

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Сибирский федеральный научно-клинический центр
Федерального медико-биологического агентства»

На правах рукописи



Гостюхина Алена Анатольевна

ОСОБЕННОСТИ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ КРЫС
ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ
В УСЛОВИЯХ СВЕТОВЫХ ДЕСИНХРОНОЗОВ

03.03.01 – Физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель
доктор биологических наук, профессор
Замощина Татьяна Алексеевна

Томск – 2017

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Принципы системного подхода к проблеме адаптации к физическим нагрузкам и десинхронозам. Обзор литературы.....	12
1.1 Общие принципы процессов адаптации	12
1.2 Общие представления о механизмах адаптации к физическим нагрузкам.....	27
1.3 Общие представления о десинхронозе и его влиянии на организм человека и животных	40
Глава 2. Материал и методы исследования.....	51
2.1 Характеристика объектов и условий экспериментов	51
2.2 Методы исследования	56
2.2.1 Исследование поведенческой активности крыс в тесте.....	56
«открытое поле»	56
2.2.2 Определение концентрации лактата в сыворотке крови	58
2.2.3 Определение содержания кортикостерона в сыворотке крови	59
2.2.4 Определение содержания серотонина в сыворотке крови.....	60
2.2.5 Гистологический анализ внутренних органов	61
2.2.6 Статистическая обработка результатов.....	62
Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение	65
3.1 Влияние световой и темновой деприваций на работоспособность крыс.....	65
3.2 Изменение содержания лактата в сыворотке крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки	73
3.3.Изменение содержания кортикостерона в сыворотке крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки.....	80

3.4 Анализ содержания серотонина в сыворотке крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки	96
3.5 Характеристика поведенческой активности крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физической нагрузки	107
Заключение	114
Список сокращений	122
Список литературы	123

Введение

Актуальность исследования. Профессиональная деятельность современного человека нередко протекает в сложных экологических условиях окружающей среды и требует постоянных и быстрых перемещений в различные часовые пояса (вахтовый труд, тренировочно-соревновательный процесс спортсменов и др.). Вследствие трансмеридианных перемещений развивается десинхронизация заложенных эволюцией циркадианных биоритмов физиологических функций (Степанова С.И. и др., 2000). Десинхроноз – это процесс, возникающий в организме в связи со значительным рассогласованием между физиологическими ритмами организма (Матюхин В.А., 1984; Ежов С.Н., 2003). Проявления десинхроноза многообразны и зачастую разнонаправлены. Одной из первых реакций на десинхроноз является повышение энергозатрат и снижение работоспособности (Сонькин В.Д., 2007; Исаев А.П., 2010; Агошков А.И. и др., 2015; Солодков А.С., Сологуб Е.Б., 2017). Одновременно развиваются специфические и неспецифические адаптивные реакции, определяемые экологическими и социальными особенностями среды. Для нормализации жизнедеятельности в новых условиях необходимо достаточно долгое время (дни) для перестройки пространственно-временных взаимодействий функций организма, выработки специальных программ и механизмов регулирования, имеющих свои особенности при разных видах перемещений (Ежов С.Н., 2007; Кривошеков С.Г., 2007).

Физическая нагрузка является другим фактором, снижающим работоспособность. Обеспечение мышечной деятельности и поддержание или восстановление гомеостаза организма являются главными задачами в процессе адаптации к нагрузкам. Эти задачи решаются путем мобилизации функциональной системы, ответственной за выполнение мышечной работы, а

также реализации неспецифической стресс-реакции организма. При этом указанные процессы возникают в ответ на нагрузку в любом живом организме. Однако их течение отличается в нетренированном организме (т.е. на этапе срочной адаптации к нагрузке) от такового в тренированном (т.е. на этапе долговременной адаптации) (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988).

Известно, что десинхронизация биоритмов и физическая нагрузка до состояния утомления являются мощными стрессирующими факторами для организма и могут приводить к истощению его адаптивных резервов (Матюхин В.А. и др., 1984; Меерсон Ф.З., 1988; Исаев А.П. и др., 1993; 2003; 2012; Ежов С.Н., 2003; 2004; 2007; Кривошеков С.Г., 2004; 2007; Румянцева Э.Р., 2004; 2005).

