроническое воспаление лежит в основе развития атеросклероза, а острое повышение уровня этого цитокина при COVID-19 ассоциировано с развитием острого респиратор-

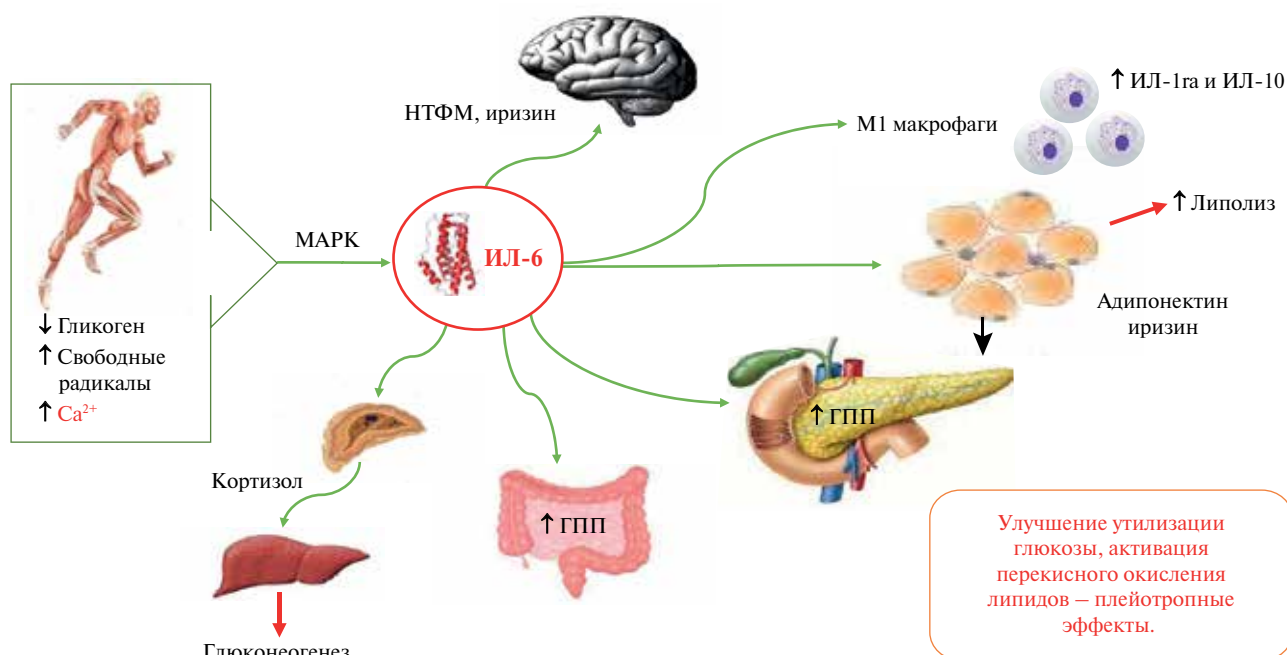


Рис. 3 Роль ИЛ-6 в адаптации к ФН.

Примечание: МАРК — mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа), ИЛ-1ra — антагонист рецептора ИЛ-1, НТФМ — нейротрофический фактор мозга.

ного дистресс-синдрома. Однако для понимания базовой роли ИЛ-6 необходимо обратиться к механизмам, способствующим увеличению его синтеза при активном мышечном сокращении. На высвобождение ИЛ-6 может влиять биодоступность глюкозы, что позволило сформулировать гипотезу, согласно которой основная роль ИЛ-6 состоит в поддержании стабильного уровня глюкозы в крови во время ФН. Показано, что низкий уровень внутримышечного гликогена перед тренировкой увеличивает синтез мРНК ИЛ-6 [38]. Вероятно, совокупность таких факторов, как окислительный стресс, низкая доступность глюкозы, низкое содержание гликогена и увеличенный поток Ca^{2+} , активируют факторы транскрипции ИЛ-6 путем стимуляции митоген-активированных протеинкиназ [40]. Продолжительность упражнений является самым важным фактором, определяющим концентрации ИЛ-6 после ФН. Поскольку упражнения с высокой интенсивностью обычно менее продолжительные, в экспериментах показано меньшее увеличение концентрации ИЛ-6 после более интенсивных упражнений. Например, 6 мин максимального упражнения на гребном эргометре могут увеличить концентрацию плазменного ИЛ-6 в два раза [41]. Упражнения продолжительностью <1 ч не приводят к увеличению концентрации ИЛ-6 более чем в 10 раз. 10-кратное увеличение плазменного ИЛ-6 развивается при упражнениях продолжительностью около 2 ч (95% доверительный интервал (ДИ): 1,6-2,9, $p < 0,0001$), а для 100-кратного увеличения плазменного ИЛ-6 необходимы физические упражнения продолжи-

