

Супрамаксимальное глубокое ремоделирование мышц и разрушение жировых отложений, вызванное ЭР-стрессом, с помощью аппарата высокоинтенсивной сфокусированной электромагнитной терапии Emsculpt

Robert Weiss MD¹, Brian Kinney MD²

¹Maryland Dermatology Laser Skin & Vein Institute, Hunt Valley, MD, USA

²Plastic Surgery Excellence, Beverly Hills, CA, USA

Аннотация

Emsculpt — аппарат высокоинтенсивной сфокусированной электромагнитной терапии, вызывающий неинвазивное уменьшение жировых отложений и глубокое ремоделирование мышц, вследствие чего в зоне воздействия достигаются значительные эстетические улучшения. Аппарат вызывает супрамаксимальные мышечные сокращения благодаря воздействию высокоинтенсивного сфокусированного электромагнитного поля (HIFEM). Это приводит к изменению пористости клеточной мембраны, электропороции и высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) из адипоцитов. Жировые клетки оказываются не способны переработать такое количество СЖК, высвобождающихся во время сокращений, и, таким образом, посредством химической реакции, называемой стрессом эндоплазматической сети (ЭР-стресс), индуцируется апоптоз. В то же время мышца вынуждена адаптироваться к супрамаксимальным мышечным сокращениям, что приводит к интенсивному глубокому ремоделированию вследствие мышечной гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон. Запуск данных механизмов приводит к увеличению объема мышц и улучшению тонуса в обрабатываемой области.

Ключевые слова: апоптоз; глубокая мышечная стимуляция; HIFEM; ЭР-стресс (стресс эндоплазматического ретикулума), супрамаксимальные сокращения; гипертрофия, гиперплазия.

1. Введение

1.1. Индуцирование мышечных сокращений через нервные пути

Аппарат создает супрамаксимальные мышечные сокращения посредством генерирования высокоинтенсивного сфокусированного электромагнитного поля (HIFEM). Данное поле способно выборочно взаимодействовать с периферическими двигательными нейронами.¹⁻⁴ Взаимодействие поля HIFEM с возбудимой нервной тканью создает электрические токи в нейронах. Электрические токи деполяризуют мембраны нейронов, возникает потенциал действия, распространяющийся по периферическим нервам к моторным единицам в мышцах-мишенях. Сокращения передаются через нервный импульс, позволяя активировать всю мышцу. Мышечное напряжение является достаточным для того, чтобы преодолеть статическую нагрузку, и мышца укорачивается за счет ее сокращения. Данный механизм называется концентрическим мышечным сокращением.^{5,6}

Из-за особенностей физиологии другие ткани меньше реагируют на ток, вследствие чего на них воздействия практически не происходит. Поле, создаваемое Emsculpt,

обладает способностью проникать глубоко в ткани, что вызывает полную активацию всех двигательных нервов в обрабатываемой области у пациентов с различными физиологическими особенностями.

1.2. Уникальная сфокусированная технология

Воздействие магнитного поля направлено на периферические двигательные нервы⁷ в области стимуляции, что приводит к сокращению всей группы мышц, которые иннервируются конкретным нервом или нервным сплетением. Также клетки двигательных нервов избирательно отвечают на воздействие HIFEM. Важно отметить, что HIFEM выборочно активирует крупные волокна более интенсивно, нежели мелкие, которые опосредуют боль. Это происходит из-за того, что индуцированное электрическое поле возникает только после того, как оно проходит через кожные болевые рецепторы. При воздействии на смешанные двигательные и сенсорные нервы активируются только двигательные волокна ввиду их размера, какая-либо сенсорная реакция при этом отсутствует. Кроме того, магнитное поле не производит радиальный ток, который опосредует болевые рецепторы кожи.^{7,8} Это и делает применение данной технологии абсолютно безболезненным.

1.3. Принцип супрамаксимальных сокращений

Во время произвольных мышечных действий мышечные волокна расслабляются между нервными импульсами. Это связано с тем, что центральная нервная система не способна передавать следующий импульс до тех пор, пока предыдущий все еще в действии. Механизм активации потенциала действия имеет определенный временной цикл, который включает в себя короткий рефрактерный период, когда клеточные мембраны повторно поляризуются при подготовке к другому циклу. Противоположно этому, Emsculpt генерирует импульсы с частотой, не позволяющей мышце расслабиться между стимулами (см. рис. 1). Данные импульсы происходят независимо от деятельности мозга. Этот феномен приводит к супрамаксимальным сокращениям, которых невозможно достичь посредством произвольных мышечных сокращений, это приводит к интенсивному липолизу и эффективным изменениям в мышечной структуре.