Для профилактики истощающего действия таких нагрузок требуется разработка программ щадящей реабилитации, например, для спортсменов в период соревнований и восстановления организма от тренировочных и соревновательных нагрузок. Для реализации комплекса реабилитационных мероприятий необходимо экспериментальное обоснование их эффективности на адекватных моделях.

Существуют несколько подходов к экспериментальному моделированию физического переутомления, где объектом являются мелкие млекопитающие. Например, определение скорости физической выносливости по продолжительности бега лабораторных мышей в 10-дорожечном тротуаре (Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище, 1999). Известна методика силовой оценки выносливости, где определяют время виса мышей на шесте от начала удержания до момента падения (Арбузов С.Я. и др., 1996). Однако наиболее известной моделью переутомления является тест «принудительного плавания», который предназначен именно для интегральной оценки механизмов резистентной стратегии адаптации (Волчегорский И.А. и др., 2000).

Чаще всего используемыми способами моделирования десинхронозов является содержание экспериментальных животных от 10 суток до 6 месяцев на инверсированном световом режиме, либо на круглосуточном освещении или в темноте (Замощина Т.А., 2000; Котельникова С.В. и др., 2012; 2014; Лабунец И.Ф., Бондаренка Л.А., 2013). Известно, что световая или темновая депривации на протяжении 10 суток (Замощина Т.А., 2000) и более (Котельникова С.В. и др., 2012; 2014) сопровождаются мощным внутренним десинхронозом многих физиологических функций.

Степень разработанности темы. За последние десять лет достаточно хорошо изучены особенности адаптации животных к нагрузкам в выше рассмотренных моделях. Недостатком этих моделей является то, что они не в полной мере отражают проблемы спортивной физиологии, связанные с нарушением адаптивных резервов организма вследствие трансмеридианных перелетов и с последующими интенсивными тренировками. Исследование И.Н. Солопова (2013) свидетельствует об истощающем воздействии сочетанных стрессирующих факторов на адаптивные резервы организма, особенно при длительной совместной их экспозиции. Нередко такое истощение сопровождается хронической усталостью. Однако также хорошо известно адаптивное значение тренировочного процесса в разных видах деятельности (Исаев А.П. и др., 2003; 2010; 2012; Платонов В.Н., 2005).

Существует понятие перекрестной адаптации, выдвинутое Ф.З. Меерсоном (1988). В этом плане представляется весьма значимым изучение этих двух аспектов адаптации при сочетанном воздействии на организм светового десинхроноза и физического переутомления. Актуальность таких исследований продиктована еще и необходимостью создания щадящих реабилитационных программ не только в спортивной медицине, медицине катастроф и экстремальных состояний, но и в обычной профессиональной деятельности человека в сложных экологических условиях.

Цель исследования: установить особенности адаптивных реакций крыс к физической нагрузке в условиях световых десинхронозов.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи:**

1. Проанализировать динамику работоспособности крыс в условиях световых десинхронозов.
2. Определить содержание молочной кислоты в сыворотке крови крыс после физической нагрузки в условиях световых десинхронозов.
3. Оценить содержание кортикостерона и серотонина в сыворотке крови крыс после физической нагрузки в условиях световых десинхронозов.
4. Исследовать поведенческую активность крыс в тесте «открытое поле» после физической нагрузки в условиях световых десинхронозов.
5. Провести гистологический анализ стрессчувствительных органов лабораторных крыс после физической нагрузки в условиях световых десинхронозов.

Научная новизна исследования. В представленной работе впервые проведено оригинальное комплексное исследование в стрессчувствительный сезон адаптивных реакций животных в условиях двух последовательных стрессорных воздействий: световых десинхронозов и плавательного теста с нагрузкой до полного утомления.

Впервые установлены особенности динамики работоспособности крыс в плавательном тесте с нагрузкой до полного утомления после световой или темновой деприваций.

Впервые проведена оценка психоэмоционального состояния крыс после моделирования световых десинхронозов и физической нагрузки в виде плавательного теста.

