

УДК: 612.015.3:616.8–009.2:615.322

Метаболические процессы в сердце и печени крыс при экспериментальной гипокинезии и их коррекция фитосиропом «Валеотон» А.В.Ткаченко

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина (Харьков, Украина)
anuta.tkach@gmail.com

Изучены показатели, характеризующие состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса (уровень ТБК-активных продуктов, витаминов А и Е, восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы), содержание аденозинтрифосфорной кислоты в печени и сердце крыс, гликогена в печени, а также активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в печени и креатинфосфокиназы в сердце после экспериментальной 16-суточной гипокинезии. 16-суточная гипокинезия приводит к развитию недостаточности антиоксидантной системы и снижению энергетического потенциала печени и сердца. Применение при гипокинезии фитосиропа «Валеотон» способствовало увеличению уровня в тканях печени и сердца исследуемых низкомолекулярных антиоксидантов (витаминов А и Е), увеличению уровня аденозинтрифосфорной кислоты и гликогена в печени.

Ключевые слова: экспериментальная гипокинезия, крысы, печень, сердце, прооксидантно-антиоксидантный баланс, аденозинтрифосфорная кислота, гликоген, фитосироп «Валеотон».

Метаболічні процеси в серці та печінці щурів при експериментальній гіпокінезії та їх корекція фітосиропом «Валеотон» Г.В.Ткаченко

Вивчено показники, що характеризують стан прооксидантно-антиоксидантного балансу (рівень ТБК-активних продуктів, вітамінів А і Е, відновленого глутатіону і активність супероксиддисмутаз), вміст аденозинтрифосфоруної кислоти у печінці й серці щурів, глікогену в печінці, а також активність аспаратамінотрансферази і аланінамінотрансферази у печінці та креатинфосфокінази у серці після експериментальної 16-добової гіпокінезії. 16-добова гіпокінезія приводить до розвитку недостатності антиоксидантної системи та зниження енергетичного потенціалу печінки й серця. Застосування при гіпокінезії фітосиропу «Валеотон» сприяло збільшенню рівня в тканинах печінки й серця досліджуваних низькомолекулярних антиоксидантів (вітамінів А і Е), збільшенню рівня аденозинтрифосфоруної кислоти і глікогену в печінці.

Ключові слова: експериментальна гіпокінезія, щури, печінка, серце, прооксидантно-антиоксидантний баланс, аденозинтрифосфоруна кислота, глікоген, фітосироп «Валеотон».

Metabolic processes in heart and liver of rats with experimental hypokinesia and their correction by phyto syrup "Valeoton" A.V.Tkachenko

Parameters characterizing the state of prooxidant-antioxidant balance (the level of TBA-active products, vitamins A and E, reduced glutathione and superoxide dismutase activity), content of adenosine triphosphate in liver and heart of rats, liver glycogen and activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in liver and creatine phosphokinase in heart after experimental 16-day hypokinesia were studied. 16-day hypokinesia leads to deficiency of antioxidant system and decrease of the energy potential of liver and heart. Application of phyto syrup "Valeoton" at hypokinesia contributed to increase of low molecular weight antioxidants (vitamins A and E) content in liver and heart tissues, the level of adenosine triphosphate and glycogen in liver also increased.

Key words: experimental hypokinesia, rats, liver, heart, prooxidant-antioxidant balance, adenosine triphosphate, glycogen, phyto syrup "Valeoton".

Введение

Известно, что одной из основных физиологических функций организма является активная мышечная деятельность. Согласно концепции моторно-висцеральных рефлекторных влияний (Могендович, Темкин, 2008), проприорецепции работающих мышц принадлежит особая, определяющая роль в системе рефлекторной трофики всего организма. Однако стремительное развитие техники, механизация и автоматизация производства, являясь неотъемлемой частью прогресса нашего века, приводят к быстрому и значительному уменьшению активности человека, как

в процессе трудовой деятельности, так и в быту. В связи с этим изучение влияния ограниченной двигательной активности на организм становится актуальнейшей проблемой физиологии (Шахматов, Киселев, 2004; Березовський та ін., 2005; Pavy-Le Traon et al., 2007; van Duijnhoven et al., 2008), биохимии (Камскова, 2001; Novoselova et al., 2008) и медицины (Акопян, Соцкий, 2007; Aubert et al., 2005).

