

А.Г. Голубев¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, В.А. Клюге¹, Б.С. Каспаров¹,
А.М. Беляев¹, В.Н. Анисимов¹

Три пандемии сразу: неинфекционная (онкологическая), инфекционная (COVID-19), и поведенческая (гипокинезия)

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзоре рассмотрены данные о способности физической активности улучшать результаты лечения и противодействовать развитию заболеваний, риск которых растет с увеличением возраста. Основное внимание уделено злокачественным опухолям и проблемам, возникающим из-за ограничений физической активности в условиях пандемии COVID-19. Ввиду важной роли, которую играет в мотивации к изменениям поведения понимание причин, по которым это может быть полезно для предотвращения не только онкологических проблем, но и осложнений COVID-19, обсуждены физиологические и молекулярные механизмы, посредством которых один и тот же фактор, физическая активность, может лучше, чем любые фармакологические средства, воспроизводящие некоторые ее эффекты, противодействовать самым разным формам канцерогенеза независимо от различий в локализации и патогенезе злокачественных опухолей. На этих основаниях проведен анализ данных о количественных отношениях между онкологическими рисками, физической активностью и применением ее предполагаемых фармакологических имитаторов.

Ключевые слова: канцерогенез, старение, COVID-19, здравоохранение, физическая активность, гипокинезия, биопсихосоциальная реабилитация

Нашей обязанностью во времена COVID-19 является помощь людям в осознании важности физической активности и упражнений [1].

Однако, «предписываемые» упражнения, мы, чтобы делать это обоснованно, должны определить почему упражнения влияют на риск рака [2].

Введение

Число смертей, приписываемых новой инфекционной болезни COVID-19, достигло в мире с её появления до конца 2020 г. примерно 2 млн

(рис. 1). Если ситуация в 2021 г. стабилизируется на достигнутом уровне, число смертей в год составит около 4-5 млн, если продолжится та же тенденция роста, оно может достигнуть 10 млн.

От 9 до 10 млн. человек в мире ежегодно погибают и будут погибать в неопределенно долгой перспективе от онкологических заболеваний. Число новых ежегодно диагностированных случаев злокачественных опухолей примерно в два раза больше числа смертей от рака [3]. В этом отношении COVID-19 и рак сопоставимы. Поэтому если считать пандемией одно, то также следует квалифицировать и другое, хотя история онкопандемии значительно более длительная. Разумеется, между двумя пандемиями есть и другие принципиальные различия. В частности, срок от диагноза до смерти у онкологических больных составляет несколько лет, а при COVID-19 – две-три недели. Это значит, что в случае COVID-19 меры по снижению заболеваемости и/или смертности должны дать эффект уже в год начала их осуществления, а в случае онкологических проблем – спустя несколько лет. Но значит ли это, что имеющиеся ресурсы и внимание надо переориентировать с онкологии на «ковидологию»? Допустим, в таком случае смертность от COVID-19 и обусловленная этим заболеванием нагрузка на здравоохранение действительно снизятся. Но, если это произойдет за счет последующего роста смертности и нагрузки в связи с другими заболеваниями, в том числе онкологическими [4, 5], насколько оправданы такие издержки? Существуют ли обстоятельства или меры, которые могут сказываться однонаправленно и на COVID-19, и на онкозаболеваемости? Если таковые существуют, то повышенное внимание именно к ним может не только способствовать облегчению текущего бремени от вируса SARS-CoV2, но и быть полезным в более длительной перспективе в связи с проблемами онкологическими и многими другими тоже.

Одним из важнейших условий борьбы с пандемией COVID-19 является вакцинация. Эта же мера должна как минимум способствовать нормализации

условий лечения и реабилитации онкологических больных в условиях пандемии. У разработанной в России вакцины «Спутник V» эффективность в общей популяции превышает 90% [6], и она принята к широкому внедрению в РФ и некоторых других странах. По международным рекомендациям [7], вакцинации подлежат все онкологические больные, особенно те, кто получают противоопухолевое лечение и, соответственно, находятся в группе риска по причине перерыва в лечении в случае развития COVID-19 у пациента или из-за противоэпидемиологических ограничений по социальным контактам.

Среди других обстоятельств, подсказывающих меры, способные помочь в противодействии обеим пандемиям, COVID-19 и онкологической, обращает на себя сходство между COVID-19 и самыми разными онкологическими заболеваниями в зависимостях смертности больных от возраста: во всех случаях вероятность смерти растет по экспоненте: примерно в два раза при увеличении возраста на каждые 7-8 лет [8-11]. Это не означает, что лучшим способом снижения нагрузки на здравоохранение, создаваемой как вирусом SARS-CoV-2, так и злокачественными новообразованиями, должно быть снижение продолжительности жизни. Оно означает, что риск смерти от COVID-19 можно снижать теми же способами, какие препятствуют возрастному увеличению заболеваемости и

смертности от всех причин, в том числе онкологических. Нет недостатка в предложениях использовать для этого разнообразные препараты, квалифицируемые как «геропротекторы» [12-16]. Но действие каждого из них сводится при ближайшем рассмотрении к воспроизведению лишь части физиологических реакций организма на воздействия, оптимизирующие соотношения между калорийностью питания и расходом калорий на физическую активность [9, 17]. В условиях, когда потребление пищи не лимитировано объективными обстоятельствами, на первый план в качестве фактора такой оптимизации выходит физическая активность.

Между тем, современное общество поражено еще одной бедой, которую тоже квалифицируют как пандемию – это гипокинезия [18, 19]. По расчетам, во всем мире она в 2008 г. была причиной 5-6 млн ежегодных случаев преждевременной смерти [20], в том числе, онкологических. С тех пор ситуация не улучшалась [21], а теперь еще и усугубилась тем, что меры по социальному дистанцированию и самоизоляции для сдерживания пандемии COVID-19 только способствуют пандемическому распространению гипокинезии [19, 22] и ее последствий, включая онкологические.

Физическая активность в онкологическом аспекте будет подробно рассмотрена ниже.

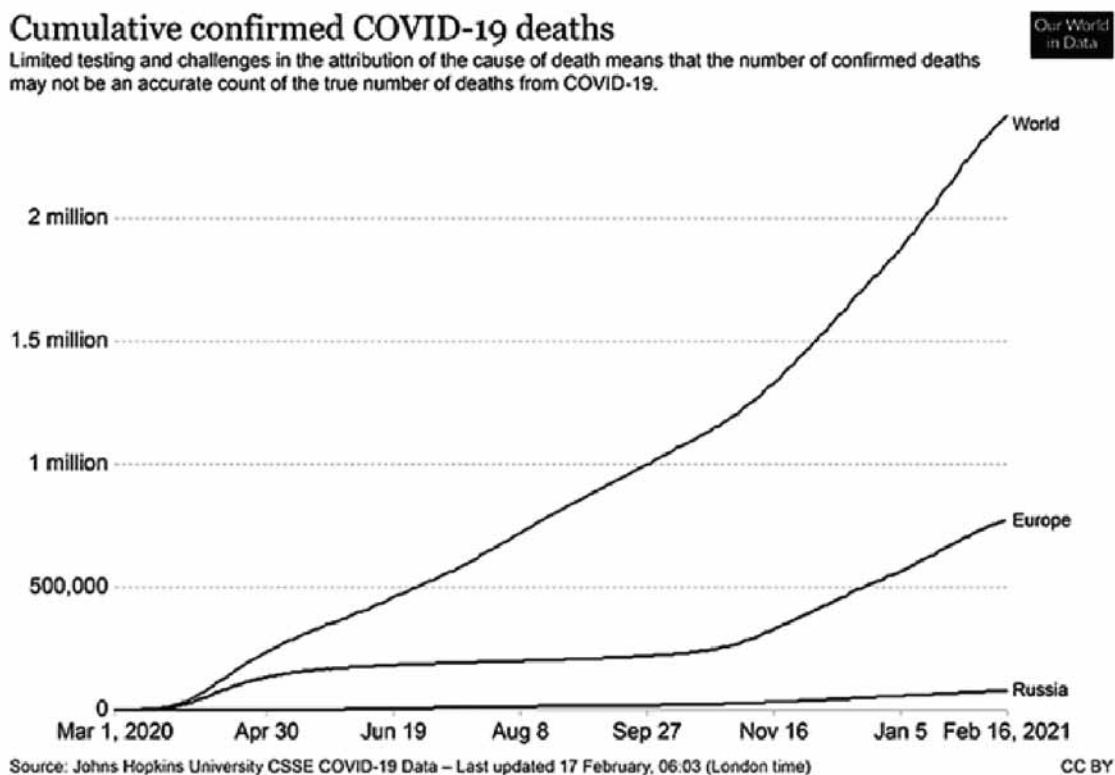


Рис. 1. Динамика смертности от COVID-19 в мире. Источник: (<https://ourworldindata.org/coronavirus-data-explorer>)

Что касается COVID-19, то о связи между максимальной способностью к аэробным нагрузкам, определенной до инфицирования вирусом SARS-CoV-2, и госпитализацией из-за COVID-19 можно судить, например, по результатам исследования [23] на пациентах, которые с начала 2016 г. по начало 2020 г. проходили тестирование на способность выдерживать физическую нагрузку, а затем с февраля по май 2020 г. проходили тест на SARS-CoV-2 (ПЦР). Физическое состояние определялось по времени до отказа выдерживать стандартную нагрузку на беговой дорожке. Из 246 пациентов, оказавшихся позитивными по SARS-CoV-2, 36% были госпитализированы. Определенная ранее способность выдерживать физические нагрузки была значительно ($P < 0,001$) ниже у госпитализированных, чем у не госпитализированных. Другие данные, подтверждающие связь между физическим состоянием и вероятностью не только оказаться госпитализированным или погибнуть от COVID-19, но и быть инфицированным при контакте с SARS-CoV-2 можно найти еще в целом ряде публикаций [1, 15, 24-26].

С другой стороны, в многочисленных исследованиях установлено, что чем выше физическая активность, тем ниже риск возникновения злокачественных новообразований и выше эффективность лечения, а также успешней проходит реабилитация пациентов после лечения [27-30]. Эта тема не обойдена вниманием и в отечественной литературе [31-34].

Предложено «поставить в повестку дня необходимость сделать физические упражнения стандартом в онкологической практике» [30]. К числу препятствий на пути к этой цели относят разрыв между уровнями ее объективной обоснованности и осознания этой обоснованности практикующими онкологами [35, 36]. Как отмечалось [31] «...никакие организационные мероприятия и научные исследования не увенчаются успехом, если человек не знает

о своих личных рисках, не понимает значения внешних и внутренних канцер-угроз и не умеет их избежать».

Убедительность доводов, степень принятия их к сведению и готовность следовать основанным на них рекомендациям повышаются не только знанием статистических данных, лежащих в основе «доказательной медицины», но и общетеоретической обоснованностью и пониманием, не только врачами, но и пациентами, конкретных механизмов действия рекомендуемых мер [37]. Существенный прогресс в понимании причин, по которым одно и то же воздействие – физическая активность – может препятствовать развитию и способствовать лечению не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и самых разных злокачественных опухолей, значительно различающихся по молекулярному патогенезу, а также и неопухолевых заболеваний, включая инфекционные, в том числе COVID-19, был достигнут лишь в самое последнее время. Главной целью данного обзора является анализ этих достижений. Он послужит основой для рассмотрения количественных оценок эффективности мер по оптимизации физической активности в сравнении с другими дополнительными (адьювантными) профилактическими и терапевтическими мерами, практикуемыми в онкологии, с учетом беспрецедентных условий, сложившихся из-за пандемии COVID-19 и действий, предпринимаемых против нее.