Абсолютную новизну представляет исследование уровней лактата, кортикостерона и серотонина в сыворотке крови крыс в исследуемых условиях.

Впервые изучена гистологическая структура стрессчувствительных органов лабораторных крыс после световых десинхронозов и последующей физической нагрузки.

Впервые выявлены сезонные особенности содержания кортикостерона и серотонина в сыворотке крови крыс после изучаемых воздействий.

Новизна данного исследования подтверждена патентом на изобретение Российской Федерации «Способ моделирования физического переутомления у крыс в условиях десинхроноза» № 2617206 от 21.04.2017 г.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты расширяют теоретические представления об адаптивных реакциях организма на сочетанные воздействия, такие как десинхроноз и физическая нагрузка, и в дальнейшем могут явиться основой для разработки физиотерапевтических, фармакологических и др. подходов повышения адаптивных возможностей организма человека в сложных экологических условиях. Кроме того, полученные данные могут стать основой для разработки реабилитационных программ в экспериментальной, спортивной медицине, медицине катастроф.

В результате исследований была модифицирована модель физического переутомления с сочетанием двух последовательных воздействий: световых десинхронозов и плавательного теста с нагрузкой до полного утомления, которая может быть использована в экспериментальной спортивной медицине и физиологии для поиска средств или способов профилактики и коррекции физического переутомления.

Методология и методы исследования. Методология настоящего исследования основана на теории «общего адаптационного синдрома» Г. Селье (1960) и на концепции адаптации к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам Ф.З. Меерсона и М.Г. Пшенниковой (1988).

Согласно поставленным задачам, выбраны широко используемые и апробированные методы исследований работоспособности крыс в

собственной модификации (патент на № 2617206 от 21.04.2017 г.), поведения животных в «открытом поле» (Буреш Я., 1991). Для оценки уровня гликолитических процессов при данных нагрузках колориметрическим методом определяли содержание лактата в сыворотке крови. Уровни кортикостерона и серотонина в сыворотке крови оценивали с помощью иммуноферментного анализа. Состояние внутренних органов анализировали гистологическим исследованием. Объектами исследования явились белые конвенциональные крысы «Wistar» из вивария Филиала «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (Филиал ТНИИКиФ СибФНКЦ ФМБА России).

Экспериментальная работа выполнялась на базе экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Филиала ТНИИКиФ СибФНКЦ ФМБА России (рук-ль – канд. мед. наук К.В. Зайцев).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Адаптивные реакции крыс в условиях световых десинхронозов и физического переутомления определяются сезоном года и характером депривации (лишение света или темноты).

2. Темновая депривация с последующим физическим переутомлением вызывает развитие фазы резистентности общего адаптационного синдрома, а световая депривация с последующим физическим переутомлением – фазы истощения.

Степень достоверности и апробация результатов. Полученные научные результаты диссертации достоверны, что подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, полученного с использованием современных методов и методологических подходов, высокотехнологического оборудования и адекватных критериев статистической обработки данных.

Основные материалы по теме диссертации были доложены и обсуждены на VI Всероссийском с международным участием конгрессе молодых ученых-биологов «Симбиоз-Россия 2013» (Иркутск, 2013); на Юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы курортной науки: прошлое, настоящее, будущее» (Пятигорск, 2013); на Российской конференции «Технологии здоровья, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения в Сибирском регионе» (Красноярск, 2013); на Международной научно-практической конференции «Актуальные задачи развития отечественного рынка продуктов, услуг и технологий на основе сырья пантового оленеводства в интересах укрепления здоровья нации» (Бийск, 2013); на VI Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2013); на Российской конференции «Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения, профессионально обусловленных заболеваний» (Сочи, 2013); на Научной конференции с международным участием «Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных функций в норме и патологии» (Томск, 2014); на IV Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» (Москва, 2015); на XIII Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2017), на Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 60-летию ФГБУ СКФКЦ ФМБА России «Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению» (Ессентуки, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на

соискание ученой степени доктора наук (в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых Scopus, 1 статья в журнале, индексируемом Web of Science), 1 патент Российской Федерации, 1 статья в научно-информационном журнале, 4 публикации в сборниках материалов международной, всероссийской и межрегиональной научных и научно-практических конференций, а также в сборнике материалов международного конгресса. По теме диссертационной работы получен ноу-хау «Устройство для моделирования синдрома физического переутомления у крыс».