Установлено, что длительная гипокинезия вызывает комплекс структурно-функциональных нарушений (van Duijnhoven et al., 2008; Schneider et al., 2009; Thijssen et al., 2010). Снижение энергообмена, перераспределение массы циркулирующей крови, уменьшение нагрузки на сердце приводят к детренированности сердечно-сосудистой системы. В морфологических экспериментах установлено, что уже через 10 суток гипокинезии выявляются изменения в ультраструктуре органелл клеток миокарда и капилляров. Наибольшим нарушениям подвергались, прежде всего, трофический аппарат клеток миокарда и тонкие структуры стенки капилляра, регулирующие его проницаемость. В печени наблюдаются застойные явления с развитием гипоксических состояний (Коваленко, Гуровский, 1980).

Детальное изучение метаболических процессов в тканях при гипокинезии позволит разработать эффективные меры профилактики повреждения внутренних органов.

Рядом авторов показано, что при гипокинезии происходит смещение прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону прооксидантов (Камскова, 2001; Барабой, 2006).

В связи с этим актуальным является вопрос поиска средств, активизирующих антиоксидантную систему и, тем самым, предотвращающих повреждение тканей. На наш взгляд, таким средством может оказаться фитосироп «Валеотон», разработанный межфакультетской научно-исследовательской валеологической лабораторией ХНУ им. В.Н.Каразина, содержащий природные антиоксиданты (Гончаренко и др., 1999). Однако его метаболические эффекты мало изучены (Гончаренко, Ткаченко, 2005). Поэтому **целью нашей работы являлось** изучение показателей метаболических процессов в миокарде и печени экспериментальных животных при 16-суточной гипокинезии и возможность их коррекции фитосиропом «Валеотон».

Материалы и методы

Гипокинезия создавалась помещением крыс в пеналы из плексигласа размером 14×6×6 см (Аршавский, 1982; Березовський та ін., 2005). Продолжительность гипокинезии – 16 дней. В контрольную группу входили 10 интактных крыс, которым на протяжении 30 дней вводили внутривенно через зонд дистиллированную воду в дозе 1,5 мл 2 раза в день. Опытные животные были разделены на 2 группы. Опытные животные 1-й группы (10 крыс) в течение 14 дней до гипокинезии и во время гипокинезии получали дистиллированную воду внутривенно через зонд в дозе 1,5 мл 2 раза в день. Опытные животные 2-й группы (10 крыс) вместо дистиллированной воды получали фитосироп «Валеотон» в том же объеме. Животные 1-й и 2-й опытных групп подвергались гипокинезии. После завершения воздействия крыс выводили из эксперимента путем декапитации под легким эфирным наркозом.

Внутренние органы (сердце, печень) извлекали, перфузировали физиологическим раствором для удаления крови, взвешивали. Охлажденную ткань измельчали на льду, гомогенизировали в стеклянных гомогенизаторах Поттера с буфером (25 мМ трис-НСI, рН 7,4) в соотношении 1:10, центрифугировали при 3000 г 10 мин (Методы ..., 1982). Полученный супернатант замораживали в эппендорфах в криогенном хранилище биоматериалов при температуре -80°C («НПО Холод», Киев).

Определение ТБК-активных продуктов в гомогенатах печени проводили, как описано в (Ohkawa et al., 1979). Спектры поглощения окрашенного продукта записывали на спектрофотометре Specord UV VIS. Расчет производили по разности экстинции для трех длин волн – 520, 535 и 580 нм. Содержание гидроперекисей липидов выражали в эквивалентных количествах малонового диальдегида (нмоль МДА/г белка), принимая коэффициент молярной экстинции равным $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Метод определения витамина А основан на его выделении из неомыляемых веществ с помощью адсорбционной хроматографии на окиси алюминия (открытая колонка) и последующем флюориметрическом определении в реакции с треххлористой сурьмой в хлороформе (Руководство ..., 1998). Содержание витамина А в печени крыс выражали в нг/г липидов. Содержание витамина Е в печени определяли флюориметрически в реакции окисления с азотной кислотой с образованием флюоресцирующих продуктов хиноидного ряда и выражали в нг/г липидов (Практикум ..., 1989; Руководство ..., 1998). Содержание глутатиона восстановленного в печени и сердце определяли «аллоксановым» методом и выражали в ммоль/г белка (Методы ..., 1982).

