

КАПИЛЛЯРЫ, ЭНДОТЕЛИЙ И АЭРОБНАЯ ТРЕНИРОВКА

А.А. Набатов, А.С. Назаренко, Н.Х. Давлетова, Ф.А. Мавлиев

ФГБОУ ВО «Поволжская государственная академия физической культуры, спорта и туризма», Казань, Россия
Для связи с авторами: rastoska@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – представить современное состояние проблемы взаимоотношений между развитием васкуляризации и аэробными нагрузками.

Материалы и методы. По базе данных публикаций медико-биологической направленности PubMed осуществлен поиск по ключевым словам «aerobic training (аэробная тренировка)», «vascularization (васкуляризация)». Проведен анализ общих тенденций, встречающихся в статьях разных авторов.

Результаты. В изученной литературе отмечается высокая важность гуморальных факторов (в т.ч. факторов роста) для роста и развития сосудов при физической нагрузке аэробного характера. При этом уровень васкуляризации мышц признается как один из главных факторов, определяющих эффективную работу мышц в зоне аэробного энергообеспечения. Особое внимание привлекает взаимодействие факторов гемопоза (эритропоэтин) и факторов ангиогенеза (фактор роста васкуло-эндотелиальных клеток) при физических нагрузках. При этом их общее влияние на уровень васкуляризации мышц остается недостаточно изученным, несмотря на появление в последнее время целой серии новых чувствительных методов их изучения.

Заключение. Несмотря на достигнутый в последнее время существенный прогресс в понимании процессов васкуляризации при аэробной мышечной работе, детальное изучение молекулярных механизмов гемопоза и ангиогенеза становится перспективной темой исследований.

Ключевые слова: аэробная тренировка, васкуляризация, капилляры, эндотелий, мышечная композиция, локальная выносливость, спортсмены.

CAPILLARIES, ENDOTHELIUM AND AEROBIC EXERCISE

A.A. Nabatov, A.S. Nazarenko, N.Kh. Davletova, F.A. Mavliev

Volga Region State Academy of Physical Culture, Sport and Tourism, Kazan, Russia

Abstract

The Purpose. To present the current state of scientific understanding of the relationship between the development of vascularization and aerobic exercise.

Materials and methods. The PubMed database of biomedical publications was used for the search basing on the keywords "aerobic training", "vascularization". The analysis of the general tendencies in the field related to the keywords was performed.

Results. High importance of humoral factors (including growth factors) for the growth and development of blood vessels under aerobic exercise was found in the studied literature. The level of muscle vascularization is recognized as one of the main factors determining the effective work of aerobic muscles in the zone of aerobic energy supply. Particular attention is drawn to the interaction of factors of hemopoiesis (erythropoietin) and angiogenesis factors (Vascular endothelial growth factor) under physical stress. At the same time, their overall effect on the level of muscle vascularization remains poorly understood, despite the recent appearance of a whole series of new sensitive methods for their study.

Conclusion. Although significant progress has been made recently in understanding the processes of vascularization in aerobic muscular work, a detailed study of the molecular mechanisms of hemopoiesis and angiogenesis becomes a promising research topic.

Keywords: aerobic training, vascularization, capillaries, endothelium, muscle composition, local endurance, athletes.

ВВЕДЕНИЕ

Тренировка выносливости сопряжена с ростом медленных аэробных (1-й тип) волокон, имеющих большое количество митохондрий и осуществляющих наиболее эффектив-

ное получение энергии (АТФ) в расчете на единицу массы субстрата (белки, жиры или углеводы) за счет его окисления кислородом. Данные окислительные процессы невозможны как без адекватного снабжения мышц кис-

лородом и питательными веществами, так и без усиленного вывода метаболитов, образующихся в результате мышечной работы, то есть процессов, опосредуемых кровью. Так как все это относится к функциям крови, то именно гематологические и гемодинамические процессы будут наиболее информативными с точки зрения изучения мышечной адаптации к аэробным нагрузкам.