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 15 таблицами. Библиографический указатель включает 292 литературных источников (219 – отечественных, 73 – иностранных).

Личное участие автора. Автор лично участвовал во всех этапах научной работы: разработка дизайна исследования, проведение аналитического обзора литературы по изучаемой проблеме, сбор и статистическая обработка материала. Автором самостоятельно выполнены все экспериментальные исследования на лабораторных животных, проведены анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы научная новизна, положения, выносимые на защиту и выводы по диссертации.

Глава 1. Принципы системного подхода к проблеме адаптации к физическим нагрузкам и десинхронозам. Обзор литературы

1.1 Общие принципы процессов адаптации

Стремительное развитие современного общества как никогда обострило потребность в научно обоснованном подходе к сопровождению жизнедеятельности человека. Для объяснения процессов взаимодействия природы, человека и общества все активнее используются принципы и закономерности естественнонаучного знания, прежде всего физиологии (Шмидт Т.Г., 1996). Крайне динамичным направлением исследований в современной физиологической науке является установление механизмов системной организации гомеостаза (Гаркави Л.Х. и др., 2007; Саваневский Н.К, Хомич Г. Е., 2008). Этому способствует усугубление экзогенного давления социальных, биологических, физических и химических воздействий на человека. Наличие целого ряда негативных факторов, сопутствующих научно-техническому прогрессу, обуславливает необходимость активной разработки как теоретических, так и прикладных аспектов физиологии адаптации.

Живой организм может существовать только в довольно узком диапазоне параметров внутренней среды. По определению Клода Бернара (1878) «постоянство внутренней среды есть условие свободной жизни организма». В основе механизма поддержания относительного гомеостаза лежит автоматическая саморегуляция, которая обусловлена совершенствованием приспособительной деятельности в процессе эволюции (Гаркави Л.Х. и др., 1998). Существуют разные пути сохранения гомеостаза. Наиболее простой путь – это отсутствие реакции на раздражитель. Но

наиболее важным путем является наличие реакции на различные раздражители. Приспособительные реакции организма поддерживают относительное постоянство внутренней среды и функционирование всех органов и систем (Гаркави Л.Х. и др., 1998).

В условиях стремительного развития техники жизнь современного человека весьма разнообразна и насыщена. В привычной среде обитания организму постоянно приходится приспосабливаться к воздействию различных факторов (экологических, производственных, бытовых, социальных и др.) (Nebel В.Ј., Wright R.Т., 1996; Бирюкова О.В., 2001; Агаджанян Н.А. и др., 2009; 2010; Поборский А.Н. и др., 2010; Казин Э.М., 2011; Судаков К.В., 2011). Приспособительные реакции формируются на многих уровнях: поведенческом, психическом, социальном, молекулярном, клеточном, гомеостатическом (Судаков К.В., 2000; Яницкий М.С., 2010). Как было выше сказано, данные реакции обеспечивают поддержание гомеостаза, нормальную жизнедеятельность систем и органов и адаптацию к различным раздражителям внешней среды, а также сохранение работоспособности (Казначеев В.П., 1980; Меерсон Ф.З., 1987; Сидоров П.И. и др., 2001; Гаркави Л.Х. и др., 2007).

В организме могут происходить два типа приспособительных перестроек:

1) простые физиологические реакции – это небольшие изменения в привычных границах действия факторов среды. И.А. Аршавский (1986) охарактеризовал это состояние «физиологическим стрессом», при котором возрастают процессы анаболизма, и организм энергетически обогащается.

2) адаптация – это изменения, происходящие в ответ на действие раздражителей непривычной силы, сопровождаемые энергозатратами и изменением функциональных систем (Меерсон Ф.З., 1988) к действию раздражающих (стрессирующих) факторов, а также к новым условиям среды. Большой вклад в изучение процессов адаптации внесли И.П. Павлов, А.А.