тельностью 6,0 ч (95% ДИ: 4,5-8,1 ($p < 0,0001$)) [42]. Зависимость кратковременного увеличения уровня ИЛ-6 от длительности ФН в целом нечувствительна к виду упражнений. ИЛ-6 может действовать локально в сокращающейся скелетной мышце (паракринное действие), а также вызывать системные эффекты. В печени циркулирующий ИЛ-6 увеличивает выработку глюкозы, в жировой ткани увеличивает липолиз. Через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, циркулирующий ИЛ-6 может стимулировать высвобождение кортизола, что также дополнительно усиливает липолиз. В то время как продукция кортизола индуцируется даже умеренным повышением уровня ИЛ-6 в плазме, несколько более высокие плазменные концентрации ИЛ-6 необходимы для увеличения уровней глюкагона и гормона роста в плазме крови. Причем показано, что при непродолжительных упражнениях или упражнениях низкой интенсивности низкий уровень ИЛ-6 не влияет ни на глюкагон, ни на гормон роста [37]. Концентрация адреналина и норадреналина в плазме увеличивается, когда концентрация плазменного ИЛ-6 составляет ~300 пг/мл или выше [43]. В лимфоцитах, макрофагах и моноцитах циркулирующий ИЛ-6 стимулирует выработку ИЛ-1 и ИЛ-10.

Таким образом, ФН кратковременно увеличивает синтез и последующее высвобождение ИЛ-6 из сокращающихся мышц, вызывают каскад изменений практически во всех органах и тканях и способствуют развитию эффекта гормезиса. ИЛ-6 обладает катаболическими свойствами, на что указывает его способ-



Рис. 4 Комплекс патологических изменений, вызванных гиподинамией (Болезнеома гиподинамии).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГПП — глюкагоноподобный пептид, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-1ra — антагонист рецептора ИЛ-1, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СН — сердечная недостаточность, МС — метаболический синдром, НА — норадреналин, ИЛ-6, -10 — интерлейкины 6, 10.

Термин “Болезнеома гиподинамии” впервые был предложен Pedersen BK в работе The diseasome of physical inactivity and the role of myokines in muscle-fat cross talk. J Physiol. 2009;587(Pt 23):5559-68. doi:10.1113/jphysiol.2009.179515.

ность увеличивать расход энергии, вызывать усиление липолиза, увеличение окисления жиров и выработки эндогенной глюкозы (частично за счет снижения передачи сигналов инсулина в жировой ткани и печени) и повышение уровня кортизола. Кроме того, кратковременное повышение уровня ИЛ-6 во время мышечного сокращения вызывает противовоспалительную реакцию, выражающуюся в увеличении уровней ИЛ-1, ИЛ-10, и кортизола без сопутствующего увеличения провоспалительных цитокинов (рисунок 3).