Наибольшее напряжение, которое может создаваться и удерживаться мышцей, называется максимальным произвольным сокращением (МПС). Обычно оно длится в течение доли секунды. Сокращения с напряжением выше, чем при МПС, называются супрамаксимальными. Emsculpt с технологией HIFEM способствует генерированию супрамаксимальных сокращений и удерживает их в течение нескольких секунд, что существенно затрудняет адаптацию мышц к таким условиям.

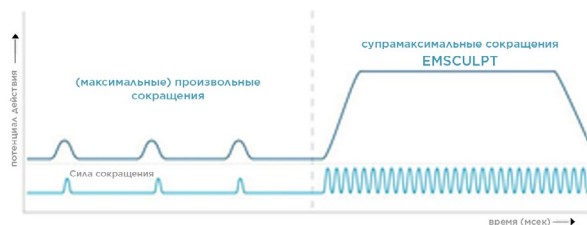


Рис. 1. Частота и интенсивность мышечных сокращений на аппарате Emsculpt в сравнении с обычными упражнениями.

2. Разрушение жировых отложений

Супрамаксимальные мышечные сокращения, вызываемые высокоинтенсивной сфокусированной электромагнитной терапией (HIFEM) при определенной частоте и амплитуде приводят к интенсивному супрамаксимальному липолизу — распаду липидов (триглицеридов) на свободные жирные кислоты (СЖК) и глицерин.^{1,9-11}

Липолитическая активность жировой ткани регулируется благодаря балансу между гормонами, которые стимулируют (главным образом адреналин) и ингибируют (в первую очередь инсулин) гормоно-чувствительную липазу, которая расщепляет триглицерид на жирные кислоты и глицерин. Благодаря активности мышц резко увеличивается высвобождение адреналина.

Липолиз сопровождается каскадом внутриклеточных реакций, вызываемых катехоламином адреналином. Она включает в себя действие циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) — вторичного мессенджера и активатора протеинкиназы, катализирующего фосфорилирование фермента гормон-чувствительной липазы.

(ГЧЛ). ГЧЛ отвечает за гидролиз накопленных триглицеридов в глицерол и свободные жирные кислоты.^{12,13}

Высвобождаемые молекулы являются основным источником энергии метаболизма в мышцах и организме в целом. Однако когда количество высвобожденных жирных кислот превышает определенный уровень, они начинают накапливаться внутри адипоцитов и в конечном итоге вызывают их дисфункцию.¹⁴⁻¹⁷ Как правило, липолиз начинается в первую очередь вокруг сокращающихся в данный момент мышц. Это связано с усилением кровотока в жировой ткани и паракринными веществами, которые высвобождаются при сокращении мышц и диффундируют к жировой ткани, активизируя кровотоки и липолиз жировой ткани.⁹

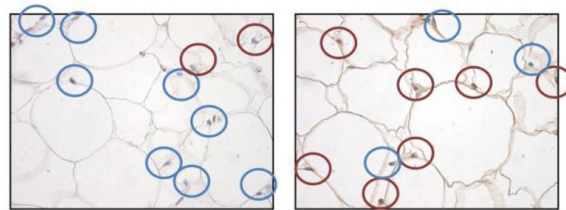


Рис. 2. Количество апоптотических клеток значительно увеличилось после процедуры Emsculpt. Апоптотический индекс увеличился на 91,7%. Иллюстрация взята из исследования Вайса и др.¹⁸

Механизм, запускающий клеточную гибель во время процедуры на аппарате с технологией HIFEM, — апоптоз, индуцированный стрессом эндоплазматического ретикулума (ЭР-стресс).¹⁴⁻¹⁷ Апоптоз жировых клеток, как следствие после процедур на аппарате Emsculpt, был доказан в ветеринарном исследовании, в котором апоптотический индекс достигал 91,7%.¹⁸ Данная реакция была вызвана увеличенным внутриклеточным содержанием СЖК. Эндоплазматический ретикулум играет важную роль в синтезе и модификации белка, кальциевом гомеостазе и образовании липидов. Что касается адипоцитов, то ЭР (эндоплазматический ретикулум) непосредственно вовлечен в процесс образования липидных капель (являются резервуаром для холестерина и триглицеридов) и липидного гомеостаза — если гомеостаз нарушен, ЭР подает сигналы клетке посредством механизма, известного как «ответ на мис-фолдинг» — реакция на несвернутые белки). Это стрессовая реакция, ускоряющая синтез белковых молекул, необходимых для фолдинга белка, при которой происходит уменьшение транскрипции и увеличивается разрушение ненужных белков. Если усилия «ответа на мис-фолдинг» оказываются безуспешными для возвращения к нормальному функционированию ЭР ввиду непрерывного высвобождения СЖК, то это приводит к индуцированному ЭР-стрессом апоптозу.^{19,20}