На молекулярном уровне адаптация мышц к повышенным тренировкам опосредуется изменениями в работе (экспрессии) генов. Даже небольшая тренировка способна приводить к изменениям на уровне мРНК, что в дальнейшем, при условии регулярности тренировок, приводит к изменениям уже на белковом уровне. При этом изменения происходят как в самой мышце (напр. рост количества IIa миофибрилл и соответствующего миозина, рост общего количества при одновременном снижении процента дефектных митохондрий), так и вне мышечного волокна (рост количества снабжающих мышцу капилляров) [1, 2]. На данный момент относительно уровня васкуляризации (обеспечения кровеносными сосудами) мышц превалирует точка зрения, что «чем больше, тем лучше» [3]. Действительно, повышенная васкуляризация мышц улучшает выносливость и аэробную емкость, а также коррелирует с долей окислительных волокон, средней объемной плотностью митохондрий скелетных мышц и максимальной аэробной способностью [3, 4].

Современные исследования показали, что адаптация к физическим нагрузкам тканей и капиллярной сети в них происходит как за счет гемодинамических, так и за счет механических стимулов, которые образуют сложную функциональную сеть влияющих факторов [5]. В состоянии покоя течение крови по скелетным мышцам составляет небольшую величину. Однако в период сократительной активности кровотока может вырасти в 100 раз, чтобы поддержать соответствующий рост потребности мышцы в кислороде [6]. Уровень течения крови в мышцах определяется давлением проходящей через ткань крови и сосудистой проводимостью. Текущая сосудистая проводимость, в свою очередь, регулируется

путем центрально- и локально организованных влияний (оксид азота NO, простагландины, брадикинин и т.д.). Системная нехватка сосудистой проводимости приводит к существенным изменениям уровня васкуляризации ткани под индуцирующим действием ростовых факторов сосудов (напр. VEGF) и факторов, изменяющих структуру ткани для прокладки в ней новых сосудов (напр. матричные металлопротеазы (matrix metalloproteinase (MMP)) [7, 8]. Именно эти процессы и происходят при тренировке на выносливость [9].

Строение капилляров и факторы, опосредующие их рост. Основные обменные процессы между кровью и тканями происходят в капиллярах. Поэтому транспортная функция крови в сочетании с капиллярной сетью ткани представляет особый интерес с точки зрения изучения уровня аэробных процессов ткани. Внутренняя клеточная оболочка кровеносных сосудов формируется эндотелием, который представляет собой слой клеток мезенхимального происхождения. Формируя первую границу между кровью и подлежащими тканями, эндотелий имеет много функций: контроль вазомоторного тонуса, обмен между кровью и тканями, поддержание кровотока, проницаемость сосудов, ангиогенез (процесс развития и роста новых кровяных капилляров из уже существующих кровяных сосудов), участие в процессах врожденного и адаптивного иммунитета [10].

Эндотелий артерий и вен образует непрерывный слой клеток, удерживаемый вместе плотными соединениями, характерными для эпителиальной ткани, что предотвращает проникновение веществ из крови в подлежащие ткани не через клетки эндотелия. Эндотелий капилляров может быть непрерывным, плотным или прерывистым в соответствии с потребностями подстилающей ткани. Эндотелий выполняет роль барьера для лейкоцитов, которые для выполнения своей иммунной функции способны перемещаться из крови в ткань и обратно. Помимо этого эндотелий играет важную роль в процессах свертывания крови (гемостазе). Выполняя свою роль в сосудах и при ангиогенезе, эндотелиальные клетки очень тесно взаимодейству-

ют с перницидами – отростчатыми клетками соединительной ткани, которые в том числе формируют базальную мембрану, на которой находится эндотелий, а также регулируют рост и созревание эндотелия [11].

Образование эндотелия сосудов происходит из предшественников эндотелиальных клеток (Endothelial progenitor cells (EPCs)) [12]. Аэробные физические упражнения являются одним из наиболее важных физиологических стимулов для мобилизации EPC. При этом наблюдается повышенная генерация этих клеток в красном костном мозге и увеличение их количества в циркулирующей крови [13-16]. EPCs обладают способностью стимулировать восстановление эндотелия сосудов, неоваскуляризацию и восстановление эндотелиальной функции [17, 18]. Ассоциированный с аэробными тренировками рост числа эндотелиальных предшественников в крови тем не менее не связан определенно с каким-либо одним фактором и, скорее всего, представляет собой суммарное одновременное действие нескольких факторов, взаимоотношение между которыми еще предстоит выяснить [19].