Ухтомский, Г. Селье, Ф.З. Меерсон, П.К. Анохин, В.М. Бехтерев, В.П. Казначеев, Р.М. Баевский и др.

По мнению Ф.З. Меерсона и М.Г. Пшенниковой (1988), адаптацию можно определить, как развивающийся во времени процесс, в результате которого организм приобретает устойчивость к определенному фактору окружающей среды и, таким образом, получает возможность функционировать в условиях, ранее не совместимых с жизнью. Однако, по мнению Л.Х. Гаркави с соавт. (1979), в основе развития приспособительных реакций целого организма лежит количественно-качественный принцип: в ответ на воздействие раздражителей, различных по количеству (по степени своей биологической активности), развиваются различные по качеству стандартные адаптационные реакции организма. Такое определение соответствует реальному значению процесса адаптации, который составляет неотъемлемую часть всего живого.

Однако в последнее десятилетие проблема адаптации человека к внешней среде приобрела существенное теоретическое и практическое значение в связи с нарастающим экологическим, социальным прогрессом. При определении адаптации нужно учитывать, что она понимается и как процесс, и как результат, поскольку: 1) используется для обозначения процесса, при котором организм не только приспосабливается к факторам внутренней и внешней среды, но и преобразует себя, исходя из динамики этих процессов; 2) применяется для характеристики относительного равновесия и адаптивно-компенсаторной интеграции, которые устанавливаются между организмом и средой (Павлов, С.Е., 2000; Несмелова Н.Н., 2005; Агаджанян Н.А. и др., 2010; Исаев А.П., 2012; Шевелев Г. Е. и др., 2012; Бантюкова Е. М., 2013; Берестнева О.Г., 2013).

Несмотря на то, что в механизмах адаптации организма к различным факторам внешней среды установлены принципиально общие звенья и показано, что способность реагировать на экзогенные факторы и

поддерживать постоянство внутренней среды являются филогенетически выработанным свойством (Анохин П.К., 1970; Селье Г., 1982; Аршавский И.А., 1986; Пшенникова М.Г., 1986; Меерсон Ф.З., 1988), в толковании самого понятия «адаптация» нет единого мнения. Одни исследователи понимают под адаптацией увеличение и расширение психофизиологических возможностей организма (Кривошеков С.Г., 2010; Судаков К.В., 2011; Митин И.Н., 2015), другие – различные адаптивно-компенсаторные изменения, которые необязательно связаны с повышением устойчивости целостного организма (Меерсон Ф.З., 1988; Солодков А.С., Сологуб Е.Б., 1999; Агаджанян Н.А. и др., 2010; Исаев А.П. и др., 2006, 2012), а третьи – изменение чувствительности реакций в условиях воздействия стандартных средовых факторов (Мищенко В.С., 2007).

По-видимому, действительно под адаптацией следует понимать динамический процесс, благодаря которому подвижные физиологические системы живых организмов, несмотря на изменчивость условий, поддерживают устойчивость, необходимую для существования, развития и продолжения рода. Адаптацию человека к новым природным и производственным условиям можно охарактеризовать как совокупность социально-биологических свойств и особенностей, необходимых для устойчивого существования организма в конкретной экологической среде (Nebel V.J., Wright R.T., 1996; Баевский Р.М., 2004). Жизнь каждого человека можно рассматривать как постоянную адаптацию, но наши способности к этому имеют определенные границы (Шклярчук В.Я., 2009).

Представления о референтных границах адаптации, которые направлены на выяснение роли различных адаптивных факторов в конкретной ситуации с учетом индивидуальной нормы реакции в формировании более или менее надежных ее форм разрабатывались еще Г. Селье (1982) и продолжают рассматриваться в других работах (Епока Р.М., 1992; Медведев В.И., 2003; Фомин Н.А., 2003; Берестнева О.Г., 2013).

Сегодня говорят именно о референтных границах, так как определение нормы не получило единого звучания (Кассиль Г.Н., 1993; Исаев А.П., 2010, 2012). В то же время, адаптация конкретна и детерминирована факторами воздействия (нагрузка, биоритмы, гипоксия, влажность, температура и др.) (Hildebrand T., 1981; Бреус К., Чибисов С.М. и др., 2002; Берестнева О.Г., 2013).