Комплекс патологических изменений, вызванных гиподинамией (Болезнеома гиподинамии)

Гиподинамия, наряду с другим факторами риска, показанными на рисунке 4, вызывает нарушения адаптационных процессов на клеточном и тканевом уровнях. Низкий уровень кратковременных стрессорных воздействий, вызванных ФН, индуцирует нарушение механизмов гормезиса и ослабление механизмов защиты клеток от свободных радикалов, постоянное фоновое повышение провоспалительных цитокинов, изменение толерантности к ИЛ-6, дисфункцию митохондрий и другие нарушения. Выключение паракринной, экзокринной и эндокринной функций мышц не может быть восполнено никакими другими способами и вызывает нарушение жизненно важных адаптивных процессов (рисунок 4). Нарушение эндокринной функции скелетной му-

скулатуры — важнейший компонент развития возраст-ассоциированных заболеваний: ССЗ, СД, болезни Альцгеймера, рака прямой кишки, деменции, по сути, являющихся стигматами преждевременного старения, с которыми возраст-ассоциированные заболевания имеют общую патофизиологическую модель развития. Эта парадигма обеспечивает концептуальную основу, объясняющую многочисленные последствия физически неактивного образа жизни. Если эндокринная и паракринная функции мышц не стимулируются сокращениями, возникают нарушения комплекса сложных взаимодействий циркадной системы, поддержания способности клеток к защите от свободных радикалов и метаболизма. Недостаточность “острого” повышения “факторов стресса”, к которым можно отнести норадреналин, ИЛ-6, и, до некоторой степени, глюкагон, в итоге приводит к повышению их фоновому уровню за счет выработки в эктопически расположенной жировой ткани, а в дальнейшем к нарушению чувствительности к ним. Так, показано, что липолитическая чувствительность к норадреналину (но не максимальная скорость липолиза) была снижена в 10 раз у женщин с ожирением ($p < 0,01$). Устойчивость к норадреналину может быть объяснена 10-кратным снижением чувствительности липолитических $\beta 2$ -адренорецепторов ($p < 0,01$). Также на-

блюдалось 70% снижение поверхностной плотности β_2 -адренорецепторов по сравнению с контрольными субъектами ($p < 0,01$). Липолитическая чувствительность к норадреналину обратно коррелировала с индексом массы тела (скорректированный $r^2 = 0,76$ вместе с объемом жировых клеток в пошаговом регрессионном анализе) [44].

Таким образом, одним из важных патогенетических последствий гипомииокинии является появление жировых отложений в “неправильных местах”: висцеральный жир, печень, жир между мышечными волокнами. Причем это происходит независимо от индекса массы тела. Жировая ткань в “неправильных местах” воспринимается как чужеродная и подвергается ряду изменений, становясь источником хронического воспаления. Кроме того, было обнаружено, что уровень физической подготовки обратно пропорционален как выраженности абдоминального ожирения, так и низкому уровню воспаления независимо от индекса массы тела [45, 46].

Биология человека в значительной мере сформировалась во время нашего становления как охотников, способных выполнять длительные ФН. Последние несколько сотен лет постепенно изменили роль и уровни ФН в жизни человека, однако с точки зрения эволюции это ничтожно малый период. Низкая подвижность, характерная для современного существования, вступает в конфликт с генетически обусловленной функциональной характеристикой человека и может нести угрозу биологической приспособленности вида.

Остается значительное количество нерешенных или не полностью решенных вопросов, ответы на которые позволят поставить более четкие стратегические и тактические цели по увеличению физической активности, а также обеспечить их выполнение как на популяционном, так и на персональном уровне. Вот несколько из них, которые представляются наиболее важными:

- Определение глобальных половозрастных целевых диапазонов VO_2 макс, как общепринятого фактора для оценки КРВ [47]. Важным шагом в этом направлении явилось исследование Peterman JE, et al. [48], которые ретроспективно проанализировали данные регистра FRIEND (Fitness Registry and Importance of Exercise National Database) (11678 здоровых субъектов в возрасте 20-79 лет) и определили референсные уровни максимального потребления кислорода в различных возрастных группах. В регистре не было данных об уровне физической активности, авторы утверждают, что подавляющее большинство участников вели преимущественно малоподвижный образ жизни. Таким образом, данные регистра, видимо, отражают уровни КРВ у здоровых людей, ведущих преимущественно малоподвижный образ жизни. Поскольку показатель VO_2 макс, по мнению большинства исследователей, на ~50% за-

висит от генетических факторов и на 50% от уровня тренированности, на основании данного регистра невозможно сделать выводы о целевых уровнях VO_2 макс в этих возрастных группах; для этого требуются дополнительные исследования на популяции здоровых людей, не спортсменов, но имеющих рекомендованный ВОЗ уровень ФН (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>).