Регуляция процессов васкуляризации чрезвычайно сложна, хотя и укладывается в общий принцип регуляции по типу «обратной связи». Одним из основных участников процесса васкуляризации является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF; англ. Vascular endothelial growth factor), выработка которого, в свою очередь, находится под жестким контролем множества факторов, связанных во многом с изменением уровня метаболизма ткани. Одним из основных стимулов активации работы гена VEGF и последующей наработки физиологически активного белка VEGF является гипоксия, которая может быть следствием неспособности кровеносных сосудов удовлетворить потребности мышечной ткани в кислороде во время нагрузок.

Перестройка работы генетического аппарата при гипоксии в основном опосредуется работой специфических транскрипционных факторов, например, гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1 α -2; англ. Hypoxia Inducible Factor type 1 (2)). Основной особенностью

этих белковых факторов является то, что в присутствии кислорода они разрушаются и таким образом становятся нефункциональными. Отсутствие кислорода делает их устойчивыми и способными взаимодействовать со специфическими участками ДНК, называемыми элементами ответа на гипоксию (hypoxia responsive elements), которые присутствуют в регуляторных отделах (промоторах) генов, отвечающих за адаптацию к гипоксии, например, усиление экспрессии генов ферментов гликолиза, усиление выработки эритроцитов (ген эритропоэтина (EPO), ген VEGF и др.) [20, 21].

Белок VEGF, выделяясь из тканей, испытывающих недостаток кислорода, диффундирует по межклеточному веществу в сторону кровеносных капилляров. Клетки эндотелия, получив сигнал в виде молекулы VEGF, начинают расти по градиенту концентрации (в сторону роста концентрации) VEGF, т.е. в нашем случае – в сторону испытывающей недостаток кислорода ткани, выделяющей VEGF. Таким образом, ткань в состоянии гипоксии способствует росту кровеносных сосудов в сторону гипоксического очага, что приводит к повышению уровня васкуляризации. Последнее делает возможным также пассивные тренировки, при которых локальные факторы (тканевой ацидоз, тканевая гипоксия) приводят к росту локальной концентрации ангиогенных факторов, ангиогенеза и в конечном итоге – к росту аэробных способностей ткани [22].

Основным источником VEGF в мышцах являются мышечные волокна, что приводит к росту васкуляризации мышц [23]. Более того, мышцы способны хранить определенный запас VEGF в везикулах [24]. При этом выработка VEGF мРНК в волокнах происходит сразу после мышечной нагрузки, что позволяет своевременно нарабатывать нужное количество белка в обмен на тот, который высвобождается при секреции из везикул [25]. Интересно, что комбинация низкоинтенсивных, но продолжительных тренировок стимулирует более сильный ангиогенез и выработку VEGF по сравнению с высокоинтенсивными, но непродолжительными тренировками [26]. Интересно, что даже простое

растяжение мышцы само по себе индуцирует гипоксия-индуцибельные факторы с последующей активацией факторов ангиогенеза [20]. Специфичная делеция гена VEGF в мышечных волокнах взрослых мышей приводит к нарушениям в сокращениях этих волокон и их адаптации к стимулам, индуцирующим мышечную гипертрофию [27].

Другим важным фактором аэробной адаптации к нагрузкам является эритропоэтин (ЕРО), влияющий на перенос кислорода кровью. ЕРО является главным ростовым фактором, который регулирует образование эритроцитов в процессе кроветворения (гематопоэза) [28]. Этот гормон стимулирует образование и созревание эритроцитов, вследствие чего часто применяется в том числе в качестве допинга для повышения аэробной работоспособности. Именно повышение уровня ЕРО в крови и, как следствие, повышение уровня гемоглобина являются основной целью тренировок спортсменов в условиях среднегорья. У ЕРО и VEGF различный механизм направленного действия. VEGF синтезируется многими тканями, а рецепторы к VEGF в основном находятся на эндотелиальных клетках. ЕРО у взрослых вырабатывается специализированными клетками стенок сосудов – перницитами, в почках, а рецепторы к эритропоэтину находятся на клетках, предшественниках эритроцитов и эндотелиальных [29]. В сочетании с фактом, что ЕРО сам по себе способен индуцировать повышение уровня VEGF в сыворотке и рост эндотелия сосудов, это объясняет выраженный антигенный потенциал ЕРО [30].