Для восстановления гомеостаза клетка реагирует на данное функциональное нарушение реакцией ЭР-стресса. Однако еще одной клеточной реакцией на ЭР-стресс является сам липолиз.

Благодаря применению высокоинтенсивного магнитного поля на теле, мы смогли достичь на клеточном уровне двойного липолитического эффекта, стимулируя непрерывный поток СЖК посредством липолиза, вызванного супрамаксимальными мышечными сокращениями, и липолиза, вызванного стрессом эндоплазматического ретикулума.²¹⁻²³

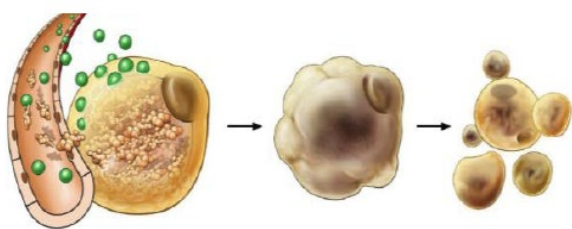


Рис. 3. Апоптоз, опосредованный внутриклеточным накоплением СЖК при применении аппарата EMSCULPT.

Харди и другие добились успехов в лечении клеток рака молочной железы клеточной линии MDA-MB-231 посредством апоптоза, вызванного накоплением свободных жирных кислот. Их результаты подтвердили, что высокий уровень неметаболизированных свободных жирных кислот, содержащихся внутриклеточно, снижает трансмембранный потенциал митохондрий и приводит к высвобождению цитохрома С, участвующего в инициации апоптоза. Они успешно доказали ускорение апоптоза, изучив активность Каспазы-3, и пришли к выводу, что СЖК могут использоваться в качестве терапевтического метода для деградациии раковых клеток.²⁴

Дегградация клеток является следствием избытка СЖК, накапливающихся в везикулах и вытесняющих цитоплазму в клетках. Гюндуз и др. во время лечения клеточной линии, пораженной вирусом гепатита С, подтвердили наличие избыточного количества СЖК в клетках с помощью методов микрофлюоресцентной микроскопии и микрофлюорометрии. Смесь свободных жирных кислот, стерилизованную посредством фильтрации, добавили к среде для культивирования клеток, и клетки были сокультивированы с различной степенью концентрации СЖК.

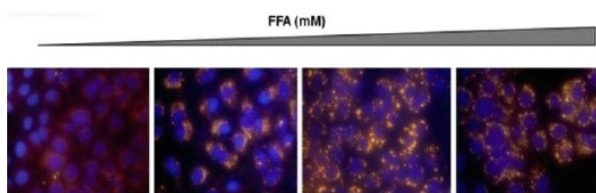


Рис. 4. Флуоресцентная микроскопия показала увеличенное содержание СЖК. Изображение взято из исследования Гундуза и др.²⁵

В другом исследовании, клетки гепатомы были выращены *in vitro* и последовательно обработаны приготовленным раствором, содержащим определенные типы свободных жирных кислот, ранее изученных как апоптотические триггеры в клеточной культуре преадипоцитов.²⁶ Апоптотический ответ на обработку свободными жирными кислотами был подтвержден путем измерения фрагментов ДНК, ассоциированных с эндоплазматическими гистонами. Результаты подтвердили, что стресс эндоплазматического ретикулума способствует запуску апоптоза, индуцированного повышенным внутриклеточным содержанием свободных жирных кислот.²⁷

Апоптоз означает запрограммированную гибель клеток²⁸, в связи с чем увеличение апоптотического

индекса связано с изменениями, которые постоянно происходят в жировой ткани.²⁹ Лучшие эстетические результаты после процедур неинвазивного уменьшения жира были отмечены между 1 и 3 месяцами после окончания курса процедур^{30,31}, когда организм полностью очищается от клеточного детрита и других конечных продуктов обмена веществ.