- Валидация и более широкое использование методов непрямого определения VO_2 макс. К сожалению, метод кардиопульмонального нагрузочного тестирования, хотя и является золотым стандартом в функциональном тестировании, обладает рядом характеристик (длительность исследования, высокая стоимость аппарата, сложность выполнения), которые делают его неподходящим для широкого применения в первичном звене здравоохранения.

- Создание алгоритмов для персонализированного определения типа (типов) и интенсивности ФН для достижения/поддержания VO_2 макс в диапазоне целевых значений, исходя из сопутствующих факторов риска/заболеваний. В частности, в последнем экспертном мнении Европейской ассоциации профилактической кардиологии у пациентов с ССЗ рекомендуется определять интенсивность нагрузки с помощью кардиопульмонального нагрузочного тестирования, исходя из оценки первого и второго вентиляционных порогов (VT_1 и VT_2), а не по VO_2 макс. Важно учитывать, что сидячий образ жизни негативно влияет не только на КРВ, но и на скелетно-мышечную систему. Накопившиеся с возрастом нарушения биомеханики движений без специальной коррекции могут выявлять и усугублять субклинические ортопедические нарушения при увеличении ФН.

- Увеличение мотивации к ведению активного образа жизни и повышение приверженности к упражнениям. Нельзя не упомянуть, что “лень”, как желание пассивности, также имеет эволюционные корни. Человек, как вид, на протяжении большинства времени своего существования, двигался не для удовольствия, а в силу необходимости. В то же время предки человека практически все время существовали на грани энергетического дефицита, в связи с чем способность к накоплению энергетических запасов в виде жира и низкое расходование энергии каждый раз, когда это было возможно, были необходимы для выживания. Однако в настоящее время баланс активность/пассивность заметно сдвинут в сторону гиподинамии.

Заключение

Научное обоснование способов повышения КРВ требует дальнейших исследований. Однако уже сейчас достаточно данных, подтверждающих, что возвращение к адекватному уровню ФН — это продуктивный и экономичный способ отсрочить развитие большинства возраст-ассоциированных заболеваний,

увеличить количество лет здоровой жизни и снизить нагрузку на систему здравоохранения [49]. Проблему повышения физической активности в популяции невозможно решить только силами медицинского сообщества, однако именно врачам принадлежит прерогатива “лидеров мнений” в этой чрезвычайно сложной работе.