Методы изучения уровня васкуляризации в живых тканях. Наиболее точным способом изучения уровня васкуляризации ткани до недавнего времени считался гистологический анализ биопсии, то есть небольшого куска этой ткани. Таким образом, чтобы оценить уровень васкуляризации мышцы необходимо взять биопсию этой мышцы, что является довольно неприятной инвазивной процедурой, связанной с протыканием кожи специальной иглой. Однако необходимо отметить, что по мере развития данной методики процедура забора биопсии становится все

более короткой и менее болезненной. Несмотря на довольно обширные данные, которые можно получить с помощью указанного метода, помимо его инвазивности существуют и другие его недостатки: 1) направление гистологического среза необходимо выверять по отношению в скелетным мышечным волокнам, что является критически важным, так как капилляры в основном проходят вдоль волокон; 2) необходимы структурные индикаторы для точной идентификации капилляров на срезе; 3) гетерогенность типов мышечных волокон в мышцах также может приводить к непредумышленному искажению результатов. В связи с тем что пациенты не любят повреждения кожных покровов или введения в свои естественные отверстия различных зондов, особое значение приобретают неинвазивные методы изучения биологических параметров. Спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (700-1000 нм) активно используется в фармацевтике для изучения чистоты веществ. Однако в последнее время она начинается активно использоваться и при изучении особенностей энергообеспечения физических нагрузок. Метод основан на том, что электромагнитное излучение данного спектра обладает высокой проникающей способностью и может проникать под кожу в ткани, где это излучение поглощается хромофорами (оксигемоглобином и дезоксигемоглобином и миоглобином) либо рассеивается [31]. Указанные хромофры имеют различные спектры поглощения, что позволяет оценить насыщение тканей кислородом и опосредованно оценить уровень кислород-ассоциированных процессов в этих тканях, в том числе и в мышцах [32]. Хотя данный метод и не предназначен для изучения собственно васкуляризации ткани, однако информация об уровне кислород-ассоциированных процессов в тканях не только сама по себе имеет большое значение, но и дает косвенную информацию об уровне васкуляризации ткани.

К оптофизическим методам изучения состояния кровотока в микрососудах (в т.ч. капиллярах) относится и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Данный метод основан на том, что монохроматический пучок лазера малой интенсивно-

сти освещает исследуемую ткань. Отраженный тканью свет анализируется доплеровским приемником, способным оценивать только движущиеся частицы, к которым относятся и эритроциты, проходящие по капиллярам. В сумме это дает возможность оценить объем кровотока, проходящего через микрососуды.

В последнее время наибольший прогресс в области изучения микроциркуляционных процессов был достигнут с помощью методики прижизненной микроскопической визуализации, а именно конфокальной и мультифотонной микроскопии. В последнее время появился целый ряд новых методик микроскопии, позволяющих проводить наблюдения микроциркуляционных процессов прямо в теле, без нарушения кожных покровов (напр., «оптическая биопсия», эндомикроскопия, оптическая когерентная томография и др.) [33]. Развитие микрокомпьютерной томографии на сегодняшний день дает возможность восстанавливать трехмерную картину капилляров, которая позволяет рассмотреть малейшие изменения в микроциркуляции [34, 35].