3. Глубокое ремоделирование мышц

Мощные мышечные сокращения оказывают сильное воздействие на глубокое ремоделирование мышцы и улучшение тонуса, вследствие супрамаксимального происхождения.

Мышечная структура меняется из-за специфических условий, к которым мышцы вынуждены адаптироваться (супрамаксимальная интенсивность и высокая частота импульсов). Данные изменения включают усиленный рост миофибрилл — гипертрофию мышечного волокна, создание новых белковых цепей и мышечных волокон — гиперплазию мышечного волокна³²⁻³⁴ (см. рисунок 5).

Аппарат работает на основе уникальной комбинации поля различной интенсивности, частоты и длины сокращения, что вызывает оптимальные изменения в мышечных тканях. Более короткие интервалы стимуляции приводят к мышечной гиперплазии и саркоплазматической гипертрофии мышц — увеличение саркоплазмы внутри мышечного волокна, что обычно наблюдается у бодибилдеров. Сопровождаются это ростом самих саркоплазм и несократительных белков. Результат — увеличение мышечной массы и улучшение мышечной формы. Более длительные интервалы стимуляции вызывают как мышечную гиперплазию, так и мышечную гипертрофию, но данная последовательность, главным образом, вызывает миофибрилярную мышечную гипертрофию, характеризующуюся созданием новых миофибрилл, актиновых и миозиновых волокон, и такое увеличение мышечных волокон приводит к существенному повышению мышечной силы.

В соответствии с предыдущим исследованием наилучшие результаты структурного изменения мышц можно наблюдать через 14 дней после завершения последних систематических мышечных сокращений, когда полностью завершится регенерация, рост и утолщение мышечной ткани.¹

Различные исследователи также отметили, что изменения в мышцах после интенсивных физических нагрузок сохранялись продолжительное время³⁵⁻⁴⁴. Их результаты различаются, главным образом, в зависимости от исследуемой группы мышц, возраста и пола рассматриваемых субъектов, однако отчетливые тенденции наблюдаются в сохранении индуцированных изменений в мышцах. Изменения в мышцах, в значительной степени или полностью, сохранялись спустя 2 месяца после выполнения последней процедуры.^{37,41} Небольшие повреждения были заметны через 3 месяца^{36,38,43}, но в большинстве случаев изменения мышц, вызванные упражнениями, сохранялись по прошествии 6 месяцев, хотя уже прослеживалась тенденция к уменьшению результата.^{35,38,39}

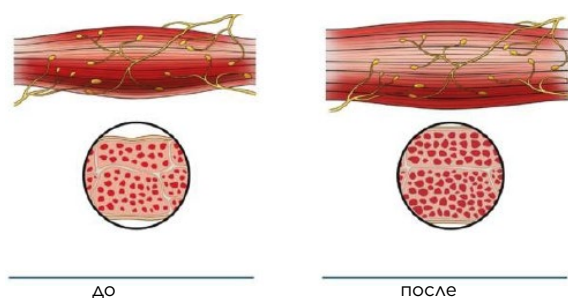


Рис. 5. Изменения мышечной структуры: гипертрофия и гиперплазия мышечных волокон.

Увеличение плотности и объема мышц приводят к общему повышению мышечного тонуса.

Форма и объем мышц являются определяющими факторами, необходимыми для создания симметричных контуров и более упругого и стройного тела.