Многие авторы являются сторонниками того, что процессы адаптации формируются с помощью механизмов эфферентной реализации. Они описывают биохимические механизмы, которые протекают внутри клеток, специфичность и влияние на них гуморальных механизмов (Лыкова Е.Ю., 2010; Яницкий М.С., 2010). Другое направление относится к исследованию свойств физиологических реакций в большей степени на системном и межсистемном уровнях (Соколов А.Я., Суханова И.В., 2006; Покровский В.М., 2010). Еще одно направление посвящено к изучению причинно-следственных связей, которые и определяют содержание компенсаторно-приспособительных реакций организма (Меерсон Ф.З., 1988; 1993; Агаджанян Н.А. и др., 2010; Исаев А.П. и др., 2006; 2012).

В настоящее время установлено, что общепризнанными видами адаптаций являются биологическая (в частности, психофизиологическая) и социальная (в частности, социально-психологическая) (Блеер А.Н., 2008). По данным А.Н. Блеера (2008), изучавшего закономерности процессов биологической адаптации, все многообразие адаптивных реакций человека имеет фундаментальные различия по степени участия генома и их реализации.

При этом выделяют генотипическую и фенотипическую адаптации. Под генотипической адаптацией понимается наследуемая совокупность морфофизиологических и поведенческих особенностей, направленных на поддержание гомеостаза (Зыков И.Ю. и др., 2011). Генотипическая адаптация лежит в основе эволюции и является предметом многочисленных

исследований, суть которых сводится к тому, что возможность реализации широкого спектра приспособительных реакций в ответ на факторы среды обуславливается генетическими программами организма (Селье Г., 1982; Аршавский И.А., 1986; Платонов В.Н., 2005; 2015). При первом столкновении организма с неадекватным раздражителем вырабатывается программа взаимодействия, так как особенности индивидуального развития заложены в генетическом аппарате. Гены обуславливают норму реакции, в то время как среда определяет отклонение нормы (Казначеев В.П., 1980; Сорокина Л.Г., 2002; Баевский Р.М., 2003).

Фенотипическая адаптация предусматривает формирование адаптивных реакций под влиянием окружающей среды, направленных на реализацию только жизненно необходимых действий и экономного расходования энергетических ресурсов организма (Зыков И.Ю. и др., 2011). Воздействие внешней среды вызывает отклонение параметров объекта от референтных границ. По принципу обратной связи образуются замкнутые контуры, снижается чувствительность функциональной системы в конкретных условиях и формируется фенотип.

Таким образом, можно сказать, что между генотипической и фенотипической адаптациями существует тесная связь. Фенотип – это результат реализации генотипа в определенных условиях среды (Алексеева Т.И., 2001).

Анализ данных литературы показал, что адаптация является результатом функционирования организма как сложной системы или даже «мегасистемы», состоящей из множества функциональных систем (центральная, вегетативная, нейрогуморальная и др.). Такая сложная организационная структура позволяет не только достигать приспособительного эффекта (реакции), но и перестраивать соответствующим образом функциональную активность всего организма.

Длительность адаптационных процессов определяется огромным количеством разнообразных изменений в организме. При этом в формировании приспособительных (адаптивных) реакций выделяют два этапа: начальный – срочная адаптация (несовершенная); и следующий этап – долговременная адаптация (совершенная) (Меерсон Ф.З., 1988).

Этап несовершенной адаптации заключается в изменении функций и обменных процессов во время действия фактора внешней среды на организм. Данный этап реализуется благодаря готовым (генетически обусловленным) механизмам регуляции, начинаются адаптационные изменения с общей реакции мобилизации функциональных резервов, усиливается деятельность всех систем, но вместе с тем это является энергетически невыгодным (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1993). Важнейшая черта этого этапа состоит в том, что деятельность организма протекает на пределе его физиологических возможностей, при этом происходит мобилизация функционального резерва, что не в полной мере обеспечивает адаптационный эффект (Меерсон Ф.З., 1988). Данный процесс является подготовительным этапом для более надёжной долговременной адаптации (Кузнецова Л.Н., 2003).