Биологические аспекты влияния физической активности на злокачественные новообразования

Физиология

Сывороточные факторы

Число публикаций о значении физической активности в онкологическом контексте росло с 1970-х гг. экспоненциально и в 2020 г. превысило 11 000 наименований (рис. 2).

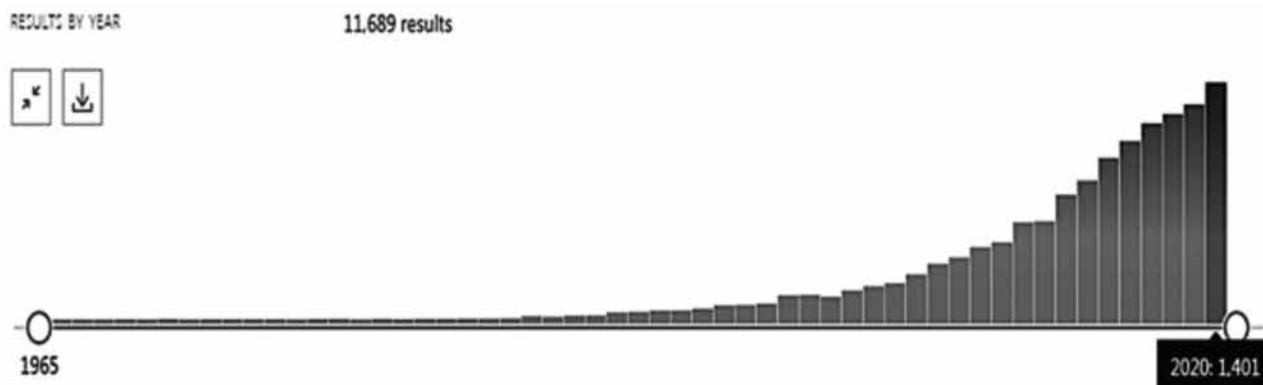


Рис. 2. Скриншот с сайта Pubmed. Запрос: ("physical activity" "cancer")

По отдельным аспектам этой тематики объем литературы стал достаточным для мета-анализа, позволяющего с использованием стандартных методик выявлять общие устойчивые тенденции в разнородных данных. Одну из таких сторон представляют эксперименты по влиянию сыворотки крови, взятой после физических нагрузок, на опухолевые клетки в культуре. Мета-анализ результатов таких исследований [38] показал, что при замене сыворотки, полученной до физических упражнений на полученную после их выполнения, пролиферация опухолевых клеток снижалась в среднем на 10% при всех различиях между донорами, режимами физических нагрузок, тест-культурами клеток, что допускает возможность её значительно более сильного снижения в отдельных случаях. Практически все исследования, взятые в анализ, были выполнены на клетках карцином молочной железы и простаты при меньшей представленности карциномы легких. Отдельно можно отметить недавнюю публикацию [39], в которой представлены результаты использования электростимуляции основных групп мышц для воспроизведения эффектов силовых нагрузок у физически ослабленных пациентов с карциномами простаты или ободочной кишки на поздних стадиях. Сыворотки крови больных после электростимуляции усиливали апоптоз и подавляли пролиферацию в культурах клеток таких карцином. Сделан вывод о прямых антиканцерогенных эффектах работающих скелетных мышц.

Разумеется, не были обойдены вниманием возможные факторы, накапливающиеся в сыворотке после упражнений, и механизмы их влияния на опухолевые клетки. Среди таких факторов отмечены продуцируемые мышцами по время нагрузки интерлейкины 6 и 8, остеоонектин, онкостатин М, фактор некроза опухолей. Все они известны способностью подавлять опухолевый рост в экспериментах с их очищенными препаратами. Кроме того, они могут оказывать системное действие на организм, способствующее его противоопухолевым функциям, включая реализуемые иммунной системой.

Благоприятные иммунологические последствия физических упражнений рассмотрены в многочисленных обзорах, например [40-45]. Ведущим фактором считается мобилизация иммунокомпетентных клеток в системную циркуляцию, что повышает вероятность их взаимодействия с мишенями. К тому же некоторые миокины могут стимулировать цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры (NK-клетки).

На основании проведенного анализа авторы [38] считают резонным полагать, что послед-

ствия регулярных упражнений, по несколько раз в неделю, могут оказывать кумулятивное действие на опухолевый рост *in vivo*, причем для его подавления важны периодические сильные нагрузки, а не эквивалентные по затратам энергии редкие экстремальные нагрузки до полного изнеможения и не обыденная, равномерно распределенная по времени, физическая активность.

Резонно полагать, что количество продуктов, секретируемых мышцами под нагрузкой и способных благоприятно действовать на иммунитет и/или подавлять опухолевый рост, зависит от мышечной массы. Упражнения приводят к ее увеличению и препятствуют снижению, наблюдаемому при старении и у онкологических больных. Известно, что доля мышц в общей массе тела и физическая сила, очевидно зависящая от мышечной массы, коррелируют со снижением риска онкологических проблем [46, 47]. Здесь существенную роль могут играть еще несколько обстоятельств, кроме отмеченных выше.

Метаболические факторы

Мышцы вносят основной вклад в общую чувствительность организма к инсулину, благодаря которой поддерживается толерантность к глюкозе. Избыток глюкозы в крови, возникающий при поступлении углеводов с пищей, удаляется усиленным действием инсулина упаковкой молекул глюкозы в гликоген. Важнейшим депо гликогена являются мышцы. Хотя его содержание в мышцах меньше, чем в печени, общая мышечная масса значительно больше. В мышцах гликоген расходуется для их включения в работу, которая далее переходит на обеспечение жирными кислотами. В неработающих мышцах емкость для новых запасов гликогена снижена. Избыток глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина, что приводит к стимуляции пролиферативной активности клеток, а значит и опухолевого роста. Кроме того, инсулин стимулирует запасание жирных кислот в форме триглицеридов в жировой ткани. Доступность жирных кислот для синтеза триглицеридов повышается при снижении физической активности. Усиление циркуляции липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПОНП) между жировой тканью и печенью, а также сниженное потребление мышцами жирных кислот, высвобождаемых из ЛПОНП, сопровождаются гиперлипидемией.

Жировая ткань является источником секреторных факторов, адипокинов. Их основная роль состоит в регуляции баланса между поступлением пищи, ее усвоением, запасанием и расходом, а основными мишенями являются, соответственно, печень, сама жировая ткань, поджелудочная железа, кишечник, гипоталами-

ческие центры регуляции этих органов и все те же мышцы [48]. В частности, секретируемый макрофагами жировой ткани фактор некроза опухолей вызывает снижение мышечной массы вплоть до саркопении, которая развивается и при старении, и у опухолевых больных. В эволюционном и эмбриологическом плане жировая и лимфоидная ткани имеют общее происхождение и, соответственно, много общего в системах внутриклеточной и паракринной сигнализации. При росте жировой ткани усиление совокупного действия адипокинов на иммунную систему выражается в сдвиге баланса между клеточными и гуморальными иммунными реакциями ко вторым, что сопровождается повышенной готовностью к развитию воспалительных процессов и ослабленной противовирусной и противоопухолевой защитой, которая обеспечивается клеточным иммунитетом.

На сочетание нарушенной толерантности к глюкозе с гиперинсулинемией, гиперлипидемией и сниженным клеточным иммунитетом как на фактор повышенного риска опухолевых заболеваний впервые (начало 1980-х) обратил внимание руководитель лаборатории эндокринологии НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова В.М. Дильман в предложенной им концепции «канкрофилии» [49]. Эта концепция, которая включает в себя понятие о «метаболической иммунодепрессии», во многом пересекается с получившими много позже широкое распространение представлениями о «метаболическом синдроме», к числу признаков которого относят еще и гипертензию и генерализованное вялотекущее воспаление. Этот синдром рассматривается как существенный фактор риска онкологических заболеваний [50] и тяжелого течения COVID-19 [51].

Гипергликемия

Происходящее при уменьшении физической активности снижение толерантности к глюкозе и, соответственно, при всех возможных колебаниях ее уровня в крови, повышение суммарного уровня экспозиции клеток глюкозе может влиять на канцерогенез несколькими путями [52]. По одной из гипотез, повышенная доступность глюкозы для обновляемых клеточных популяций в организме является фактором отбора носителей случайно возникающих мутаций на злокачественность, которая характеризуется, среди прочего, эффектом Варбурга, то есть усилением гликолиза даже в аэробных условиях, благодаря чему глюкоза метаболизируется через пируват не до воды и углекислого газа в цикле Кребса, а до промежуточных продуктов гликолиза, которые могут использоваться для пролиферации. Кроме того, химические свойства глюкозы та-

ковы, что в линейной карбонильной форме она может присоединяться к атомам азота в аминоклассам, имеющихся у белков и нуклеиновых кислот. Продукты этого процесса, известного как гликирование, после серии внутримолекулярных перегруппировок остаются необратимо связанными с макромолекулами. Возникающие таким путем повреждения ДНК при репликации могут трансформироваться в мутации. Еще более активен в этом отношении побочный продукт гликолиза метилглиоксаль. Из-за его цитотоксичности он одно время рассматривался даже как возможное противоопухолевое средство [53].

Известны корреляции между повышенным риском опухолевых заболеваний и такими показателями сниженной толерантности к глюкозе, как уровень глюкозы в крови натощак, площадь под гликемической кривой после стандартной глюкозной нагрузки, содержание модифицированного глюкозой (гликированного) гемоглобина в крови. После публикации обзора [52] на эту тему появилась работа, в которой связь между уровнем гликированного гемоглобина и риском опухолей 16 локализаций была проверена по записям в британском банке данных Biobank [54]. После внесения поправок на известные факторы риска, такие как гиперлипидемия, метаболический синдром и т.д., связь между гликированным гемоглобином как таковым и риском диагноза опухоли сохранилась только для карциномы поджелудочной железы. Авторы пришли к выводу, что во всех других случаях глюкоза как таковая на риск опухолевого роста не влияет. Но это не отменяет ключевую роль глюкозы и ее избыточных химических свойств в развитии всех тех факторов риска, на которые были сделаны поправки в этом анализе.

В первую очередь, глюкоза в крови может влиять на клетки, прямо контактирующие с ней, а это клетки эндотелия кровеносных сосудов. Неблагоприятные эффекты химических свойств глюкозы в эндотелии проявляются нарушениями целостности слоя эндотелиальных клеток и снижением их способности отвечать увеличением секреции оксида азота на усиление линейного кровотока и тем самым вызывать расширение сосудов, ингибировать агрегацию тромбоцитов и свертывание крови, подавлять адгезию лейкоцитов к стенкам сосудов [55, 56]. Известны корреляции между свертываемостью крови и риском метастазирования. Кроме того, нарушения регуляции локального кровотока могут способствовать опухолевому росту, влияя на прорастание сосудов в опухоли и их кровоснабжение. Очевидно, что таким образом гипергликемия в любых ситуациях, включая развивающиеся в результате гипокинезии, нарушает газообмен в легких, обмен электролитов в почках, снабжение

любых клеток необходимыми веществами и регуляторными факторами. По одной из гипотез, причина снижения клеточного иммунитета при гипокинезии состоит в недостаточном «энергообеспечении» иммунокомпетентных клеток, а иммунный надзор известен обременительностью для энергетики организма [2].