Активность супероксиддисмутазы (СОД, КФ 1.15.1.1) в печени и сердце определяли по В.И.Чумакову и выражали в условных ед./г белка (Чумаков, Осинская, 1977). Измерения проводили с помощью биохимического анализатора полуавтоматического Stat Fax (США).

Содержание АТФ в печени и сердце определяли по Н.Д.Ещенко (Методы ..., 1982). Принцип метода заключается в том, что содержащийся в пробе АТФ в присутствии гексокиназы фосфорилирует глюкозу. Образующийся при этом глюкозо-6-фосфат, в свою очередь, служит субстратом для глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной реакции. Количество прореагировавшего АТФ эквивалентно количеству никотинамидаденин-динуклеотидфосфат восстановленного (НАДФН), образовавшегося в глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной реакции. Количество АТФ выражали в мкМ на 1 г ткани. Содержание гликогена в ткани печени определяли методом, описанным В.А.Вилковой (Методы ..., 1982).

Активность аспаратаминотрансферазы (АСТ, КФ 2.6.1.1) и аланинаминотрансферазы (АЛТ, КФ 2.6.1.2) в печени определяли унифицированным методом Райтмана-Френкеля (Методы ..., 1982) и выражали в мМ пирувата на 1 г ткани в час. Активность креатинфосфокиназы (КФК, КФ 2.7.3.2) определяли унифицированным методом с использованием креатина как субстрата с помощью набора реактивов для определения активности КФК фирмы «Ольвекс» (Россия) и выражали в мкмоль/мг белка. Определение белка в гомогенатах осуществляли по методу Лоури с реактивом Фолина.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программ Excel и SPSS 13.0 for Windows. При анализе определяли средние показатели, их средние ошибки. Для оценки достоверности различий исследуемых показателей в контроле и опыте использовался параметрический Т-тест Стьюдента, если данные распределены нормально, и непараметрический критерий "U" Манна-Уитни при несоответствии данных нормальному распределению. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверными считали отличия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что 16-дневная гипокинезия приводит к достоверному уменьшению массы экспериментальных животных (табл. 1), уменьшается также масса сердца. Однако массовый коэффициент сердца (в % к весу крысы) выше у животных, подвергавшихся гипокинезии.

Снижение веса при гипокинезии связано с отставанием в развитии мышечной массы. Масса сердца снижается в меньшей степени, так как сердце работает в постоянном режиме, определяя сохранение функциональных возможностей системы гемодинамики в экстремальных условиях. Масса надпочечников у животных 1-й и 2-й групп снижается, однако массовый коэффициент надпочечников (в % к весу крысы) у животных обеих опытных групп увеличивается по сравнению с контролем ($p > 0,05$).

Таблица 1.

Массовые показатели крыс при 16-суточной гипокинезии ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=10)	1-я опытная группа (n=10)	2-я опытная группа (n=10)
Масса крысы до гипокинезии, г	153,00 ± 4,64	145,50 ± 5,80	163,50 ± 3,42
Масса крысы после гипокинезии, г	205,00 ± 8,22	139,50 ± 9,23 ¹	158,00 ± 2,69 ^{2,3}
Масса сердца, г	0,813 ± 0,038	0,685 ± 0,35	0,810 ± 0,33 ²
Масса надпочечников, г	0,029 ± 0,0019	0,025 ± 0,0011	0,028 ± 0,003
Массовый коэффициент сердца, г/г·10 ⁻²	0,41 ± 0,03	0,51 ± 0,04 ¹	0,51 ± 0,01 ³
Массовый коэффициент надпочечников, г/г·10 ⁻²	0,014 ± 0,001	0,018 ± 0,002	0,019 ± 0,002

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$)¹ – между контролем и 1-й опытной группой, ² – между 1-й и 2-й опытными группами, ³ – между контролем и 2-й опытной группой.