Развитие технологии получения и очистки моноклональных антител, имеющих высокое

сродство к различным биологическим препаратам, открыло широкие возможности для детекции и измерения концентрации различных факторов роста (в т.ч. VEGF), которые присутствуют в крови зачастую в очень низких (пикограммовых) концентрациях. Основным методом, используемым в клинической практике для определения концентрации ростовых факторов, является иммуноферментный анализ (ИФА). Относительно широкий ряд стандартизованных тест-систем на определение VEGF методом ИФА, который включает и отечественные тест-системы, позволяет быстро и недорого определить повышение уровня VEGF в крови, который свидетельствует об активном росте эндотелия сосудов и самих сосудов. Аналогично VEGF существуют тест-системы на определение уровня ЕРО. В сочетании эти два метода позволяют установить взаимосвязь уровня гемоглобина в крови и уровня васкуляризации тканей. Все это делает подход, основанный как на оптофизических принципах, так и на основе ИФА, перспективным для изучения процессов адаптации к физическим нагрузкам.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства спорта РФ (приказ №1078 от 14.12.2017 г.)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Booth, F. W. Endurance exercise and the regulation of skeletal muscle metabolism / F. W. Booth, G.N. Ruegsegger, R.G. Toedebusch, Z. Yan // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2015. – №135. – P.129-151.
- Fernandes, T. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs / T. Fernandes, V. G. Barauna, C. E. Negrao, M. I. Phillips, E. M. Oliveira // *Am. J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2015. – 309(4). – P. 543-552.
- Olfert, I. M. Advances and challenges in skeletal muscle angiogenesis / I. M. Olfert, O. Baum, Y. Hellsten, S. Egginton // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2016. – 310(3). – P. 326-336.
- Hudlicka, O. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle / O. Hudlicka, M. Brown, S. Egginton // *Physiol Rev.* – 1992. – 72(2). – P. 369-417.
- Prior, B. M. What makes vessels grow with exercise training? / B. M. Prior, H. T. Yang, R. L. Terjung // *J Appl Physiol* (1985). – 2004. – 7(3). – P. 1119-1128.
- Andersen, P. Maximal perfusion of skeletal muscle in man / P. Andersen, B. Saltin // *J Physiol.* – 1985 – 366. – P. 233-249.
- Haas, T. L. Matrix metalloproteinase activity is required for activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle / T. L. Haas, M. Milkiewicz, S. J. Davis, A. L. Zhou, S. Egginton, M. D. Brown, et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2000. – 279(4). – P. 1540-1547.
- Brown, M. D. Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases / M. D. Brown, O. Hudlicka // *Angiogenesis.* – 2003. – 6(1). – P.1-14.
- Rullman, E. Endurance exercise activates matrix metalloproteinases in human skeletal muscle / E. Rullman, J. Norrbom, A. Stromberg, D. Wagsater, H. Rundqvist, T. Haas, et al. // *J Appl Physiol* (1985). – 2009. – 106(3). – P. 804-812.
- Aird, W. C. Endothelial cell heterogeneity / W. C. Aird // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2012. – 2(1). – P. 006429.
- Ribatti, D. The role of pericytes in angiogenesis / D. Ribatti, B. Nico, E. Crivellato // *Int J Dev Biol.* – 2011. – 55(3). – P. 261-268.
- Yang, J. X. Endothelial progenitor cells in age-related vascular remodeling. / J. X. Yang, Y. Y. Pan, X. X. Wang, Y. G. Qiu, W. Mao // *Cell Transplant.* – 2018. – 27(5) – P. 786-795.
- Volaklis, K. A. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients / K. A. Volaklis, S. P. Tokmakidis, M. Halle // *Clin Res Cardiol.* – 2013. – 102(4). – P. 249-257.
- Mobius-Winkler, S. Time-dependent mobilization