Литература/References

1. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
2. Rastad H, Karim H, Ejtahed H-S, et al. Risk and predictors of in-hospital mortality from COVID-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:57. doi:10.1186/s13098-020-00565-9.
3. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(2):272-8. doi:10.1093/annonc/mdl250.
4. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-99. doi:10.1161/CIR.0000000000000461.
5. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, et al. Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness as Major Markers of Cardiovascular Risk: Their Independent and Interwoven Importance to Health Status. *Progr Cardiovasc Dis*. 2015;57(4):306-14. doi:10.1016/j.pcad.2014.09.011.
6. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen JT. Cardiorespiratory fitness and physical activity as risk predictors of future atherosclerotic cardiovascular diseases. *Curr Atherosclerosis Rep*. 2002;4(6):468-76. doi:10.1007/s11883-002-0052-0.
7. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise Capacity and the Risk of Death in Women: The St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;108(13):1554-9. doi:10.1161/01.CIR.0000091080.57509.E9.
8. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290(17):2277. doi:10.1001/jama.290.17.2277.
9. Liebenberg L. Persistence Hunting by Modern Hunter-Gatherers. *Curr Anthropol*. 2006;47(6):1017-26. doi:10.1086/508695.
10. Liebenberg L. The relevance of persistence hunting to human evolution. *J Hum Evol*. 2008;55(6):1156-9. doi:10.1016/j.jhevol.2008.07.004.
11. Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature*. 2019;6(3):211-59. doi:10.1080/23328940.2019.1632145.
12. O'Neill MC, Umberger BR, Holowka NB, et al. Chimpanzee super strength and human skeletal muscle evolution. *PNAS*. 2017;114(28):7343-8. doi:10.1073/pnas.1619071114.
13. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber Types in Mammalian Skeletal Muscles. *Physiol Rev*. 2011;91(4):1447-531. doi:10.1152/physrev.00031.2010.
14. Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(3):218-22. doi:10.1046/j.1440-1681.2002.03623.x.
15. Shave RE, Lieberman DE, Drane AL, et al. Selection of endurance capabilities and the trade-off between pressure and volume in the evolution of the human heart. *PNAS*. 2019;116(40):19905-10. doi:10.1073/pnas.1906902116.
16. Fry AC. The Role of Resistance Exercise Intensity on Muscle Fibre Adaptations. *Sports Med*. 2004;34(10):663-79. doi:10.2165/00007256-200434100-00004.
17. Cochran AJR, Percival ME, Tricarico S, et al. Intermittent and continuous high-intensity exercise training induce similar acute but different chronic muscle adaptations: Muscle adaptations to high-intensity exercise training. *Exp Physiol*. 2014;99(5):782-91. doi:10.1113/expphysiol.2013.077453.
18. Voltarelli VA, Coronado M, Fernandes LG, et al. β 2-Adrenergic Signaling Modulates Mitochondrial Function and Morphology in Skeletal Muscle in Response to Aerobic Exercise. *Cells*. 2021;10(1):146. doi:10.3390/cells10010146.
19. Eichberg JW, Shade RE. “Normal” blood pressure in chimpanzees. *J Med Primatol*. 1987;16(5):317-21.
20. Clausen JP, Lassen NA. Muscle blood flow during exercise in normal man studied by the 133Xenon clearance method. *Cardiovasc Res*. 1971;5(2):245-54. doi:10.1093/cvr/5.2.245.
21. Gaitanos GC, Williams C, Boobis LH, Brooks S. Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *J Applied Physiol*. 1993;75(2):712-9. doi:10.1152/jappl.1993.75.2.712.
22. Hollidge-Horvat MG, Parolin ML, Wong D, et al. Effect of induced metabolic acidosis on human skeletal muscle metabolism during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1999;277(4):E647-58. doi:10.1152/ajpendo.1999.277.4.E647.
23. Shulman RG. Glycogen Turnover Forms Lactate during Exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(4):157-62. doi:10.1097/00003677-200510000-00002.
24. Shulman RG, Rothman DL. The “glycogen shunt” in exercising muscle: A role for glycogen in muscle energetics and fatigue. *PNAS*. 2001;98(2):457-61. doi:10.1073/pnas.98.2.457.
25. Romijn JA, Klein S, Coyle EF, et al. Strenuous endurance training increases lipolysis and triglyceride-fatty acid cycling at rest. *J Appl Physiol*. 1993;75(1):108-13. doi:10.1152/jappl.1993.75.1.108.
26. Koopman R, Wagenmakers AJM, Manders RJF, et al. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis *in vivo* in male subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(4):E645-53. doi:10.1152/ajpendo.00413.2004.
27. Yeo WK, Lessard SJ, Chen Z-P, et al. Fat adaptation followed by carbohydrate restoration increases AMPK activity in skeletal muscle from trained humans. *J Appl Physiol*. 2008;105(5):1519-26. doi:10.1152/japplphysiol.90540.2008.
28. Calabrese EJ, Bachmann KA, Bailer AJ, et al. Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose-response framework. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;222(1):122-8. doi:10.1016/j.taap.2007.02.015.
29. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36. doi:10.1161/01.CIR.74.5.1124.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору, член-корр. РАН Арутюнову Григорию Павловичу за ценные комментарии и поддержку в ходе работы над статьей.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