Модифицируя гликированием белки внеклеточного матрикса, глюкоза может нарушать взаимодействие клеток с внеклеточными компонентами, в том числе в так называемых «нишах стволовых клеток». Показано, что уровень гликирования внеклеточных белков, определяемых по аутофлуоресценции кожи человека, отрицательно коррелирует с привычными уровнями физической активности обследованных [57].

Энергетический баланс

Как видно, физическая активность может снижать риск онкологических проблем столь многими путями, что возникает вопрос, как получается, что все эти пути оказываются в рассматриваемом контексте однонаправленными?

Такое совпадение перестает выглядеть случайным, если принять во внимание, что баланс в распределении ресурсов любых живых систем – от отдельных клеток до многоклеточных организмов – между самовоспроизведением, частным патологическим проявлением которого является опухолевый рост, и самообслуживанием, обеспечивающим достаточно длительное существование для накопления ресурсов, необходимых для нормального самовоспроизведения, лежит в основе существования любых форм жизни. Одноклеточные предки многоклеточных существовали лишь постольку, поскольку их постоянная гибель компенсировалась размножением, в которое вкладывались все доступные ресурсы. При недостатке ресурсов активировались молекулярные механизмы переключения использования ресурсов с немедленного вложения в пролиферацию на механизмы защиты от внешних и внутренних источников повреждения, что позволяло им сохраняться достаточно долго для накопления ресурсов, нужных для размножения, или для того, чтобы найти такие ресурсы.

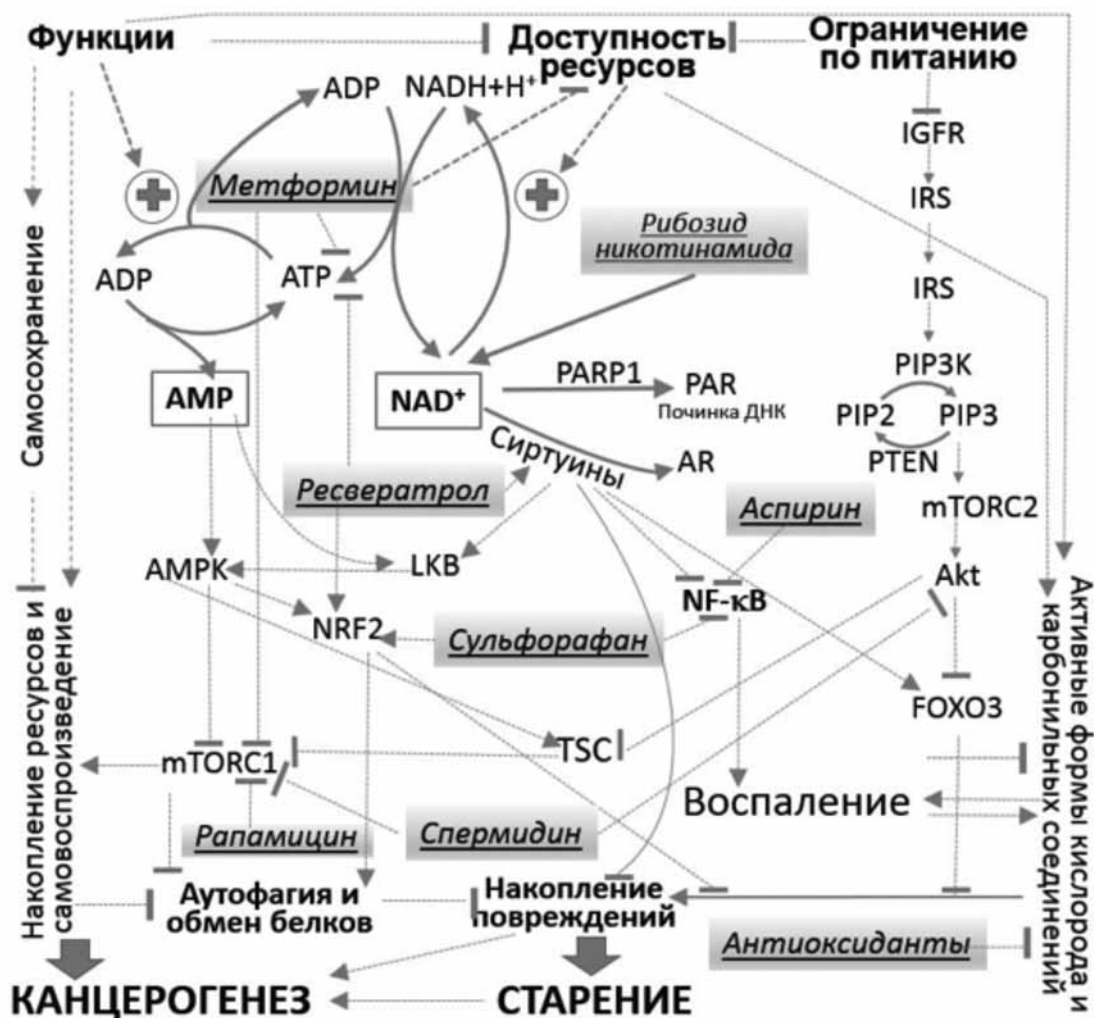


Рис. 3. Молекулярные пути контроля распределения ресурсов между накоплением и самовоспроизведением с одной стороны и противодействием старению и канцерогенезу с другой в зависимости от соотношения между поступлением ресурсов и их расходом на самосохранение, включая необходимую для него физическую активность

Эти внутриклеточные молекулярные механизмы унаследованы многоклеточными, и именно на их основе возникли гормональные и метаболические способы регуляции взаимоотношений между органами и тканями, которые опять же организованы в соответствии со все той же логикой, только ресурсы надо распределять не между органеллами клеток, но еще и между органами и тканями организма. Повышение двигательной активности исходно происходило при снижении доступности ресурсов, которое приводило к необходимости в их поисках и добыче, или при иных неблагоприятных условиях, которых надо было избегать. К числу таких условий можно отнести связанные с опасностью инфекции и необходимостью активации иммунной защиты, которая, как отмечалась, является ресурсоемкой функцией. В таких случаях на обеспечение физической активности и/или иммунной защиты переключались ресурсы организма, которые в более благоприятных условиях использовались бы на рост и размножение. *Эти же базовые биологические механизмы срабатывают, когда усиление двигательной активности приводит к подавлению пролиферативных процессов в опухолях и к активации противоопухолевой защиты.*

Молекулярная биология

Выяснение молекулярных механизмов, определяющих баланс в распределении ресурсов организма между ростом, самосохранением и самообслуживанием вообще и опухолевым ростом и противоопухолевой защитой, в частности, в зависимости от доступности пищевых ресурсов и расходом энергии на физическую активность, сделало популярной идею о том, что фармакологические средства, действующие на эти же механизмы и таким образом имитирующие физиологические воздействия на такой баланс, могут быть полезными в профилактике и лечении связанных с возрастом заболеваний, в том числе онкологических. Поскольку исходно при этом имелось в виду увеличение продолжительности жизни, такие средства называют геропротекторами [13, 14, 58]. Практически все они обладают антиканцерогенной активностью (см. ниже). Ее изучение создало возможность увязать антиканцерогенные эффекты физической активности с конкретными межмолекулярными взаимодействиями. Они показаны на рис. 3, заимствованном из обзора предложений использовать геропротекторы еще и для снижения риска COVID-19 и его осложнений [9].

В естественных условиях поиски и извлечение ресурсов из среды требуют усилий, связан-

ных с затратой ресурсов, и система отношений, показанная на рис. 3, настроена в эволюции соответственно этому обстоятельству, но не той противоестественной ситуации, когда доступность пищевых ресурсов повышена неадекватно затратам энергии на их получение, как у людей на не требующей физических усилий высокооплачиваемой работе или у мышей в виварии на лабораторном корме *ad libitum*. На таких соображениях основаны попытки улучшить состояние здоровья людей периодической имитацией «палеолитического» образа жизни, причем эта мера дала положительные результаты у женщин с опухолями молочной железы [59].

«Палеолитический» образ жизни в сравнении с офисным связан с ограниченной доступностью пищи и повышенной физической активностью. Фармакологическими имитаторами ограничения пищевых ресурсов считают метформин, ресвератрол и рапамицин, а имитаторами физической активности – метформин и ресвератрол, а также AICAR (5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид) – синтетический аналог промежуточного метаболита образования инозинмонофосфата [60-63]. AICAR секретируется работающими мышцами и действует на AMPK (рис. 3) так же, как AMP. Следует подчеркнуть, что все эти препараты обладают антиканцерогенной активностью.

Интегральными внутриклеточными сигналами о дефиците ресурсов для существования и размножения являются повышенные уровни NAD^+ и AMP (рис. 3). Уровень NAD^+ повышается, когда его восстановление в $NADH + H^+$ ограничено дефицитом окисляемых энергетических субстратов, в частности, глюкозы и ее метаболитов. Уровень AMP повышается, когда выполнение функций, требующих энергии, получаемой в результате гидролиза АТФ до АДФ и фосфата, усиливается настолько, что митохондрии оказываются неспособными восполнять АТФ окислительным фосфорилированием АДФ в АТФ. В таких случаях по две молекулы АДФ подвергаются трансфосфорилированию с образованием АТФ и AMP.

Внутриклеточные межмолекулярные взаимодействия, на которые влияют представленные на рис. 3 препараты, начинаются с того, что повышение NAD^+ при снижении доступности энергетических субстратов снимает ограничения с превращения NAD^+ в АДФ-рибозу ферментами, которые переносят на нее ацетильные группы с белков, в том числе гистонов и транскрипционных факторов. Такие ацетилтрансферазы получили по историческим причинам название sirtuins (сиртуины). В конечном счете повышение NAD^+ приводит посредством сиртуинов к такому сочетанию изменений активности генов,

что среди активированных оказываются участвующие в защите макромолекул от повреждений, в том числе тех, что в ДНК могут приводить к онкогенным мутациям, и в их исправлении, а среди подавленных – участвующие в росте и накоплении ресурсов для размножения, включая опухолевый рост.

В число мишеней сиртуинов, важных в контексте канцерогенеза, входит транскрипционный фактор NF- κ B. Деацетилирование NF- κ B сиртуинами приводит к подавлению его эффектов.

К NF- κ B сходятся сигналы, активирующие неспецифическую иммунную защиту, начиная с секреции белков острой фазы и с воспаления. Воспаление включает в себя генерацию цитотоксических активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами. Поскольку АФК являются еще одним фактором активации NF- κ B, в этой системе отношений образуется положительная обратная связь, которая может делать всю ситуацию хронической. Ингибировать NF- κ B может ацетилсалициловая кислота (аспирин). Систематический прием аспирина по каким-либо показаниям снижает риск опухолей нескольких локализаций [64, 65].