При анализе некоторых показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса в печени и сердце животных после 16-суточной гипокинезии установили, что содержание ТБК-активных

продуктов в гомогенатах печени крыс достоверно снижено в 1-й опытной группе в 1,6 раза, а во второй опытной группе – в 2,1 раза (см. табл. 2). Несмотря на кажущуюся парадоксальность данной ситуации, снижение количества ТБК-активных продуктов в печени подопытных животных может быть вызвано несколькими причинами. Во-первых, увеличением уровня конечных продуктов более поздней стадии развития ПОЛ, во-вторых, истощением пула субстратов ПОЛ – ненасыщенных жирных кислот. Данное явление в печени на 10-й и 14-й день гипокинезии наблюдали и другие авторы (Скакун, 1985; Камскова, 2001).

Таблица 2.

Показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса в органах крыс при 16-суточной гипокинезии и их коррекция фитосиропом «Валеотон» ($M \pm m$)

Орган	Показатель	Контроль (n=10)	1-я опытная группа (n=10)	2-я опытная группа (n=10)
Печень	ТБК-активные продукты, нмоль МДА/г белка	2,25 ± 0,58	1,40 ± 0,44 ¹	1,08 ± 0,23 ³
	Витамин А, нг/г липидов	66,98 ± 1,0	57,20 ± 1,0 ¹	63,34 ± 0,9 ^{2,3}
	Витамин Е, нг/г липидов	177,1 ± 2,6	129,99 ± 3,2 ¹	165,2 ± 4,3 ²
	Глутатион восст., ммоль/г белка	88,00 ± 2,1	53,87 ± 2,2 ¹	64,95 ± 1,7 ^{2,3}
	СОД, ед./мг белка	100,12 ± 1,5	121,57 ± 2,9 ¹	88,69 ± 1,6 ^{2,3}
Сердце	Глутатион восст., ммоль/г белка	43,08 ± 1,4	31,94 ± 1,1 ¹	33,55 ± 1,3 ³
	СОД, ед./мг белка	59,71 ± 2,1	88,63 ± 1,4 ¹	78,81 ± 1,5 ^{2,3}

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$)¹ – между контролем и 1-й опытной группой, ² – между 1-й и 2-й опытными группами, ³ – между контролем и 2-й опытной группой.

Содержание витамина А в печени при гипокинезии у животных 1-й опытной группы оказалось достоверно снижено на 15%. При приеме фитосиропа «Валеотон» содержание витамина А у крыс 2-й опытной группы имело тенденцию к восстановлению до 95% от контроля. Содержание витамина Е в печени крыс обеих опытных групп имеет аналогичную тенденцию: у крыс 1-й опытной группы уровень витамина Е достоверно снижался в 1,4 раза, а во 2-й опытной группе только в 1,1 раза, причем различие с контролем недостоверно.

Необходимо отметить также, что о выраженном напряжении прооксидантно-антиоксидантного баланса свидетельствует снижение содержания в печени (на 39%) и сердце (на 26%) восстановленного глутатиона – наиболее важного и эффективного из тиоловых антиоксидантов. Прием «Валеотона» способствовал повышению содержания восстановленного глутатиона в печени крыс 2-й опытной группы на 13%, что достоверно выше, чем у гипокинетических крыс, не принимавших сироп, однако контрольные значения не достигались. На содержание восстановленного глутатиона в сердце прием «Валеотона» не оказал существенного влияния.

Для характеристики ферментативного звена антиоксидантной защиты печени и сердца изучали активность одного из основных (наряду с каталазой и глутатионпероксидазой) ферментов антиоксидантной защиты – СОД. На 16-е сутки гипокинезии в печени и сердце наблюдали повышение активности СОД на 21% и 48% соответственно по сравнению с контролем. Известно, что СОД является индуцибельным ферментом, поэтому повышение ее активности может быть связано со снижением уровня витаминов антиоксидантного ряда, наблюдаемого нами. При приеме «Валеотона» у крыс 2-й опытной группы наблюдали снижение активности СОД в печени ниже контрольных значений на 11% и повышение активности СОД в сердце выше контрольных значений на 32%. Такое снижение активности СОД у крыс 2-й опытной группы по сравнению с 1-й может быть связано с восстановлением прооксидантно-антиоксидантного равновесия и отсутствием необходимости в повышении активности СОД.

У гипокинетических крыс 1-й опытной группы наблюдали достоверное снижение активности КФК в сердце (табл. 3). При приеме «Валеотона» наблюдалось дальнейшее снижение активности данного фермента в сердце.