- of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals / S. Mobius-Winkler, T. Hilberg, K. Menzel, E. Golla, A. Burman, G. Schuler, et al. // *J Appl Physiol* (1985). – 2009. – 107(6). – P. 1943-1950.
15. Van Craenenbroeck, E. M. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile/ E. M. Van Craenenbroeck, C. J. Vrints, S. E. Haine, K. Vermeulen, I. Goovaerts, V. F. Van Tendeloo et al. // *J Appl Physiol* (1985). – 2008. – 104(4). – P. 1006-1013.
 16. Sandri, M. Maximal exercise, limb ischemia, and endothelial progenitor cells / M. Sandri, E. B. Beck, V. Adams, S. Gielen, K. Lenk, R. Hollriegel, et al. // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. – 2011. – 18(1). – P. 55-64.
 17. Leone, A. M. From bone marrow to the arterial wall: the ongoing tale of endothelial progenitor cells / A. M. Leone, M. Valgimigli, M. B. Giannico, V. Zaccone, M. Perfetti, D. D'Amario, et al. // *Eur Heart J*. – 2009. – 30(8). – P. 890-899.
 18. Ribeiro, F. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review / F. Ribeiro, I. P. Ribeiro, A. J. Alves, M. do Ceu Monteiro, N. L. Oliveira, J. Oliveira, et al. // *Am J Phys Med Rehabil*. 2013. – 92(11). – P. 1020-1030.
 19. Ribeiro, F. Effects of resistance exercise on endothelial progenitor cell mobilization in women / F. Ribeiro, I. P. Ribeiro, A. C. Goncalves, A. J. Alves, E. Melo, R. Fernandes, et al. // *Sci Rep*. – 2017. – 7(1). – P. 17880.
 20. Milkiewicz, M. HIF-1alpha and HIF-2alpha play a central role in stretch-induced but not shear-stress-induced angiogenesis in rat skeletal muscle / M. Milkiewicz, J. L. Doyle, T. Fudalewski, E. Espanovic, M. Aghasi, T. L. Haas // *J Physiol*. – 2007. – 583(Pt 2). – P. 753-766.
 21. Cara, D. C. Effect of i.v. administered hyperosmotic sodium chloride on carrageenan-induced pleurisy in adrenalectomized and intact rats / D. C. Cara, B. E. Malucelli // *Braz J Med Biol Res*. – 1989. – 22(2). – P. 265-267.
 22. Hellsten, Y. Passive leg movement enhances interstitial VEGF protein, endothelial cell proliferation, and eNOS mRNA content in human skeletal muscle. / Y. Hellsten, N. Rufener, J. J. Nielsen, B. Hoier, P. Krstrup, J. Bangsbo // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2008. – 294(3). – P. 975-982.
 23. Olfert, I. M. Muscle-specific VEGF deficiency greatly reduces exercise endurance in mice / I. M. Olfert, R. A. Howlett, K. Tang, N. D. Dalton, Y. Gu, K.L. Peterson, et al. // *J Physiol*. – 2009. – 587(Pt 8). – P. 1755-1767.
 24. Hoier, B. Subcellular localization and mechanism of secretion of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle / B. Hoier, C. Prats, K. Qvortrup, H. Pilegaard, J. Bangsbo, Y. Hellsten // *FASEB J*. – 2013. – 27(9). – P. 3496-3504.
 25. Hoier, B. Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF / B. Hoier, Y. Hellsten // *Microcirculation*. – 2014. – 21(4). – P. 301-314.
 26. Hoier, B. Intense intermittent exercise provides weak stimulus for vascular endothelial growth factor secretion and capillary growth in skeletal muscle / B. Hoier, M. Passos, J. Bangsbo, Y. Hellsten // *Exp Physiol*. – 2013. – 98(2). P. 585-597.
 27. Huey, K. A. Potential Roles of Vascular Endothelial Growth Factor During Skeletal Muscle Hypertrophy / K. A. Huey // *Exerc Sport Sci Rev*. – 2018. – 46(3). – P. 195-202.
 28. Jelkmann, W. Erythropoietin: structure, control of production, and function / W. Jelkmann // *Physiol Rev*. – 1992. – 72(2). – P. 449-89.
 29. Kimakova, P. Erythropoietin and its angiogenic activity / P. Kimakova, P. Solar, Z. Solarova, R. Komel, N. Debeljak // *Int J Mol Sci*. – 2017. – 18(7). – P. 13
 30. Del Peso, G. Serum level of vascular endothelial growth factor is influenced by erythropoietin treatment in peritoneal dialysis patients. (Grupo de Estudios Peritoneales de Madrid / G. Del Peso, R. Selgas, M. A. Bajo, M. Fernandez de Castro, A. Aguilera, A. Cirugeda, et al.) // *Adv Perit Dial*. – 2000. – 16. – P. 85-89.
 31. Ferrari, M. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy/ M. Ferrari, L. Mottola, V. Quaresima // *Can J Appl Physiol*. – 2004. – 29(4). – P. 463-487.
 32. Quaresima, V. The use of near infrared spectroscopy in sports medicine/ V. Quaresima, R. Lepanto, M. Ferrari // *J Sports Med Phys Fitness*. – 2003. – 43(1). – P. 1-13.
 33. Zafrani, L. The microcirculation of the septic kidney / L. Zafrani, D. Payen, E. Azoulay, C. Ince // *Semin Nephrol*. – 2015. – 35(1). – P. 75-84.
 34. Lerman, L. O. Angiogenesis in the kidney: a new therapeutic target? / L. O. Lerman, A. R. Chade // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2009. – 18(2). – P. 160-165.
 35. Goligorsky, M. S. Vascular endothelium in diabetes / M. S. Goligorsky // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2017. – 312(2). – P. 266-275.