Способностью активировать сиртуины обладает ресвератрол. К тому же ресвератрол, будучи антиоксидантом, как и все полифенолы, принимает АФК на себя, а продукты его окисления усиливают экспрессию генов, участвующих в антиоксидантной защите. Описаны антиканцерогенные эффекты ресвератрола, куркумина, кверцетина и других полифенолов [66-68].

Способность продуктов окисления ресвератрола активировать антиоксидантную защиту опосредована транскрипционным фактором NRF2. NRF2 является прямой мишенью действия сульфорафана, производного изотиоцианатов, которыми богаты крестоцветные, особенно брюссельская капуста. Известны антиканцерогенные эффекты изотиоцианатов [69].

Прямой мишенью ресвератрола оказалась еще и F-субъединица АТФ-синтазы в митохондриях. Ресвератрол ингибирует превращение ADP в АТФ в окислительном фосфорилировании и тем самым способствует образованию АМР трансфосфорилированием ADP, даже если энергетических субстратов для окислительного фосфорилирования достаточно. Таким образом, ресвератрол воспроизводит сигнал о недостатке ресурсов, передаваемый не только через NAD⁺, но и через АМР, усиливая не только действие сиртуинов, но и еще одного сенсора недостаточности энергетических ресурсов, каковым является АМР-активируемая протеинкиназа (АМПК) (рис. 3).

Среди мишеней АМПК надо отметить все тот же NRF2, фосфорилирование которого приводит к его активации, а значит и к усилению

антиоксидантной защиты. Другие последствия активации АМПК включают ингибирование белка mTOR, а значит и анаболических процессов, нужных для роста, в том числе опухолевого (см. ниже).

Активацией АМПК сопровождается также и действие антидиабетических бигуанидов, в том числе метформина. Как и ресвератрол, метформин влияет на АМПК не прямо, а повышая уровень АМР своим действием на митохондрии. Но мишенью метформина является не АТФ-синтаза, а комплекс I дыхательной цепи. Антиканцерогенные эффекты метформина хорошо известны [70, 71].

Протеинкиназа mTOR стимулирует рост и самовоспроизведение и, тем самым, отвлекает ресурсы от самообслуживания и самосохранения. Ее ингибирование АМПК-зависимым фосфорилированием приводит к усилению аутофагии и катаболических процессов и ослаблению анаболических и пролиферативных процессов, что и может опосредовать антиканцерогенные эффекты ресвератрола и метформина. Антиканцерогенным действием обладает и прямой ингибитор mTOR рапамицин [72].

mTOR входит в состав двух разных белковых комплексов. Активация mTOR в составе комплекса mTORC1, локализованного на лизосомальной мембране, приводит к подавлению катаболических процессов с участием аутофагии и к стимуляции анаболических процессов. Комплекс mTORC2 непосредственно в регуляции аутофагии не участвует. Через него передается на mTORC1 сигнал о наличии стимулов к пролиферации, генерируемый активированными рецепторами инсулина и инсулиноподобных факторов роста (ИФР). Центральную роль в интеграции и координации сигналов, поступающих к mTORC1 от инсулина и факторов роста, занимает белковый комплекс TSC (Tuberous Sclerosis Complex). Мутации в генах двух из нескольких белков этого комплекса приводят к редкому наследственному заболеванию – туберозный склероз, для которого характерны многочисленные доброкачественные опухоли практически во всех тканях организма.

Действие инсулина и/или ИФР на рецептор приводит к тому, что белок-субстрат рецептора инсулина (Insulin Receptor Substrate, IRS) активирует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназу (PIP3K), а образующийся в результате этого фосфатидилинозитолтрифосфат (PIP3) активирует mTOR в составе mTORC2, а также фосфоинозитид-зависимую протеинкиназу PDK1, которая активирует протеинкиназу Akt.

Akt активирует mTORC2 фосфорилированием, а тот со своей стороны, когда на него действует PIP3, активирует киназу Akt. Таким

образом, между активностями mTORC2 и Akt возникает при действии инсулина и/или ИФР на их рецепторы положительная обратная связь. Другой путь активации Akt проходит от рецепторов эпидермального фактора роста через белки *ras* (продукты протоонкогенов *ras*). И он в силу описанных взаимодействий тоже приводит к активации mTORC2. В общем, при сравнении mTORC1 и mTORC2 получается, что первый стимулирует рост клеток, а второй – пролиферацию. Эти взаимосвязанные функции усилены в опухолевых клетках.

Ингибировать Akt способен полиамин спермидин. Имеются сообщения об антиканцерогенном действии продуктов, обогащенных спермидином [73]. Возможность использовать самые разные ингибиторы сигнального пути PIP3-Akt-mTOR в качестве противораковых средств является предметом интенсивных исследований [74, 75].

Активация этого сигнального пути при усилении секреции инсулина происходит, когда повышение уровня глюкозы в крови после приема пищи сигнализирует о появлении ресурсов для накопления. Таким образом, к внутриклеточной системе регуляции распределения энергетических ресурсов в зависимости от уровней NAD⁺ и AMP у многоклеточных добавлена система регуляции этого распределения по органам и тканям гормонами. При обилии пищи перераспределение ресурсов организма с самообслуживания и самосохранения на рост и пролиферацию затрагивают не только разные внутриклеточные процессы, но и разные ткани и органы, причем, по-разному, в зависимости от ситуации. При необходимости усилить деятельность по самосохранению и/или самообслуживанию, чтобы пережить дефицит пищевых ресурсов, достаточных для самовоспроизведения, гормональная система смещает баланс внутренних ресурсов на эту деятельность за счет самовоспроизведения.

На уровне организма действие фармакологических имитаторов эффектов физической активности и/или ограничения питания по калориям может существенно отличаться от действия того, что они должны имитировать. Физиологические воздействия сказываются на разных органах дифференцированно соответственно эндокринной регуляции соответствующих реакций, тогда как избирательность эффектов, производимых «имитаторами», определяется их биодоступностью для разных органов и другими аспектами фармакокинетики.

Например, метформин при введении животным проникает в количествах, достаточных для оказания какого-либо действия, только в клетки желудочно-кишечного тракта и печени, где стимулирует образование и секре-

цию гормонального фактора GDF-15 (Growth Differentiation Factor-15) [76, 77]. Последствия такого действия метформина на весь организм складываются из разных эффектов GDF-15 в разных тканях и органах, включая гипоталамус. В число этих последствий входит снижение аппетита и, соответственно, уменьшение поступления пищевых ресурсов в организм. Однако на мышцах все вместе это сказывается так, что метформин ограничивает способность физических нагрузок увеличивать мышечную массу и вызывать другие благоприятные эффекты [13, 78, 79]. То же самое относится к рапамицину: условием для поддержания и, тем более, увеличения мышечной массы и реализации полезных эффектов ФА является активность mTOR [80-82], тогда как рапамицин и аналоги снижают ее.

Имитаторы не могут действовать лучше того, что они всего лишь имитируют.

Количественные соотношения между риском онкологических проблем, физической активностью и действием ее фармакологических имитаторов

Профилактика злокачественных новообразований

У мышей, снабженных «беличьим колесом» в клетке, увеличение произвольной двигательной активности сопровождается снижением частоты опухолей на 20-30% [83], что по меньшей мере не уступает эффектам метформина, рапамицина и полифенолов.

Для обсуждения соотношений между физической активностью (ФА) человека и риском медицинских проблем, в том числе онкологических, и эффективности их решения надо прежде всего определиться с подходами к количественной оценке ФА. Для такой оценки предложен [84] показатель «метаболические эквиваленты задания» (metabolic equivalents of task, MET), определяемый как количество энергии, расходуемой в расчете на 1 кг массы тела за единицу времени относительно стандартной величины, за которую принят расход в полном покое в сидячем положении (примерно 3,5 мл потребляемого кислорода на 1 кг веса тела в минуту, что приблизительно соответствует 1 ккал на 1 кг веса тела в час). Количество ФА определяют в MET-часах. Для этого выясняют путем опросов время, отводимое респондентами на разные виды деятельности, например, сидячую работу (письмо, работа на компьютере – около 1,5 MET), легкую ходьбу (3 MET), уборку квартиры (3,5), аэробику (6), бег трусцой (9), плавание (8-11) и т.д. Существуют подробные таблицы для вычисления MET и доступные

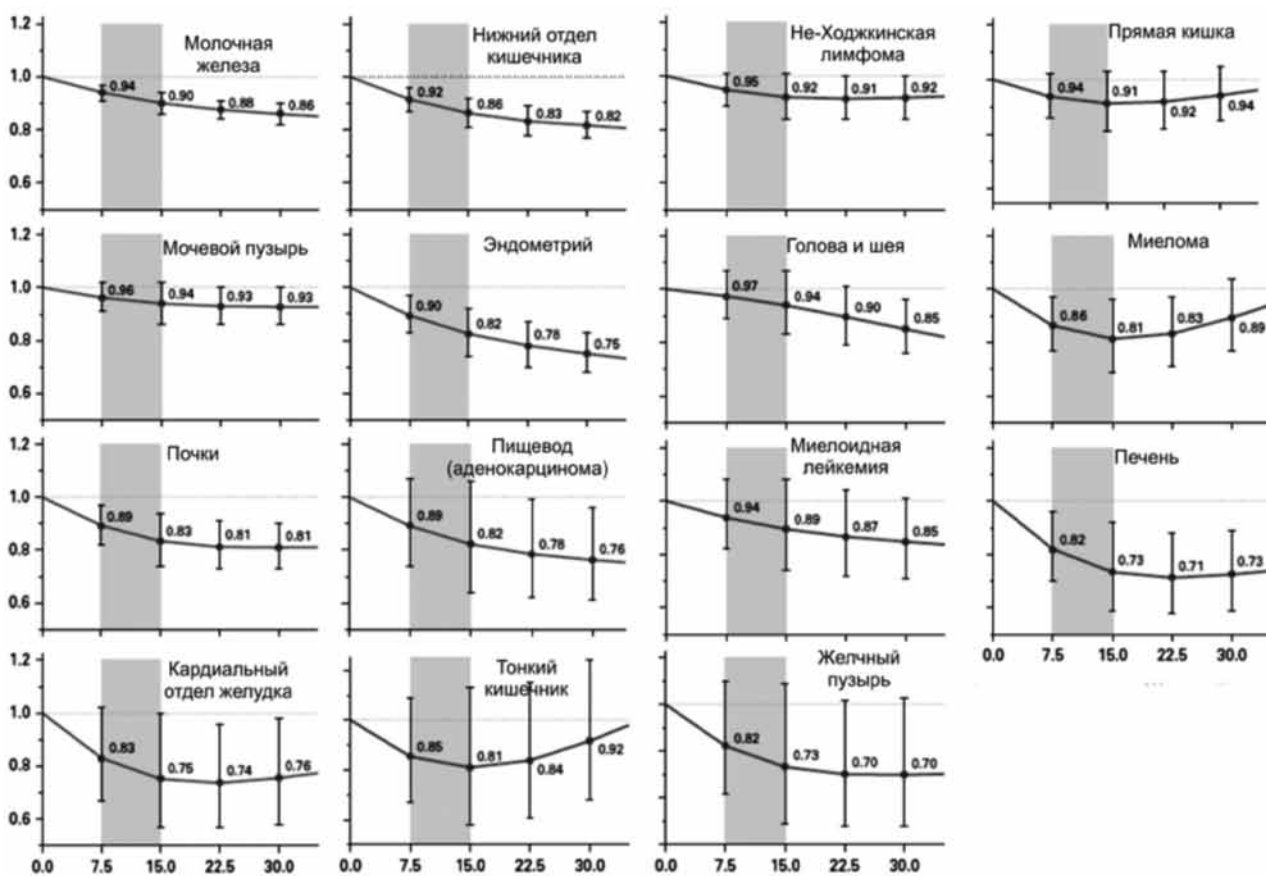


Рис. 4. Риск развития опухолей разных локализаций/типов в зависимости от уровней физической активности в свободное время. По оси X всюду оценки ФА (МЕТ-часы в неделю). По оси Y всюду соотношения рисков. «Усами» обозначены доверительные интервалы. Дополнительные подробности можно найти в источнике