Таблица 3.
Активность некоторых ферментов в сердце и печени крыс при 16-суточной гипокинезии и ее коррекция фитосиропом «Валеотон» (M±m)

Показатель	Контроль (n=10)	1-я опытная группа (n=10)	2-я опытная группа (n=10)
КФК в сердце, мкмоль/мг белка	12,89 ± 0,9	8,60 ± 0,4 ¹	6,82 ± 0,2 ^{2,3}
АСТ в печени, ммоль пирувата/г в час	4,28 ± 0,1	6,17 ± 0,2 ¹	6,23 ± 0,2 ³
АЛТ в печени, ммоль пирувата/г в час	4,82 ± 0,09	6,39 ± 0,1 ¹	6,65 ± 0,2 ³

Примечание: достоверность различий (p<0,05)¹ – между контролем и 1-й опытной группой, ² – между 1-й и 2-й опытными группами, ³ – между контролем и 2-й опытной группой.

В печени наблюдали достоверное повышение активности: АСТ – в 1,4 раза, АЛТ – в 1,3 раза, что свидетельствует об активации реакций трансаминирования, которые участвуют в катаболических и анаболических процессах с участием аминокислот. Единого мнения по поводу того, какие реакции преобладают в печени при гипокинезии: катаболизма или анаболизма белков, нет. Возможно, в печени активирован процесс катаболизма аминокислот с целью их использования для образования углеводов. Есть основания полагать, что печень при гипокинезии, когда резко снижен обмен в мышцах, играет весьма существенную роль в поддержании энергетических и пластических резервов в организме. Известно, что вклад печени в теплопродукцию при основном обмене составляет в норме 50%. Кроме того, в печени активно протекают процессы биосинтеза соединений, необходимых для обеспечения не только клеток печени, но и других систем организма (Коваленко, Гуровский, 1980). Прием при гипокинезии «Валеотона» не оказал влияния на активность аминотрансфераз в печени, она осталась на том же уровне.

Снижение энергетического потенциала клеток печени и сердца при 16-суточной гипокинезии отражено в табл. 4.

Таблица 4.
Содержание энергетических субстратов в органах крыс при 16-суточной гипокинезии и его коррекция фитосиропом «Валеотон» (M±m)

Орган	Показатель	Контроль (n=10)	1-я опытная группа (n=10)	2-я опытная группа (n=10)
Печень	АТФ, мкмоль/г ткани	2,84 ± 0,2	1,65 ± 0,1 ¹	2,45 ± 0,1 ²
	Гликоген, мг/г ткани	309,9 ± 10,5	187,82 ± 2,5 ¹	313,6 ± 7,2 ²
Сердце	АТФ, мкмоль/г ткани	2,82 ± 0,2	1,21 ± 0,1 ¹	1,78 ± 0,1 ^{2,3}

Примечание: достоверность различий (p<0,05)¹ – между контролем и 1-й опытной группой, ² – между 1-й и 2-й опытными группами, ³ – между контролем и 2-й опытной группой.

Уровень АТФ снизился в печени в 1,7 раза, в сердце в 2,3 раза. Уровень гликогена в печени снизился в 1,6 раза. Прием «Валеотона» в течение 2-х недель до гипокинезии и во время гипокинезии значительно улучшил энергетическое состояние тканей печени и сердца. Это выразилось в повышении уровня АТФ в печени крыс 2-й подопытной группы по сравнению с 1-й на 48%, что достоверно не отличалось от контрольных значений, в сердце – на 47% (различия с контролем достоверны). Уровень гликогена в печени у крыс 2-й опытной группы оказался на уровне контрольных животных.

Известно, что причиной снижения энергопотенциала тканей при гипокинезии является снижение потребности в ресинтезе АТФ из-за низких энергозатрат и, следовательно, низкого содержания АДФ. Энергия биологического окисления, не потраченная на фосфорилирование, рассеивается в виде тепла (Коваленко, Гуровский, 1980). По выражению И.А.Аршавского, «гиподинамичные» организмы, невзирая на развитие в условиях так называемого покоя, буквально «горят». Термодинамическая флуктуация веществ, входящих в состав клеток, интенсифицирует диссипацию энергии за счет увеличения деструктивных процессов, выражающихся, в частности, в резком уменьшении мышечной

массы» (Аршавский, 1982; с. 218). Происходит рассогласование биологического окисления и фосфорилирования. Процесс разобщения может быть также опосредован выходом Ca^{2+} из костей и депонированием его в митохондриях. Если в них идет накопление Ca^{2+} и фосфора, то это тормозит процесс фосфорилирования АДФ и синтеза АТФ (Zorbas et al., 2000).