LIST OF REFERENCES

1. Booth, F. W. Endurance exercise and the regulation of skeletal muscle metabolism / F. W. Booth, G.N. Rueggsegger, R.G. Toedebusch, Z. Yan // *Prog Mol Biol Transl Sci*. – 2015. – №135. – P. 129-151.
2. Fernandes, T. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs / T. Fernandes, V. G. Barauna, C. E. Negrao, M. I. Phillips, E. M. Oliveira // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2015. – 309(4). – P. 543-552.
3. Olfert, I. M. Advances and challenges in skeletal muscle angiogenesis / I. M. Olfert, O. Baum, Y. Hellsten, S. Egginton // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2016. – 310(3). – P. 326-336.
4. Hudlicka, O. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle / O. Hudlicka, M. Brown, S. Egginton // *Physiol Rev*. – 1992. – 72(2). – P. 369-417.
5. Prior, B. M. What makes vessels grow with exercise training? / B. M. Prior, H. T. Yang, R. L. Terjung // *J Appl Physiol* (1985). – 2004. – 7(3). – P. 1119-1128.
6. Andersen, P. Maximal perfusion of skeletal muscle in man / P. Andersen, B. Saltin // *J Physiol*. – 1985. – 366. – P. 233-249.
7. Haas, T. L. Matrix metalloproteinase activity is required for activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle / T. L. Haas, M. Milkiewicz, S. J. Davis, A. L. Zhou, S. Egginton, M. D. Brown, et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2000. – 279(4). – P. 1540-1547.
8. Brown, M. D. Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases/ M. D. Brown, O. Hudlicka // *Angiogenesis*. – 2003. – 6(1). – P. 1-14.