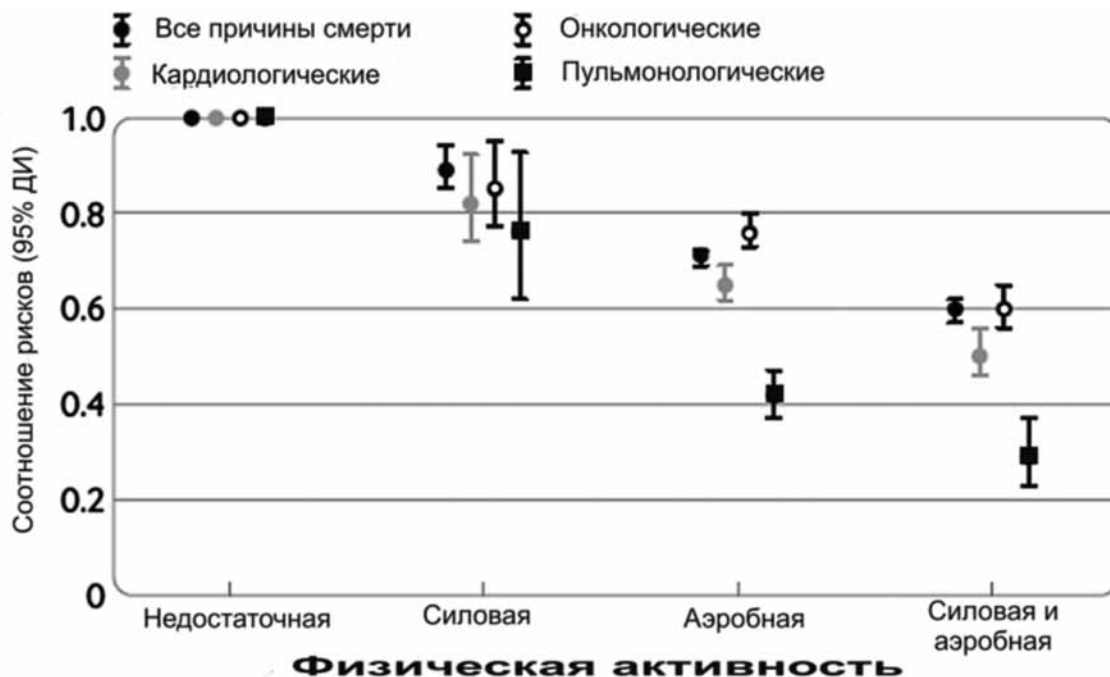


Рис. 5. Связи между следованием принятым в США рекомендациям по физической активности и уровнями риска смерти от нескольких причин. Модифицировано из [92]

онлайн калькуляторы MET. При этом надо учитывать, что сидячий образ жизни, независимо от деятельности при нем, сам по себе является фактором риска медицинских проблем, в том числе онкологических [29].

В популяционных исследованиях сравнивают заболеваемость или другие показатели в группах, где MET-часы или MET-минуты в день, неделю или месяц выше или ниже рекомендуемых уровней, или всю популяцию разбивают на интервалы по MET-часам и проводят регрессионный анализ. Уровни физической подготовки можно сравнивать по MET-часам, набираемым до отказа при выполнении стандартных упражнений.

На вершину огромного числа публикаций о связях между ФА и канцерогенезом можно поместить статью, опубликованную в конце 2019 г. [85]. В ней проанализированы данные, полученные в проспективных исследованиях на 9 когортах, и определены соотношения рисков 15 видов рака для разных уровней ФА по MET-часам в неделю – от 7,5-15, обозначенных в рекомендациях ВОЗ, до 30. Всего под наблюдением было около 750 000 человек (53% – женщины) в возрасте от 32 до 90 лет, отслеженных в течение около 10 лет. За это время опухоли были выявлены примерно в 50 000 случаев. Результаты проведенного анализа обобщены на рис. 4. ФА снижает в разной степени риск опухолей практически всех локализаций. Поправки на индекс массы тела сводят на нет такие корреляции для рака эндометрия и не влияют на все остальные. В анализ не включены меланома и рак простаты. Из других публикаций следует, что ФА повышает риск меланомы и, по меньшей мере, не снижает или слабо, но все же повышает, в зависимости от форм ФА и других обстоятельств, риск рака простаты [86]. Но следует отметить, что физические нагрузки улучшают результаты лечения уже диагностированного рака простаты [87].

В целом, снижение риска онкологических проблем происходит на всем диапазоне повышения ФА. Возможно, что по мере выявления связей между специфическими факторами риска тех или иных опухолей и физической активностью, рекомендации по ФА следует дифференцировать. Но в отсутствие таких оснований ответ на вопрос, существует ли уровень ФА, который превышать не следует, будет отрицательным. Хоть что-то полезней, чем ничего, и чем больше, тем лучше. Повышение риска рака простаты не преобладает над снижением суммарного риска всех других опухолей. Подозрения, что физическая активность может достигать уровней, отрицательно сказывающихся на иммунитете, оказались необоснованными [88]. Разумеется, можно дойти и до того,

что будет нанесен суммарный вред здоровью. Но в реальной жизни это едва ли достижимо. Вероятности смерти от разных причин, в том числе онкологических, у элитных спортсменов в любом возрасте ниже, чем в общей популяции [89, 90], хотя кумулятивная вероятность смерти в конечном счете все равно достигает единицы у всех. По результатам еще одного мета-анализа литературных данных, оптимальный уровень ФА для профилактики рака соответствует 40 MET-часам в неделю (риск снижается до 0,9 относительно уровня ФА 12,5, принятого за референтный), далее риск начинает слабо повышаться, но не достигает соответствующего референтному уровню даже при ФА около 100 [91]. Для сравнения: относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний при ФА 40 снижается до 0,75, и далее снижение продолжается. Результаты проспективного исследования в США [92], вовлекшего 480 тыс. лиц в возрасте старше 18 лет, которые отслеживались в течение, в среднем, 8,75 лет, представлены на рис. 5. За срок наблюдения были зарегистрированы почти 60 тыс. случаев смерти, из которых 13,5 тыс. пришлось на сердечно-сосудистые и 14,4 тыс. – на онкологические заболевания.

Рис. 5 подтверждает еще и вывод относительно предпочтительности аэробных или силовых упражнений, состоящий в том, что предпочтительней всего сочетать их [93].

Если теперь сравнить ФА с двумя ее имитаторами, относительно которых уже есть количественные оценки, полученные для человеческих популяций, то обнаруживается следующее.

У диабетиков, принимающих метформин, риск возникновения любых опухолей снижен до 0,85 относительно не принимающих. Заметим, что данные по отдельным локализациям противоречивы, а основания для выводов об общей популяции пока еще недостаточны, равно как и для рекомендаций принимать метформин в отсутствие диабета [70].

Более обоснованы и сопряжены с меньшими противопоказаниями рекомендации принимать в профилактических целях для предотвращения сердечно-сосудистых проблем низкие дозы аспирина, который квалифицируется некоторыми энтузиастами как имитатор ограничения калорийности питания [63]. В плане сопоставления ФА с аспирином важно отметить противовоспалительное действие ФА при том, что аспирин относят к числу нестероидных противовоспалительных средств, и его противораковые эффекты связывают в первую очередь с этой его активностью. Мета-анализ публикаций о риске онкологических проблем в зависимости от приема аспирина дает примерно такие же, как для метформина, количественные оценки: риск снижается

примерно на 10% по всем локализациям, а для новообразований желудочно-кишечного тракта – на 15-25% [65]. В проспективном исследовании когорты численностью около 140 тыс. человек в возрасте не менее 65 лет, достигнутом к началу исследования или до его окончания (через 8 лет), аспирин не оказывал влияния на риск первичного диагноза рака нескольких локализаций, а смертность снижал только при злокачественных новообразованиях молочной железы и мочевого пузыря [64].

Лечение и реабилитация

Положительные лечебные результаты можно получать, если дополнять специфическую противоопухолевую терапию адъювантными препаратами, эффекты которых воспроизводят, хотя бы отчасти (см. выше), изменения в организме, происходящие при повышении физических нагрузок и/или ограничении калорийности питания. Такие доклинические исследования и клинические испытания проведены в НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова.

На моделях перевиваемых опухолей молочной железы впервые был оценен эффект совместного применения метформина и/или мелатонина с доксорубицином, паклитакселом и торемифеном [94]. Полученные данные послужили обоснованием для проспективных рандомизированных клинических исследований, в которых в зависимости от биологического подтипа было изучено влияние мелатонина и метформина в комбинации с предоперационной лекарственной терапией (гормонотерапией торемифеном при эстроген-рецептор-позитивных опухолях или антрациклин- и таксансодержащей химиотерапией) на частоту объективных ответов, степень патоморфологического ответа и уровень пролиферативной активности опухоли [71, 95, 96]. В 2015-2017 гг. Были проведены два таких исследования с участием 122 больных с местно-распространенным РМЖ:

– «Влияние мелатонина и метформина на эффективность неoadъювантной антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии больных РМЖ» (n=60). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02506777.

– «Влияние мелатонина и метформина на эффективность неoadъювантной гормонотерапии торемифеном больных эстроген-рецептор-позитивным РМЖ (ЭР+ РМЖ)» (n=62). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02506790.

Добавление метформина (850 мг два раза в день) к неoadъювантной гормонотерапии торемифеном (120 мг в день) на протяжении 4 мес. снижает пролиферативную активность опухоли (суррогатного маркера улучшения показателей выживаемости больных местно-распростра-

ненным люминальным РМЖ). Использование метформина в сочетании с неoadъювантной гормонотерапией торемифеном оказывает статистически достоверное влияние на динамику индекса Ki-67 (снижение Ki-67 наблюдалось в 4,2 раза чаще при сравнении с гормонотерапией торемифеном (95% ДИ, 1,04-17,1, p=0,043). Выявлена значимая корреляция между динамикой снижения индекса Ki-67 в опухоли и индексом массы тела выше нормы (p=0,015).

Исследования влияния собственно ФА на лечение и реабилитацию онкологических пациентов гораздо более многочисленны [97, 98] и сходятся на том, что при наличии онкологического диагноза повышение ФА уменьшает побочные эффекты радио- и химиотерапии и улучшает психическое состояние и общее качество жизни. То же относится к реабилитационному периоду.