Еще одной причиной, нарушающей процессы тканевого дыхания, является тканевая гипоксия. В частности, в морфологических экспериментах установлено, что уже через 10 суток гипокинезии около половины капилляров закрываются (Lee et al., 2010). Нами установлено также, что в печени крыс уже при 16-суточной гипокинезии происходит массивное расширение центральных вен, что отражает застойные явления в печени. В гепатоцитах обнаружены признаки вакуольной и зернистой дистрофии особенно вокруг центральных вен в печеночных дольках, что отражает процессы, характерные для состояния гипоксии ткани. Уменьшение количества гликогена в печени при 16-суточной гипокинезии, отраженное в табл. 4, также подтверждается гистологическим исследованием печени, проведенным нами (Ткаченко, Губина-Вакулик, 2006). Данный факт может быть обусловлен двумя причинами. Во-первых, при разобщении тканевого дыхания, для поддержания необходимого уровня энергетики необходимо включение анаэробных механизмов синтеза энергии. Во-вторых, при стрессовой реакции происходит стимуляция (через адренергические механизмы) распада гликогена.

Таким образом, полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при 16-суточной гипокинезии развиваются энергодефицитные состояния в тканях печени и миокарда (снижение уровня АТФ, гликогена), а также напряженное состояние антиоксидантной системы (снижение уровня витаминов А и Е, восстановленного глутатиона, рост активности СОД), что может стать причиной значительного нарушения функций этих органов.

Применение фитосиропа «Валеотон» при 16-суточной гипокинезии приводит к повышению содержания в тканях витаминов А и Е, а также энергетических субстратов (АТФ, гликоген), что способствует нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса и предотвращает развитие энергодефицитных состояний в тканях печени и миокарда. Механизм действия фитосиропа «Валеотон» может быть связан с содержащимися в его составе витаминами антиоксидантного ряда и янтарной кислотой. Известно, что янтарная кислота, являясь важным метаболитом цикла Кребса и обладая антиоксидантными свойствами, способствует повышению продукции АТФ в условиях стресса и гипоксии (Маевский и др., 2001; Веселова, 2011).

Необходимо отметить, что, несмотря на рост научных публикаций по вопросам патогенетических механизмов гипокинетического синдрома, нет четкого и однозначного представления о состоянии всех звеньев прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза в крови и органах на разных сроках гипокинезии. Это не позволяет в полной мере разработать эффективные меры профилактики метаболических нарушений, возникающих при гипокинезии, что свидетельствует о необходимости продолжения работ в этом направлении.

Список литературы

- Акопян В.П., Соцкий О.П. Сдвиги в содержании свободных аминокислот в печеночной и сердечной тканях в условиях ограничения двигательной активности // Биомедицинская химия. – 2007. – Т.53, №3. – С. 307–312. /Akopyan V.P., Sotskiy O.P. Sdvigi v sodержanii svobodnykh aminokislot v pechenochnoy i serdechnoy tkanyakh v usloviyakh ogranicheniya dvigatel'noy aktivnosti // Biomeditsinskaya khimiya. – 2007. – Т.53, №3. – С. 307–312./
- Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития (основы негэнтропийного онтогенеза). – М.: Наука, 1982. – 270с. /Arshavskiy I.A. Fiziologicheskiye mekhanizmy i zakonomernosti individual'nogo razvitiya (osnovy negentropiynogo ontogeneza). – M.: Nauka, 1982. – 270s./
- Барабой В.А. Биоантиоксиданты. – К.: Книга плюс, 2006. – 462с. /Baraboy V.A. Bioantioksidanty. – K.: Kniga plus, 2006. – 462s./
- Березовський В.Я., Лахін П.В., Літовка Г.Г. та ін. Моделювання гіпокінезії у щурів і попередження її негативних наслідків // Фізіологічний журнал. – 2005. – Т.51, №1. – С. 95–98. /Berezovs'kiy V.Ya., Lakhin P.V., Litovka G.G. ta in. Modelyuvannya gipokinezii u shchuriv i poperedzhennya ii negatyvnykh naslidkiv // Fiziologichnyy zhurnal. – 2005. – Т.51, №1. – С. 95–98./
- Веселова О.М. Энергетический обмен и клеточное дыхание у крыс при моделировании микрогравитационных эффектов и его коррекция сукцинатсодержащими препаратами. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук (14.03.08 – авиационная, космическая и морская медицина). – Москва, 2011. – 22с. /Veselova O.M. Energeticheskiy obmen i kletochnoye dykhaniye u krysv pri modelirovanii mikrogravitatsionnykh effektov i yego korrektsiya suksinatsoedzhashchimi preparatami. Avtoref. diss. ... kand. biol. nauk (14.03.08 – aviatsionnaya, kosmicheskaya i morskaya meditsina). – Moskva, 2011. – 22s./
- Гончаренко М.С., Лемешко К.П., Гончаренко О.В. и др. Изучение содержания витаминов, определяющих антиоксидантные свойства фиточаев и сиропа «Валеотон» // Материалы междунар.