Список литературы

- Bustamante V, María EL de S, Gorostiza A, Jiménez U, Gáldiz JB. Muscle training with repetitive magnetic stimulation of the quadriceps in severe COPD patients. *Respir Med.* 2010;104(2):237-245. doi:10.1016/j.rmed.2009.10.001
- Yang S, Jee S, Hwang SL, Sohn MK. Strengthening of Quadriceps by Neuromuscular Magnetic Stimulation in Healthy Subjects. *PM&R.* 2017;9(8):767-773. doi:10.1016/j.pmrj.2016.12.002
- Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain. *Neurosurgery.* 1987;20(1):110-116. doi:10.1097/00006123-198701000-00025
- Stolting MNL, Arnold AS, Haralampieva D, Handschin C, Sulser T, Eberli D. Magnetic stimulation supports muscle and nerve regeneration after trauma in mice. *Muscle Nerve.* 2016;53(4):598-607. doi:10.1002/mus.24780
- Wallis MC, Davies EA, Thalib L, Griffiths S. Pelvic Static Magnetic Stimulation to Control Urinary Incontinence in Older Women: A Randomized Controlled Trial. *Clin Med Res.* 2012;10(1):7-14. doi:10.3121/cmr.2011.1008
- Yokoyama T, Fujita O, Nishiguchi J, et al. Extracorporeal magnetic innervation treatment for urinary incontinence. *Int J Urol.* 2004;11(8):602-606. doi:10.1111/j.1442-2042.2004.00857.x
- Man W. Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J.* 2004;24(5):846-860. doi:10.1183/09031936.04.00029004
- Han T-R, Shin H-I, Kim I-S. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85(7):593-599. doi:10.1097/01.phm.0000223239.93539.fe
- Stallknecht B, Dela F, Helge JW. Are blood flow and lipolysis in subcutaneous adipose tissue influenced by contractions in adjacent muscles in humans? *AJP Endocrinol Metab.* 2006;292(2):E394-E399. doi:10.1152/ajpendo.00215.2006
- Alsted TJ, Ploug T, Prats C, et al. Contraction-induced lipolysis is not impaired by inhibition of hormone-sensitive lipase in skeletal muscle. *J Physiol.* 2013;591(20):5141-5155. doi:10.1113/jphysiol.2013.260794
- Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve.* 1996;19(5):549-555. doi:10.1002/(SICI)1097-4598(199605)19:5<549::AID-MUS1>3.0.CO;2-B
- Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2 Suppl):558S-63S.
- Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone.* 2015;80:115-125. doi:10.1016/j.bone.2015.02.008
- Zha BS, Zhou H. ER Stress and Lipid Metabolism in Adipocytes. *Biochem Res Int.* 2012;2012:1-9. doi:10.1155/2012/312943
- Liu Z, Gan L, Wu T, et al. Adiponectin reduces ER stress-induced apoptosis through PPAR α transcriptional regulation of ATF2 in mouse adipose. *Cell Death Dis.* 2016;7(11):e2487. doi:10.1038/cddis.2016.388
- Tripathi YB, Pandey V. Obesity and endoplasmic reticulum (ER) stresses. *Front Immunol.* 2012;3:240-240. doi:10.3389/fimmu.2012.00240
- Ghosh AK, Garg SK, Mau T, O'Brien M, Liu J, Yung R. Elevated Endoplasmic Reticulum Stress Response Contributes to Adipose Tissue Inflammation in Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(11):1320-1329. doi:10.1093/gerona/glu186
- Weiss R, Bernardy J. Induction of fat apoptosis by a non-thermal device: safety and mechanism of action of non-invasive HIFEM technology evaluated in a histological porcine model. Presented at Annual Meeting of Am Soc Lasers Surg Med. 2018.
- Cui W, Ma J, Wang X, Yang W, Zhang J, Ji Q. Free Fatty Acid Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis of β -cells by Ca²⁺/Calpain-2 Pathways.