Таких данных и публикаций накопилось уже столько, что остается только удивляться различиям во внимании к физической активности в кардиологии и в практической онкологии, где оно отстает не только от реальности, но и от уже имеющихся рекомендаций [36, 98]. Одной из причин здесь может быть то, что действие физической активности на состояние сердечно-сосудистой системы представляется вполне понятным и, соответственно, мотивация выше и у врачей, и у пациентов.

Цель настоящего обзора общебиологических, физиологических и молекулярных аспектов влияния ФА на канцерогенез состояла, в частности, именно в том, чтобы восполнить эту составляющую мотивации интереса к ФА в онкологии.

Создание стимулов к повышению подвижности и избеганию сидячего образа жизни и выяснение факторов, способствующих гипокинезии – от воспитания и условий жизни до наследственности – это особая проблема общественного здравоохранения, которой уже посвящено немало исследований. Особенно острой она оказалась в связи с COVID-19 на пересечении с онкологической проблематикой [35, 99]. Некоторые значимые для практики выводы из числа опубликованных будут приведены ниже.

В исследованиях по этому вопросу за точку отсчета обычно принимают рекомендации, выработанные около 10 лет назад Американской коллегией спортивной медицины (American College of Sports Medicine) и Австралийской ассоциацией за науку об упражнениях и спорте (Australian Association for Exercise and Sports Science) [100]. Результаты стремления дифференцировать эти рекомендации в соответствии с типом злокачественного новообразования, его стадией, этапом лечения и/или реабилитации, полом, возрастом, другими характеристиками обобщены Австралийской ассоциацией в статье

[101]. Статья содержит несколько многостраничных таблиц с рекомендациями, публикация которых в открытом доступе делает излишним их воспроизведение здесь в полном объеме. Анализ ситуации с учетом, в частности, и австралийского опыта привел к заключению, что осложнения от назначенных упражнений возникают не более чем в 5% случаев, причем они не представляют угрозы для жизни [100, 102]. Но с другой стороны, достоверные положительные эффекты относятся только к улучшению качества жизни пациентов, а выводы о снижении смертности у больных (не онкологической смертности в общей популяции!) статистически надежны пока еще только для рака молочной железы; касательно других локализаций данные пока недостаточны [103]. Но следует подчеркнуть, что это относится к смертности среди пациентов с уже установленным диагнозом. Смертность в связи с соответствующими диагнозами в общей популяции ФА снижает достоверно (см. выше).

Тем не менее, данные хотя бы об улучшении качества жизни онкологических больных, следующих рекомендациям по физическим нагрузкам и упражнениям, приводят к выводу, что «результаты ведения онкологических больных можно улучшать сразу, если все участники этого процесса будут способствовать соблюдению международных рекомендаций по физической активности больными и поощрять их к этому как можно раньше и чаще» [100]. «Как можно раньше» означает сразу после диагноза и уже в период подготовки к лечению. А ориентиры при этом те же, какие рекомендуются всем: 150 минут в неделю умеренных аэробных нагрузок, еще лучше с добавлением силовых нагрузок дважды в неделю.

Отдельным аспектом ситуации является педиатрическая онкология [104]. Рекомендациями по физической активности для нормального развития ребенка предусмотрено не менее 60 минут аэробных нагрузок средней интенсивности в день, что много больше 150 минут в неделю и в условиях онкологической клиники соблюдается далеко не всегда.

Также отмечается, что до сих пор основное внимание уделялось аэробным упражнениям. Но не менее важными и имеющими свои преимущества как в плане дозировки, так и по эффектам могут быть силовые нагрузки [105].

Для онкологических больных, тем более госпитализированных, это означает доступность условий, позволяющих следовать таким рекомендациям, то есть доступность соответствующих тренажерных средств. Кроме того, требуется мотивация. «Для получения пользы от физических упражнений, онкологическим больным в большинстве случаев недостает понимания и

уверенности относительно того, что, когда и как делать, и поэтому им требуются специфические для таких случаев консультации, советы и поддержка». Однако обычно «роль консультанта по физической активности не приписана никому и не принята никем конкретно из лечебной бригады, и поэтому игнорируется» [100]. А поскольку наилучшие результаты достигаются занятиями в группах, наличие соответствующих руководителей становится само собой разумеющимся.

И тут обозначается еще одна сторона ситуации. Такие меры требуют финансовых вложений, и возникает вопрос, насколько они оправданы по соотношению затрат и результатов. Оправданность таких мер в профилактическом плане определяется тем, что вложения при этом по большей части личные, и каждый решает за себя. В терапевтическом плане есть данные о том, что включение лечебной физкультуры в комплекс терапевтических мер при сердечно-сосудистых заболеваниях оправдано сокращением времени пребывания в стационаре, но имеющихся данных пока еще недостаточно для обоснованных выводов такого рода в онкологии [106].

Одна из причин такой недостаточности состоит в том, что в программы повышения физической активности онкологических больных преимущественно включались те, кто придерживался физически активного образа жизни и прежде, что маскировало конечный эффект [101].

Заключение

Физические нагрузки входят «по умолчанию» в то, что издавна квалифицируется как «лечебная физкультура», которая, в свою очередь, является частью комплекса лечебных и реабилитационных мер, включающих психологическую поддержку и диету. При этом акценты могут расставляться по-разному. Психологическая поддержка может предусматривать или не предусматривать в приоритетном порядке усиление мотивации к преодолению физических ограничений, возникающих вследствие болезни и/или ее лечения, и к переходу на возможно более физически активный образ жизни, который сам по себе улучшает психологическое состояние. Комплексы лечебной физкультуры разрабатываются, в первую очередь, для преодоления специфических физических ограничений, зависящих от локализации опухоли и проведенной хирургической операции. С одной стороны, даже самые узконаправленные упражнения повышают физическую активность. С другой, общефизическая подготовка способствует выполнению специфических упражнений правильным образом и в нужном объеме. Но как видно, ее польза далеко не ограничена только такими эффектами.

Эти вопросы являются традиционным предметом особого интереса в НИИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (<https://www.niioncologii.ru/departments/rehab-methods/physical-training>). В частности, в мета-анализе [32] клинических исследований, представленных в базах данных PEDro, PubMed, E-library, по применению лечебных физических факторов (ЛФФ) у больных РМЖ были учтены 748 источников (оригинальные исследования, мета-анализы и систематические обзоры), включающие сведения о 261 643 больных РМЖ. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) оценивались по шкале PEDro, включающей 10 параметров качества выполнения РКИ: рандомизация, стратификация, оценка по конечным точкам, ослепление и др. Среди исследований, оцененных не ниже 5 баллов по шкале PEDro, преобладают посвященные изучению эффективности физических упражнений (64%). Физические упражнения больным РМЖ достоверно показаны как в неoadъювантном предоперационном периоде, так и на адъювантном этапе, включающем лучевую и лекарственную терапию. Физические нагрузки в виде ЛФК эффективны и в условиях лечебного учреждения и в домашних условиях (уровень доказательности: I, A). Групповые занятия продолжительностью 15-30 минут в больших и малых группах проводятся ежедневно или через день с дозированием нагрузки в зависимости от формы РМЖ.

Полученные результаты дают основания для выбора наиболее эффективных ЛФФ, экономически обоснованного применения аппаратуры и распределения кадров, и легли в основу разработки клинических рекомендаций по применению ЛФФ и физических упражнений в реабилитации больных РМЖ (начиная с 2019 г., раздел реабилитации входит в клинические рекомендации «Рак молочной железы» <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/3794>).

С сентября 2017 по апрель 2020 гг. проведено клиническое исследование воздействия биопсихосоциальной реабилитации на функциональное состояние и бессобытийную выживаемость 228 больных ранним раком молочной железы (рРМЖ), получающих комплексное лечение в 2015-2019 гг. В проспективной части исследования 114 больных прошли биопсихосоциальную реабилитацию с учетом как биологических особенностей ограниченного функционирования, так и психосоциальных нарушений. Проводила работу с пациентами мультидисциплинарная команда специалистов. На основании данных и выводов, представленных в обозначенной выше публикации [32], был разработан комплекс лечебных физических упражнений, который проводился пациентам на всех этапах лечения:

предоперационном (предреабилитация), раннем (1 этап) и отсроченном (2 этап) послеоперационном и амбулаторном (3 этап) [33, 107].

Основными принципами назначения лечебных физических упражнений были:

– Предоперационный период: ЛФК, обучение больных РМЖ правильному диафрагмальному дыханию, приемам откашливания и смене положения тела в постели.

– Ранний (1-3 суток после операции) послеоперационный период: индивидуальные занятия, направленные на конкретные нарушения функционирования, диафрагмальное дыхание, пальчиковая гимнастика, повороты головы и шеи, общеукрепляющие физические упражнения.

– Отсроченный (4-7 суток после операции) послеоперационный период: подготовка к восстановлению общей двигательной активности и объему движений в плечевом суставе с оперированной стороны после снятия дренажной системы с ограничением на сгибание и отведение в 90°.

– Амбулаторный этап: групповые занятия ЛФК с различным спортивным инвентарем и нагрузкой на все группы мышц.

– ЛФК средней интенсивности (150 минут в неделю, 12 недель) сочеталась с коррекцией диеты.

– Психологическая реабилитация проводилась на всех этапах лечения в течение 40-60 минут 1-2 раза в неделю: когнитивно-поведенческая терапия с включением методик психобразования, реструктуризации, обучение навыкам отслеживания иррациональных установок, обучение навыкам совладания со стрессом по схеме «АВС».

В контрольную группу были подобраны ретроспективно по методике «попарного отбора» 114 больных, которые проходили физическую и психологическую реабилитацию по назначению врача. Пациенты в обеих группах были разделены на подгруппы в зависимости от наличия предоперационной химиотерапии в анамнезе. Бессобытийная выживаемость рассчитывалась за 2-х летний период наблюдения, в качестве событий рассматривались: рецидив основного заболевания, обострение, либо появление сопутствующей патологии, возникновение другого онкологического заболевания, смерть от сопутствующей патологии.

Показано, что бессобытийная выживаемость выше в группе пациентов, получавших реабилитацию в рамках биопсихосоциальной модели (ОР=0,91; 95% ДИ 0,83–0,99; p=0,0034), медиана составила 18,3 мес. В контрольной группе больных, получавших реабилитацию по назначению врача, медиана бессобытийной выживаемости составила 14,5 мес.

В условиях пандемии COVID-19 возможности поддерживать физическую активность существенно сократились, что не может не сказываться на онкологических больных, особенно тех, участие которых в групповых оздоровительных программах плохо сочетается с требованиями по самоизоляции. Такое положение дел требует особых мотивационных и организационных усилий для продолжения возможно более активного образа жизни. Рекомендации по этой части, включающие методики дистанционной работы с пациентами, рассмотрены на примере опыта австралийских онкологов [99].