9. Rullman, E. Endurance exercise activates matrix metalloproteinases in human skeletal muscle / E. Rullman, J. Norrbom, A. Stromberg, D. Wagsater, H. Rundqvist, T. Haas, et al. // *J Appl Physiol* (1985). – 2009. – 106(3). – P. 804-812.
10. Aird, W. C. Endothelial cell heterogeneity / W. C. Aird // *Cold Spring Harb Perspect Med*. – 2012. – 2(1). – P. 006429.
11. Ribatti, D. The role of pericytes in angiogenesis / D. Ribatti, B. Nico, E. Crivellato // *Int J Dev Biol*. – 2011. – 55(3). – P. 261-268.
12. Yang, J. X. Endothelial progenitor cells in age-related vascular remodeling. / J. X. Yang, Y. Y. Pan, X. X. Wang, Y. G. Qiu, W. Mao // *Cell Transplant*. – 2018. – 27(5) – P. 786-795.
13. Volaklis, K. A. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients / K. A. Volaklis, S. P. Tokmakidis, M. Halle // *Clin Res Cardiol*. – 2013. – 102(4). – P. 249-257.
14. Mobius-Winkler, S. Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals / S. Mobius-Winkler, T. Hilberg, K. Menzel, E. Golla, A. Burman, G. Schuler, et al. // *J Appl Physiol* (1985). – 2009. – 107(6). – P. 1943-1950.
15. Van Craenenbroeck, E. M. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile/ E. M. Van Craenenbroeck, C. J. Vrints, S. E. Haine, K. Vermeulen, I. Goovaerts, V. F. Van Tendeloo et al. // *J Appl Physiol* (1985). – 2008. – 104(4). – P. 1006-1013.
16. Sandri, M. Maximal exercise, limb ischemia, and endothelial progenitor cells / M. Sandri, E. B. Beck, V. Adams, S. Gielen, K. Lenk, R. Hollriegel, et al. // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. – 2011. – 18(1). – P. 55-64.
17. Leone, A. M. From bone marrow to the arterial wall: the ongoing tale of endothelial progenitor cells / A. M. Leone, M. Valgimigli, M. B. Giannico, V. Zacccone, M. Perfetti, D. D'Amario, et al. // *Eur Heart J*. – 2009. – 30(8). – P. 890-899.
18. Ribeiro, F. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review / F. Ribeiro, I. P. Ribeiro, A. J. Alves, M. do Ceu Monteiro, N. L. Oliveira, J. Oliveira, et al. // *Am J Phys Med Rehabil*. 2013. – 92(11). – P. 1020-1030.
19. Ribeiro, F. Effects of resistance exercise on endothelial progenitor cell mobilization in women / F. Ribeiro, I. P. Ribeiro, A. C. Goncalves, A. J. Alves, E. Melo, R. Fernandes, et al. // *Sci Rep*. – 2017. – 7(1). – P. 17880.
20. Milkiewicz, M. HIF-1alpha and HIF-2alpha play a central role in stretch-induced but not shear-stress-induced angiogenesis in rat skeletal muscle / M. Milkiewicz, J. L. Doyle, T. Fudalewski, E. Ispanovic, M. Aghasi, T. L. Haas // *J Physiol*. – 2007. – 583(Pt 2). – P. 753-766.
21. Cara, D. C. Effect of i.v. administered hyperosmotic sodium chloride on carrageenan-induced pleurisy in adrenalectomized and intact rats / D. C. Cara, B. E. Malucelli // *Braz J Med Biol Res*. – 1989. – 22(2). – P. 265-267.
22. Hellsten, Y. Passive leg movement enhances interstitial VEGF protein, endothelial cell proliferation, and eNOS mRNA content in human skeletal muscle. / Y. Hellsten, N. Rufener, J. J. Nielsen, B. Hoier, P. Krstrup, J. Bangsbo // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2008. – 294(3). – P. 975-982.
23. Olfert, I. M. Muscle-specific VEGF deficiency greatly reduces exercise endurance in mice / I. M. Olfert, R. A. Howlett, K. Tang, N. D. Dalton, Y. Gu, K. L. Peterson, et al. // *J Physiol*. – 2009. – 587(Pt 8). – P. 1755-1767.
24. Hoier, B. Subcellular localization and mechanism of secretion of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle / B. Hoier, C. Prats, K. Qvortrup, H. Pilegaard, J. Bangsbo, Y. Hellsten // *FASEB J*. – 2013. – 27(9). – P. 3496-3504.
25. Hoier, B. Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF / B. Hoier, Y. Hellsten // *Microcirculation*. – 2014. – 21(4). – P. 301-314.
26. Hoier, B. Intense intermittent exercise provides weak stimulus for vascular endothelial growth factor secretion and capillary growth in skeletal muscle / B. Hoier, M. Passos, J. Bangsbo, Y. Hellsten // *Exp Physiol*. – 2013. – 98(2). P. 585-597.
27. Huey, K. A. Potential Roles of Vascular Endothelial Growth Factor During Skeletal Muscle Hypertrophy / K. A. Huey // *Exerc Sport Sci Rev*. – 2018. – 46(3). – P. 195-202.
28. Jelkmann, W. Erythropoietin: structure, control of production, and function / W. Jelkmann // *Physiol Rev*. – 1992. – 72(2). – P. 449-89.
29. Kimakova, P. Erythropoietin and its angiogenic activity / P. Kimakova, P. Solar, Z. Solarova, R. Komel, N. Debeljak // *Int J Mol Sci*. – 2017. – 18(7). – P. 13
30. Del Peso, G. Serum level of vascular endothelial growth factor is influenced by erythropoietin treatment in peritoneal dialysis patients. (Grupo de Estudios Peritoneales de Madrid / G. Del Peso, R. Selgas, M. A. Bajo, M. Fernandez de Castro, A. Aguilera, A. Cirugeda, et al.) // *Adv Perit Dial*. – 2000. – 16. – P. 85-89.
31. Ferrari, M. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy/ M. Ferrari, L. Mottola, V. Quaresima // *Can J Appl Physiol*. – 2004. – 29(4). – P. 463-487.
32. Quaresima, V. The use of near infrared spectroscopy in sports medicine/ V. Quaresima, R. Lepanto, M. Ferrari // *J Sports Med Phys Fitness*. – 2003. – 43(1). – P. 1-13.
33. Zafrani, L. The microcirculation of the septic kidney / L. Zafrani, D. Payen, E. Azoulay, C. Ince // *Semin Nephrol*. – 2015. – 35(1). – P. 75-84.
34. Lerman, L. O. Angiogenesis in the kidney: a new therapeutic target? / L. O. Lerman, A. R. Chade // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2009. – 18(2). – P. 160-165.
35. Goligorsky, M. S. Vascular endothelium in diabetes / M. S. Goligorsky // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2017. – 312(2). – P. 266-275.