- Ma X-L, ed. PLoS ONE. 2013;8(3):e59921-e59921. doi:10.1371/journal.pone.0059921
20. Kawasaki N, Asada R, Saito A, Kanemoto S, Imaizumi K. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue. *Sci Rep*. 2012;2(1):799-799. doi:10.1038/srep00799
 21. Bogdanovic E, Kraus N, Patsouris D, et al. Endoplasmic reticulum stress in adipose tissue augments lipolysis. *J Cell Mol Med*. 2015;19(1):82-91. doi:10.1111/jcmm.12384
 22. Deng J, Liu S, Zou L, Xu C, Geng B, Xu G. Lipolysis Response to Endoplasmic Reticulum Stress in Adipose Cells. *J Biol Chem*. 2012;287(9):6240-6249. doi:10.1074/jbc.M111.299115
 23. Wang L, Zhang B, Huang F, Liu B, Xie Y. Curcumin inhibits lipolysis via suppression of ER stress in adipose tissue and prevents hepatic insulin resistance. *J Lipid Res*. 2016;57(7):1243-1255. doi:10.1194/jlr.M067397
 24. Hardy S, El-Assaad W, Przybytkowski E, Joly E, Prentki M, Langelier Y. Saturated Fatty Acid-induced Apoptosis in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. *J Biol Chem*. 2003;278(34):31861-31870. doi:10.1074/jbc.M300190200
 25. Gunduz F, Aboulnasr FM, Chandra PK, et al. Free fatty acids induce ER stress and block antiviral activity of interferon alpha against hepatitis C virus in cell culture. *Virology*. 2012;9:143. doi:10.1186/1743-422X-9-143
 26. Guo W, Wong S, Xie W, Lei T, Luo Z. Palmitate modulates intracellular signaling, induces endoplasmic reticulum stress, and causes apoptosis in mouse 3T3-L1 and rat primary preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(2):E576-586. doi:10.1152/ajpendo.00523.2006
 27. Zhang Y, Xue R, Zhang Z, Yang X, Shi H. Palmitic and linoleic acids induce ER stress and apoptosis in hepatoma cells. *Lipids Health Dis*. 2012;11:1. doi:10.1186/1476-511X-11-1
 28. Green DR. Means to an End : Apoptosis and Other Cell Death Mechanisms. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2011. <https://www.nhbs.com/means-to-an-end-book>.
 29. Fritz K, Salavastru C. Long-term follow-up on patients treated for abdominal fat using a selective contactless radiofrequency device. *J Cosmet Dermatol*. September 2017. doi:10.1111/jocd.12429
 30. Moradi A, Palm M. Selective Non-contact Field Radiofrequency Extended Treatment Protocol: Evaluation of Safety and Efficacy. *J Drugs Dermatol JDD*. 2015;14(9):982-985.
 31. Coleman SR, Sachdeva K, Egbert BM, Preciado J, Allison J. Clinical Efficacy of Noninvasive Cryolipolysis and Its Effects on Peripheral Nerves. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33(4):482-488. doi:10.1007/s00266-008-9286-8
 32. Coletti D, Teodori L, Albertini MC, et al. Static magnetic fields enhance skeletal muscle differentiation in vitro by improving myoblast alignment. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol*. 2007;71(10):846-856. doi:10.1002/cyto.a.20447
 33. Ostrovidov S, Hosseini V, Ahadian S, et al. Skeletal muscle tissue engineering: methods to form skeletal myotubes and their applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014;20(5):403-436. doi:10.1089/ten.TEB.2013.0534
 34. Abulhasan JF, Rumble YLD, Morgan ER, Slatter WH, Grey MJ. Peripheral Electrical and Magnetic Stimulation to Augment Resistance Training. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2016;1(3):328-342. doi:10.3390/jfmk1030328
 35. Ivey FM, Tracy BL, Lemmer JT, et al. Effects of Strength Training and Detraining on Muscle Quality: Age and Gender Comparisons. *J Gerontol Biol Sci Am*. 2000;55(3):152-157.
 36. Tokmakidis SP, Kalapotharakos VI, Smilios I, Parlavantzas A. Effects of detraining on muscle strength and mass after high or moderate intensity of resistance training in older adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009;29(4):316-319. doi:10.1111/j.1475-097X.2009.00866.x
 37. Elliott KJ. Effects of resistance training and detraining on muscle strength and blood lipid profiles in postmenopausal women. *Br J Sports Med*. 2002;36(5):340-344. doi:10.1136/bjism.36.5.340
 38. Lemmer JT, Hurlbut DE, Martel GF, et al. Age and gender responses to strength training and detraining. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(8):1505-1512.
 39. Henwood TR, Taaffe DR. Detraining and retraining in older adults following long-term muscle power or muscle strength specific training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):751-758.
 40. Correa CS, Cunha G, Marques N, Oliveira-Reischak A, Pinto R. Effects of strength training, detraining and retraining in muscle strength, hypertrophy and functional tasks in older female adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(4):306-310. doi:10.1111/cpf.12230
 41. Ogasawara R, Yasuda T, Sakamaki M, Ozaki H, Abe T. Effects of periodic and continued resistance training on muscle CSA and strength in previously untrained men. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31(5):399-404. doi:10.1111/j.1475-097X.2011.01031.x
 42. Van Roie E, Walker S, Van Driessche S, et al. Training load does not affect detraining's effect on muscle volume, muscle strength and functional capacity among older adults. *Exp Gerontol*. 2017;98:30-37. doi:10.1016/j.exger.2017.07.017
 43. Theodorou AA, Panayiotou G, Volaklis KA, et al. Aerobic, resistance and combined training and detraining on body composition, muscle strength, lipid profile and inflammation in coronary artery disease patients. *Res Sports Med*. 2016;24(3):171-184. doi:10.1080/15438627.2016.1191488
 44. Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(11 Suppl):S52-69. doi:10.1097/01.PHM.0000029772.45258.43