Представленный обзор биологических основ и количественных оценок пользы от физических упражнений в онкологии имеет цель привлечь больше внимания к этой стороне дела в мерах по снижению нагрузки на здравоохранение и повышению качества жизни людей, включая онкологических больных, в условиях пандемии COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moen M.H. COVID-19 reminds us strongly of the necessity of physical activity: step on! *Brit J Sports Med.* 2020;54(20):1181-2.
2. Biro P.A., Thomas F., Ujvari B., Beckmann C. Can Energetic Capacity Help Explain Why Physical Activity Reduces Cancer Risk? *Trends Cancer.* 2020;6(10):829-37.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2018;68(6):394-424.
4. Horn L., Garassino M. COVID-19 in patients with cancer: managing a pandemic within a pandemic. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18. doi: 10.1038/s41571-020-00441-5.
5. Bakouny Z., Hawley J.E., Choueiri T. K. et al. COVID-19 and cancer: Current challenges and perspectives. *Cancer Cell.* 2020;38(5):629-46.
6. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet.* 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
7. Garassino M.C., Vyas M., de Vries E. et al. The ESMO Call to Action on COVID-19 vaccinations and patients with cancer: Vaccinate. Monitor. Educate. *Ann Oncol.* 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.068.
8. Голубев А.Г., Сидоренко А.В. Теория и практика старения в условиях пандемии COVID-19. *Успехи геронтологии.* 2020;33(2):397-408. [Golubev A.G., Sidorenko A.V. Theory and practice of aging during the COVID-19 pandemic. *Adv Gerontol.* 2020;10(4):303-12 (In Russ.)].
9. Golubev A.G. COVID-19: A challenge to physiology of aging. *Front Physiol.* 2020;11. doi: 10.3389/fphys.2020.584248.
10. Sasson I. Aging and COVID-19 mortality: A demographic perspective. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.10.15.20213454.
11. de Magalhaes J.P. How ageing processes influence cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(5):357-65.
12. Blagosklonny M.V. From causes of aging to death from COVID-19. *Aging.* 2020;12(11):10004-21.
13. Janssens G.E., Houtkooper R.H. Identification of longevity compounds with minimized probabilities of side effects. *Biogerontology.* 2020;21(6):709-19.
14. Moskalev A. Is anti-ageing drug discovery becoming a reality? *Expert Opin Drug Discovery.* 2020;15(2):135-8.
15. Partridge L., Fuentealba M., Kennedy B.K. The quest to slow ageing through drug discovery. *Nat Rev Drug Discovery.* 2020;19(8):513-32.
16. Zhu M., Meng P., Ling X., Zhou L. Advancements in therapeutic drugs targeting of senescence. *Therap Adv Chron Disease.* 2020;11. doi: 10.1177/2040622320964125.
17. Golubev A.G. Commentary: Is life extension today a Faustian bargain? *Front Med.* 2018;5. doi: 10.3389/fmed.2018.00073.
18. Hall G., Laddu D.R., Phillips S.A. et al. A tale of two pandemics: How will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? *Prog Cardiovasc Dis.* 2020. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.005.
19. Wilke J., Mohr L., Tenforde A.S. et al. A Pandemic within the pandemic? Physical activity levels have substantially decreased in countries affected by COVID-19. Preprints with the *Lancet.* 2020. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3605343>.
20. Lee I. M., Shiroma E.J., Lobelo F. et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet.* 2012;380(9838):219-29.
21. Guthold R., Stevens G.A., Riley L. M., Bull F.C. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *The Lancet Global Health.* 2018;6(10):e1077-e86.
22. Kirwan R., McCullough D., Butler T. et al. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: Long-term health effects of short-term muscle loss. *GeroScience.* 2020;42(6):1547-78.
23. Brawner C.A., Ehrman J.K., Bole S. et al. Maximal exercise capacity is inversely related to hospitalization secondary to coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proceed.* 2021; 9(1):32-9.
24. Chtourou H., Trabelsi K., H'Mida C. et al. Staying physically active during the quarantine and self-isolation period for controlling and mitigating the COVID-19 pandemic: A systematic overview of the literature. *Front Psychol.* 2020;11. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01708.
25. de Souza F.R., Motta-Santos D., Santos Soares D. et al. Physical activity decreases the prevalence of COVID-19-associated hospitalization: Brazil EXTRA Study. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.10.14.20212704.
26. Wedig I.J., Duelge T.A., Elmer S.J. Infographic. Stay physically active during COVID-19 with exercise as medicine. *Brit J Sports Med.* 2020. doi: 10.1136/bjsports-2020-103282.
27. Brown J.C., Winters-Stone K., Lee A., Schmitz K.H. Cancer, physical activity, and exercise. *Comprehen Physiol.* 2012;2(4):2775-809.
28. Cormie P., Zopf E.M., Zhang X., Schmitz K.H. The impact of exercise on cancer mortality, recurrence, and treatment-related adverse effects. *Epidemiol Rev.* 2017;39(1):71-92.

29. Patel A.V., Friedenreich C.M., Moore S.C. et al. American College of Sports Medicine roundtable report on physical activity, sedentary behavior, and cancer prevention and control. *Med Sci Sports Exercise*. 2019;51(11). doi: 10.1249/MSS.0000000000002117.
30. Schmitz K.H., Stout N.L., Maitin-Shepard M. et al. Moving through cancer: Setting the agenda to make exercise standard in oncology practice. *Cancer*. 2020. doi: 10.1002/cncr.33245.
31. Быков А., Шапошников А., Маляренко Т., Маляренко Ю. Эффективность безлекарственных методов в профилактике рака, лечении и реабилитации онкологических больных. *Медицинский вестник Юга России*. 2014;(1):5-14. [Bykov A.T., Shaposhnikov A.V., Malyarenko T.N., Malyarenko Yu.E. The efficacy of non-medicamentous methods in cancer prevention, treatment, and rehabilitation of oncologic patients. *Meditsynskiy Vestnik Yuga Rossii*. 2014;(1):5-14 (in Russ.)].
32. Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В. и др. Наукометрический анализ доказательных исследований физических факторов реабилитации больных раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(3s1):50-5 [Kasparov B.S., Semiglazova T.Yu., Kovlen D.V. et al. Scientometric analysis of evidence-based studies of the physical factors of rehabilitation of mammary cancer patients. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2018;8(3s1):50-5 (in Russ.)].
33. Ключе В., Семиглазова Т., Криворотко П. и др. Биопсихосоциальный подход в реабилитации больных операбельным раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2020;(9):196-204. [Kluge V.A., Semiglazova T.Yu., Krivorotko P.V. et al. Biopsychosocial approach in the rehabilitation of patients with operable breast cancer. *Meditsynskiy Sovet*. 2020;(9):196-204 (in Russ.)].
34. Семиглазова Т., Ключе В., Каспаров Б. И др. Международная модель реабилитации онкологических больных. *Медицинский совет*. 2018;(10):108-116. [Semiglazova T.Yu., Klyuge V.A., Kasparov B.S. et al. International rehabilitation model for oncological patients. *Meditsynskiy Sovet*. 2018;(10):108-116. (in Russ.)].
35. Alderman G., Semple S., Cesnik R., Toohey K. Health care professionals' knowledge and attitudes toward physical activity in cancer patients: A systematic review. *Semin Oncol Nursing*. 2020;36(5). doi: 10.1016/j.soncn.2020.151070.
36. Hardcastle S.J., Kane R., Chivers P. et al. Knowledge, attitudes, and practice of oncologists and oncology health care providers in promoting physical activity to cancer survivors: an international survey. *Support Care Cancer*. 2018;26(11):3711-9.
37. Sharp P., Spence J.C., Böttorff J.L. et al. One small step for man, one giant leap for men's health: a meta-analysis of behaviour change interventions to increase men's physical activity. *Brit J Sports Med*. 2020;54(20):1208-16.
38. Orange S.T., Jordan A.R., Saxton J.M. The serological responses to acute exercise in humans reduce cancer cell growth in vitro: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Rep*. 2020;8(22). doi: 10.14814/phy2.14635.
39. Schwappacher R., Schink K., Sologub S. et al. Physical activity and advanced cancer: evidence of exercise-sensitive genes regulating prostate cancer cell proliferation and apoptosis. *J Physiol*. 2020. doi: 10.1113/jp279150.
40. Assi M., Dufresne S., Rébillard A. Exercise shapes redox signaling in cancer. *Redox Biol*. 2020. doi: 10.1016/j.redox.2020.101439.
41. Bay M.L., Pedersen B.K. Muscle-organ crosstalk: Focus on immunometabolism. *Front Physiol*. 2020. doi: 10.3389/fphys.2020.567881.
42. Damiot A., Pinto A.J., Turner J.E., Gualano B. Immunological implications of physical inactivity among older adults during the COVID-19 pandemic. *Gerontology*. 2020;66(5):431-8.
43. Hojman P., Gehl J., Christensen J.F., Pedersen B.K. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metab*. 2018;27(1):10-21.
44. Koelwyn G.J., Zhuang X., Tammela T. et al. Exercise and immunometabolic regulation in cancer. *Nat Metab*. 2020;2(9):849-57.
45. Ruiz-Casado A., Martín-Ruiz A., Pérez L.M. et al. Exercise and the hallmarks of cancer. *Trends Cancer*. 2017;3(6):423-41.
46. Caan B.J., Cespedes Feliciano E.M., Kroenke C.H. The importance of body composition in explaining the overweight paradox in cancer—counterpoint. *Cancer Res*. 2018;78(8):1906-12.
47. Ruiz J.R., Sui X., Lobelo F. et al. Muscular strength and adiposity as predictors of adulthood cancer mortality in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(5):1468-76.
48. Priest C., Tontonoz P. Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome. *Nat Metab*. 2019;1(12):1177-88.
49. Dilman V.M., Revskoy S.Y., Golubev A.G. Neuroendocrine-ontogenetic mechanism of aging: toward an integrated theory of aging. *Int Review Neurobiol*. 1986;28:89-156.
50. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402-11.
51. Marhl M., Grubelnik V., Magdič M., Markovič R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev*. 2020. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.013.
52. Golubev A.G., Anisimov V.N. Aging and cancer: Is glucose a mediator between them? *Oncotarget*. 2019;10(63). doi: 10.18632/oncotarget.27344.
53. Lee N., Spears M.E., Carlisle A.E., Kim D. Endogenous toxic metabolites and implications in cancer therapy. *Oncogene*. 2020;39(35):5709-20.
54. Rentsch C.T., Farmer R.E., Eastwood S.V. et al. Risk of 16 cancers across the full glycemic spectrum: a population-based cohort study using the UK Biobank. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1). doi: 10.1136/bmj-drc-2020-001600.
55. Hulme K.D., Yan L., Marshall R.J. et al. High glucose levels increase influenza-associated damage to the pulmonary epithelial-endothelial barrier. *eLife*. 2020;9:e56907. doi: 10.7554/eLife.56907.
56. Triggle C.R., Ding H., Marei I. et al. Why the endothelium? The endothelium as a target to reduce diabetes-associated vascular disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(7):415-30.
57. Corine van de Zande S., de Vries J.K., van den Akker-Scheek I. et al. A physically active lifestyle is related to a lower level of skin autofluorescence in a large population with chronic-disease (LifeLines cohort). *J Sport Health Sci*. 2020. doi: 10.1016/j.jshs.2020.09.007.
58. Zajda A., Huttunen K.M., Sikora J. et al. Is metformin a geroprotector? A peek into the current clinical and experimental data. *Mech Ageing Develop*. 2020;191. doi: 10.1016/j.mad.2020.111350.