30. Samson L, Cairns J. A new pathway for DNA repair in *Escherichia coli*. *Nature*. 1977;267(5608):281-3. doi:10.1038/267281a0.
31. Radak Z, Chung HY, Goto S. Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology*. 2005;6(1):71-5. doi:10.1007/s10522-004-7386-7.
32. Steensberg A, Hall G, Osada T, et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*. 2000;529(1):237-42. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x.
33. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2-3):113-9. doi:10.1023/a:1026070911202.
34. Kanzleiter T, Rath M, Görgens SW, et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *BBRC*. 2014;450(2):1089-94. doi:10.1016/j.bbrc.2014.06.123.
35. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, et al. Interleukin-6 Is an Essential Regulator of Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy. *Cell Metab*. 2008;7(1):33-44. doi:10.1016/j.cmet.2007.11.011.
36. Oliff HS, Berchtold NC, Isackson P, et al. Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Mol Brain Res*. 1998;61(1-2):147-53. doi:10.1016/S0169-328X(98)00222-8.
37. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 Is a Novel Factor Mediating Glucose Homeostasis During Skeletal Muscle Contraction. *Diabetes*. 2004;53(7):1643-8. doi:10.2337/diabetes.53.7.1643.
38. Chan MHS, Carey AL, Watt MJ, et al. Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(2):R322-7. doi:10.1152/ajpregu.00030.2004.
39. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 2020;41(4):594-609. doi:10.1210/edrev/bnaa016.
40. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374(1):1-20. doi:10.1042/bj20030407.
41. Nielsen HB, Secher NH, Christensen NJ, et al. Lymphocytes and NK cell activity during repeated bouts of maximal exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1996;271(1):R222-7. doi:10.1152/ajpregu.1996.271.1.R222.
42. Nieman DC, Henson DA, Smith LL, et al. Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol*. 2001;91(1):109-14. doi:10.1152/jappl.2001.91.1.109.
43. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3005-10. doi:10.1210/jc.2002-021687.
44. Reynisdottir S, Wahrenberg H, Carlström K, et al. Catecholamine resistance in fat cells of women with upper-body obesity due to decreased expression of beta2-adrenoceptors. *Diabetologia*. 1994;37(4):428-35. doi:10.1007/BF00408482.
45. Brovin DL, Belyaeva OD, Pchelina SN, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness, Levels of Total and High-Molecular Weight Adiponectin in Women With Abdominal Obesity. *Kardiologiya*. 2018;58(6):29-36. (In Russ.) Бровин Д. Л., Беляева О. Д., Пчелина С. Н. и др. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением. *Кардиология*. 2018;58(6):29-36. doi:10.18087/cardio.2018.6.10122.
46. Wedell-Neergaard A-S, Eriksen L, Grønbaek M, et al. Low fitness is associated with abdominal adiposity and low-grade inflammation independent of BMI. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190645. doi:10.1371/journal.pone.0190645.
47. Loginov SI, Kintyukhin AS, Logvinova SG, et al. Age and gender patterns of human cardiorespiratory fitness in the conditions of the urbanized Siberian north. *Human. Sport. Medicine*. 2017;17(S):12-24. (In Russ.) Логинов С. И., Кинтюхин А. С., Логвинова С. Г. и др. Возрастные и гендерные особенности кардиореспираторной выносливости человека в условиях урбанизированного Сибирского Севера. *Человек. Спорт. Медицина*. 2017;17(S):12-24. doi:10.14529/hsm17s02.
48. Peterman JE, Arena R, Myers J, et al. Development of Global Reference Standards for Directly Measured Cardiorespiratory Fitness: A Report From the Fitness Registry and Importance of Exercise National Database (FRIEND). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(2):255-64. doi:10.1016/j.mayocp.2019.06.013.
49. Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A, et al. Midlife Cardiorespiratory Fitness and the Long-Term Risk of Mortality. *JACC*. 2018;72(9):987-95. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.045.