- научно-практ. конф. «Свободнорадикальные процессы: экологические, фармакологический и клинические аспекты». – СПб., 1999. – С. 86–87. /Goncharenko M.S., Lemeshko K.P., Goncharenko O.V. i dr. Izuchenie soderzhaniya vitaminov, opredelyayushchikh antioksidantnyye svoystva fitochayev i siropa «Valeoton» // Materialy mezhdunar. nauchno-prakt. konf. «Svobodnoradikal'nyye protsessy: ekologicheskiye, farmakologicheskyy i klinicheskyye aspekty». – SPb., 1999. – S. 86–87./
- Гончаренко М.С., Ткаченко А.В. Изменение антиоксидантного статуса и уровня ПОЛ в крови крыс при гипокинезии и его коррекция с помощью фитосиропа «Валеотон» // Бюллетень экспериментальной биологии и клинической медицины. – 2005. – №3. – С. 127–131. /Goncharenko M.S., Tkachenko A.V. Izmeneniye antioksidantnogo statusa i urovnya POL v krovi krys pri gipokinezii i yego korrektsiya s pomoshch'yu fitosiropa «Valeoton» // Byulleten' eksperimental'noy biologii i klinicheskoy meditsiny. – 2005. – №3. – S. 127–131./
- Камскова Ю.Г. Изменение антиоксидантного статуса и уровня ПОЛ в крови и печени в динамике 30-суточной гипокинезии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – Т.132, №10. – С. 387–389. /Kamskova Yu.G. Izmeneniye antioksidantnogo statusa i urovnya POL v krovi i pecheni v dinamike 30-sutochnoy gipokinezii // Byul. eksperim. biologii i meditsiny. – 2001. – T.132, №10. – S. 387–389./
- Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. – М.: Медицина, 1980. – 320с. /Kovalenko Ye.A., Gurovskiy N.N. Gipokineziya. – M.: Meditsina, 1980. – 320s./
- Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В. и др. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий. – Пушкино, 2001. – 155с. /Mayevskiy Ye.I., Rozenfel'd A.S., Grishina Ye.V. i dr. Korrektsiya metabolicheskogo atsidoza putem podderzhaniya funktsiy mitokhondriy. – Pushchino, 2001. – 155s./
- Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): Учеб. пособие / Под ред. М.И.Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272с. /Metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyy i energeticheskyy obmen): Ucheb. posobiye / Pod red. M.I.Prokhorovoy. – L.: Izd-vo Leningr. un-ta, 1982. – 272s./
- Могендович М.Р., Темкин И.Б. Моторно-висцеральные рефлексы в лечебной физкультуре и трудотерапии // ЛФК и массаж. Спортивная медицина. – 2008. – №9. – С. 46–54. /Mogendovich M.R., Temkin I.B. Motorno-vistseral'nyye refleksy v lechebnoy fizkul'ture i trudoterapii // LFK i massazh. Sportivnaya meditsina. – 2008. – №9. – S. 46–54./
- Практикум по биохимии: Учеб. пособие / Под ред. С.Е.Северина, Г.А.Соловьевой. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – 509с. /Praktikum po biokhimii: Ucheb. posobiye / Pod red. S.Ye.Severina, G.A.Solov'yevoy. – M.: Izd-vo MGU, 1989. – 509s./
- Руководство по методам анализа качества и безопасности пищевых продуктов / Под ред. И.М.Скурихина, В.А.Тутельяна. – М.: Мед-Брандекс, 1998. – С. 128–130. /Rukovodstvo po metodam analiza kachestva i bezopasnosti pischevykh produktov / Pod red. I.M.Skurikhina, V.A.Tutel'yana. – M.: Med-Brandeks, 1998. – S. 128–130./
- Скакун Л.С. Использование антиоксидантов для предупреждения и устранения отрицательных последствий гипокинезии // Врач. дело. – 1985. – №6. – С. 79–81. /Skakun L.S. Ispol'zovaniye antioksidantov dlya preduprezhdeniya i ustraneniya otritsatel'nykh posledstviy gipokinezii // Vrach. delo. – 1985. – №6. – S. 79–81./