59. Klement R.J., Koebrunner P.S., Krage K. et al. Short-term effects of a Paleolithic lifestyle intervention in breast cancer patients undergoing radiotherapy: a pilot and feasibility study. *Med Oncol.* 2020;38(1). doi: 10.1007/s12032-020-01443-0.
60. Martel J., Chang S.-H., Wu C.-Y. et al. Recent advances in the field of caloric restriction mimetics and anti-aging molecules. *Ageing Res Rev.* 2021;66. doi: 10.1016/j.arr.2020.101240.
61. Muise E.S., Guan H.-P., Liu J. et al. Pharmacological AMPK activation induces transcriptional responses congruent to exercise in skeletal and cardiac muscle, adipose tissues and liver. *PLOS ONE.* 2019;14(2). doi: 10.1371/journal.pone.0211568.
62. Guerrieri D., Moon H.Y., van Praag H. Exercise in a Pill: The latest on exercise-mimetics. *Brain Plast.* 2017;2(2):153-69.
63. Madeo F., Carmona-Gutierrez D., Hofer S.J., Kroemer G. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: Targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell. Metab.* 2019;29(3):592-610.
64. Loomans-Kropp H.A., Pinsky P., Umar A. Evaluation of aspirin use with cancer incidence and survival among older adults in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *JAMA Network Open.* 2021;4(1). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32072.
65. Qiao Y., Yang T., Gan Y. et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer.* 2018;18(1). doi: 10.1186/s12885-018-4156-5.
66. Bian Y., Wei J., Zhao C., Li G. Natural polyphenols targeting senescence: A novel prevention and therapy strategy for cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):684. doi: 10.3390/ijms21020684.
67. Pavan A.R., Silva G.D.B de., Jornada D.H. et al. Unraveling the anticancer effect of curcumin and resveratrol. *nutrients.* 2016;8(11):628. doi:10.3390/nu8110628.
68. Панченко А., Тындык М., Федорос Е. и др. Сравнительный анализ экспериментальных данных о влиянии различных полифенолов на продолжительность жизни и старение. *Усп. геронтол.* 2019;32(3):325-30 [Panchenko A.V., Tyndyk M.L., Fedoros E.I. et al. Comparative analysis of experimental data on the effects of different polyphenols on lifespan and aging. *Adv Gerontol.* 2019;9(4):396-401 (In Russ.)].
69. Bayat Mokhtari R., Baluch N., Homayouni T.S. et al. The role of Sulforaphane in cancer chemoprevention and health benefits: a mini-review. *J Cell Commun Signal.* 2018;12(1):91-101.
70. Gandini S., Puntoni M., Heckman-Stoddard B.M. et al. Metformin and cancer risk and mortality: A systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prevent Res.* 2014;7(9):867-85.
71. Анисимов В.Н., Попович И.Г., Егормин П.А. и др. Перспективы применения антидиабетических бигуанидов для профилактики и лечения рака: результаты доклинических испытаний. *Вопр онкол.* 2016;62(2):234-44 [Anisimov V.N., Popovich I.G., Egormin P.A. et al. Prospects of use of antidiabetic biguanides for cancer prevention and treatment: Results of preclinical studies. *Voprosy Onkologii* 2016;62(2):234-44 (in Russ.)].
72. Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich I.G. et al. Rapamycin increases lifespan and inhibits spontaneous tumorigenesis in inbred female mice. *Cell Cycle.* 2011;10(24):4230-6.
73. Pietrocola F., Castoldi F., Kepp O. et al. Spermidine reduces cancer-related mortality in humans. *Autophagy.* 2019;15(2):362-5.
74. Li X., Dai D., Chen B. et al. Efficacy of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors for the treatment of advanced solid cancers: A literature-based meta-analysis of 46 randomised control trials. *PLOS ONE.* 2018;13(2). doi: 10.1371/journal.pone.0192464.
75. Mirza-Aghazadeh-Attari M., Ekrami E.M., Aghdas S.A.M. et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by polyphenols: Implication for cancer therapy. *Life Sciences.* 2020;255. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117481.
76. Coll A.P., Chen M., Taskar P. et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature.* 2020;578(7795):444-8.
77. Day E.A., Ford R.J., Smith B.K. et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nat Metab.* 2019;1(12):1202-8.
78. Konopka A.R., Laurin J.L., Schoenberg H.M. et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults. *Aging Cell.* 2019;18(1). doi: 10.1111/ace1.12880.
79. Miller B.F., Thyfault J.P. Exercise-pharmacology interactions: metformin, statins, and healthspan. *Physiology.* 2020;35(5):338-47.
80. Chen K., Zheng Y., Wei J.-A. et al. Exercise training improves motor skill learning via selective activation of mTOR. *Sci Adv.* 2019;5(7). doi: 10.1126/sciadv.aaw1888.
81. Lloyd B.A., Hake H.S., Ishiwata T. et al. Exercise increases mTOR signaling in brain regions involved in cognition and emotional behavior. *Behav Brain Res.* 2017;323:56-67.
82. Watson K., Baar K. mTOR and the health benefits of exercise. *Semin Cell Develop Biol.* 2014;36:130-9.
83. Eschke R.-C.K.-R., Lampit A., Schenk A. et al. Impact of physical exercise on growth and progression of cancer in rodents - A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2019;9. doi: 10.3389/fonc.2019.00035.
84. Ainsworth B.E., Haskell W.L., Leon A.S. et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exercise.* 1993;25(1):71-80.
85. Matthews C.E., Moore S.C., Arem H. et al. Amount and intensity of leisure-time physical activity and lower cancer risk. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):686-97.
86. Moore S.C., Lee I.-M., Weiderpass E. et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med.* 2016;176(6):816-25.
87. Zdravkovic A., Hasenoehrl T., Crevenna R. Resistance exercise in prostate cancer patients: A short review. *Curr Phys Med Rehabil Rep.* 2021. doi: 10.1007/s40141-021-00307-6.
88. Campbell J.P., Turner J.E. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: Redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. *Front Immunol.* 2018;9. doi: 10.3389/fimmu.2018.00648.
89. Garatachea N., Santos-Lozano A., Sanchis-Gomar F. et al. Elite athletes live longer than the general population: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1195-200.
90. Lemez S., Baker J. Do elite athletes live longer? A systematic review of mortality and longevity in elite athletes. *Sports Med Open.* 2015;1(1). doi: 10.1186/s40798-015-0024-x.

91. Blond K., Brinkløv C.F., Ried-Larsen M. et al. Association of high amounts of physical activity with mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Sports Med.* 2020;54(20):1195-201.
92. Zhao M., Veeranki S.P., Magnussen C.G., Xi B. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;370:m2031. doi: 10.1136/bmj.m2031.
93. Stamatakis E., Lee I.-M., Bennie J. et al. Does strength-promoting exercise confer unique health benefits? A pooled analysis of data on 11 population cohorts with all-cause, cancer, and cardiovascular mortality endpoints. *Am J Epidemiol.* 2017;187(5):1102-12.
94. Осипов М.А., Семиглазова Т.Ю., Попович И.Г. и др. Влияние метформина, мелатонина и их комбинаций с паклитакселом на рост перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы у самок мышей FBV/N. *Вопр онкол.* 2017;63(4):650-4 [Osipov M.A., Semiglazova T.Yu., Popovich I.G. et al. Effect of metformin, melatonin and their combinations with paclitaxel on the growth of transplantable HER2-positive breast tumor in female FVB/N mice. *Voprosy Onkologii* 2017;63(4):650-4 (in Russ.)].
95. Осипов М.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В. и др. Метформин в лечении рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2017;7(2):76-82 [Osipov M.A., Semiglazova T.U., Krivorotko P.V. et al. Metformin in breast cancer treatment. *Zlokachestvennyye Opukholi* 2017;(2):76-82 (In Russ.)].
96. Semiglazova T., Osipov M., Krivorotko P. et al. Neoadjuvant endocrine therapy in combination with melatonin and metformin in locally advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:v99-v100. doi: 10.1093/annonc/mdz241.002.
97. Stout N.L., Baima J., Swisher A.K. et al. A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005-2017). *PM & R : J Injury Funct Rehabil.* 2017;9(9s2):S347-84. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.07.074.
98. Stout N.L., Santa Mina D., Lyons K.D. et al. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA: A Cancer J for Clinicians.* 2020. doi: 10.3322/caac.21639.
99. Newton R.U., Hart N.H., Clay T. Keeping patients with cancer exercising in the age of COVID-19. *JCO Oncol Practice.* 2020;16(10):656-64.
100. Spence R.R., Sandler C.X., Newton R.U. et al. Physical activity and exercise guidelines for people with cancer: Why are they needed, who should use them, and when? *Semin Oncol Nursing.* 2020;36(5). doi: 10.1016/j.soncn.2020.151075.
101. Hayes S.C., Newton R.U., Spence R.R., Galvão D.A. The Exercise and Sports Science Australia position statement: Exercise medicine in cancer management. *J Sci Med Sport.* 2019;22(11):1175-99.
102. Henriksson A., Johansson B., Radu C. et al. Is it safe to exercise during oncological treatment? A study of adverse events during endurance and resistance training – data from the Phys-Can study. *Acta Oncol.* 2021;60(1):96-105.
103. Clark E., Maguire H., Cannon P., Leung E.Y.L. The effects of physical activity, fast-mimicking diet and psychological interventions on cancer survival: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Therap Med.* 2021;57. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102654.
104. Caru M., Curnier D., Levesque A. et al. Children's physical activity behavior following a supervised physical activity program in pediatric oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(11):3037-48.
105. Champ C.E., Yancy W.S., Jr. Exercise and patients with cancer—Is it time to get heavier with the dose? *JAMA Oncol.* 2020;6(2):301.
106. Dennett A.M., Sarkies M., Shields N. et al. Multidisciplinary, exercise-based oncology rehabilitation programs improve patient outcomes but their effects on health-care service-level outcomes remain uncertain: a systematic review. *J Physiotherap.* 2020. doi: 10.1016/j.jphys.2020.12.008.
107. Kluge V., Semiglazova T., Krivorotko P. et al. Abstract PS9-62: Biopsychosocial approach in the rehabilitation of patients with early breast cancer. *Cancer Res.* 2021;81(4 Suppl):PS9-62-PS9. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PS9-62.

Поступила в редакцию 03.03.2021 г.

*A.G. Golubev¹, T.Y. Semiglazova^{1,2}, V.A. Klyuge¹,
B.S. Kasparov¹, A.M. Belyaev¹, V.N. Anisimov¹*

Three pandemics at once: noninfectious (cancer), infectious (COVID-19), and behavioral (hypokinesia)

¹N.N. Petrov National Medical Center of Oncology,
²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

The narrative review addresses the evidence that physical activity can improve the results of prevention and treatment and of the conditions that feature increased risks of their development with aging. The main attention is paid to cancer and problems arising because of physical activity limitations associated with COVID-19 pandemic. To promote physical activity, which is known to reduce the risks of COVID-19 complications and of cancer, it is important to help patients and physicians in understanding the reasons why physical activity can be beneficial, more than the pharmacological means thought to reproduce some of its effects, in cancer prevention and treatment upon all differences between the locations of tumors and the pathways of carcinogenesis. Therefore, the physiological and molecular mechanisms behind the usefulness of physical activity in oncology are discussed. Based on this discussion, data on quantitative relationships between oncological risks, physical activity, and the use of its alleged pharmacological mimetics are addressed.

Key words: narrative review, cancer, aging, COVID-19, public health, physical activity, hypokinesia, biopsychosocial rehabilitation