- Ткаченко А.В., Губина-Вакулик Г.И. Морфофункциональные изменения в печени крыс при экспериментальной гипокинезии // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т.10, №2. – С. 111–114. /Tkachenko A.V., Gubina-Vakulik G.I. Morfofunktsional'nyye izmeneniya v pecheni krys pri eksperimental'noy gipokinezii // Bukovyns'kyy medychnyy visnyk. – 2006. – T.10, №2. – S. 111–114./
- Чумаков В.И., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности Zn,Cu-зависимой СОД в биологическом материале // Вопросы мед. химии. – 1977. – №5. – С. 712–718. /Chumakov V.I., Osinskaya L.F. Kolichestvennyy metod opredeleniya aktivnosti Zn,Cu-zavisimoy SOD v biologicheskom materiale // Voprosy med. khimii. – 1977. – №5. – S. 712–718./
- Шахматов И.И., Киселев В.И. Нарастание дизадаптивных сдвигов со стороны системы гемостаза по мере увеличения продолжительности гипокинезии // Фундаментальные исследования. – 2004. – №2. – С. 106–107. /Shakhmatov I.I., Kiselev V.I. Narastaniye dizadaptivnykh sdvigov so storony sistemy gemostaza po mere uvelicheniya prodolzhitel'nosti gipokinezii // Fundamental'nyye issledovaniya. – 2004. – №2. – S. 106–107./
- Aubert A., Beckers F., Verheyden B. Cardiovascular function and basics of physiology in microgravity // Acta Cardiologica. – 2005. – Vol.60, issue 2. – С. 129–151.
- van Duijnhoven N.T.L., Bleeker M.W.P., Groot P.C.E. et al. The effect of bed rest and an exercise countermeasure on leg venous function // European Journal of Applied Physiology. – 2008. – Vol.104, №6. – P. 991–998.
- Lee S.M.C., Moore A.D., Everett M.E. et al. Aerobic exercise deconditioning and countermeasures during bed rest // Aviation, Space and Environmental Medicine. – 2010. – Vol.81, №1. – P. 52–63.
- Novoselova A.M., Kulchitsky V.A., Custaud M.A. et al. Metabolism in rats during antiorthostatic hypokinesia // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2008. – Vol.146, №1. – P. 38–40.
- Ohkawa H., Ohaahi N., Jadi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // Anal. Biochem. – 1979. – Vol.95, №2. – P. 351–358.

Pavy-Le Traon A., Heer M., Narici M. et al. From space to earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006) // *European Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol.101, №2. – P. 143–194.

Schneider S.M., Lee S.M.C., Maclas B.R. et al. Wise-2005: exercise and nutrition countermeasures for upright $\dot{V}O_2$ pk during bed rest // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 2009. – Vol.41, issue12. – P. 2165–2176.

Thijssen D.H.J., Cable N.T., Green D.J. et al. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans // *European Journal of Applied Physiology*. – 2010. – Vol.108, №5. – P. 845–875.

Zorbas Y.G., Kakurin V.J., Afonin V.B. et al. Calcium measurements in primates during and after hypokinesia in establishing calcium deficiency during prolonged hypokinesia // *Biological Trace Element Research*. – 2000. – Vol.76. – P. 113–131.

Представлено: Т.В.Горбач / Presented by: T.V.Gorbach

Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky

Подано до редакції / Received: 08.11.2011