Этап долговременной адаптации формируется постепенно, в ходе неоднократного или продолжительного воздействия на организм раздражителей внешней среды (стрессоров). Он развивается на основе многократной реализации срочной адаптации и характеризуется тем, что организм из неадаптированного состояния переходит в адаптированное. Данный этап включает в себя реакции, для реализации которых нет готовых механизмов, а имеются лишь генетически обусловленные предпосылки. Он сопровождается изменением регуляторных механизмов, мобилизацией и применением резервных возможностей организма, а также образованием специфичной функциональной системы адаптации к определённой деятельности человека (Меерсон Ф.З., 1988).

По мнению А.П. Исаева с соавт. (2010) долговременная адаптация, реализуется в четыре фазы. Наиболее наглядно их наличие проявляется в процессе длительной работы (Платонов В.Н., 2005; Исаев А.П., 2010). Первая поисковая фаза адаптации характеризуется мобилизацией уже существующих адаптационных процессов гиперфункции, или началом формирования функциональной системы, ответственной за адаптацию. В эту фазу возрастает активность легочной вентиляции, газообмен раннего закисления, минутный объем кровообращения. Относительно поведения – это фаза развития расточительных и лишь иногда удачных ориентировочных реакций. Вторая фаза наступает, когда деятельность протекает при установлении относительного баланса основных параметров ее обеспечения в, так называемом, переходном состоянии. Переход в третью фазу характеризуется оптимизацией реактивности, снижением чувствительности к применяемым воздействиям, установлением баланса между запросом и его удовлетворением, синхронизацией анаболических и катаболических процессов, а также и навыков. Слишком частое предъявление организму разных «требований», связанных с переходом в четвертую фазу адаптации, может неблагоприятно повлиять на темпы формирования стабильной фазы адаптации, а также привести к отрицательным изменениям в состоянии различных клеток, органов и систем организма и уровней их регуляции. Каждая из указанных фаз адаптации связана с включением функциональных резервов соответствующего эшелона (Мозжухин А.С., 1992).

Вторая и третья фазы долговременной адаптации характеризуются активацией соединительно-тканной структуры, синтезом нуклеиновых кислот и белков в клетках системы, специфически ответственной за адаптацию, постепенным уменьшением чувствительности реагирования и наличием стресс-синдрома. В дальнейшем в большинстве случаев развивается устойчивая адаптация (Меерсон Ф.З., 1986).

Сопоставляя срочный и долговременный этап адаптации, можно сделать вывод, что переход от срочного этапа к долговременному, характеризует собой момент адаптационного процесса. Данный переход позволяет адаптировать организм в новых условиях и расширяет свободу поведения в социальной и биологической сфере. Еще В. Гарвей, Р. Декарт, А.А. Ухтомский, И.М. Сеченов, Г. Селье, П.К. Анохин считали, что механизм такого перехода обеспечивается организованными определенным образом и соподчиненными между собой системами. Именно это положение позволяет констатировать, что реакция на любое новое или достаточно сильное воздействие среды обеспечивается, во-первых – системой, специфически реагирующей на данный раздражитель (стрессор), и, во-вторых – стресс-реализующими системами, не специфически реагирующими на самые различные изменения в среде обитания (Шибкова Д.З., Аклеев А.В., 2006).

В действительности эти физиологические процессы представляются важными составляющими приспособительных реакций, а общебиологическая обоснованность этих адаптивных изменений касается любой деятельности человека, в том числе, спортивной (Солодков А.С., Сологуб Е.Б., 2010).

По мнению К.В. Судакова (2011), приспособительные реакции представляются взаимодействующими между собой функциональными системами, которые состоят из взаимосвязанных компонентов, относящихся к различным анатомо-физиологическим структурам (Судаков К.В., 1987; 1996; 2000; 2011). В.И. Федоров (2000) разделяет структуры ведущих функциональных систем на следующие уровни. Во-первых, это нервная система, которая управляет деятельностью организма в целом. Во-вторых, эндокринная система, сохраняющая постоянство внутренней среды организма и поддерживающая адаптационные процессы. В-третьих, внутриорганный система управления, которая обеспечивает регуляцию жизненно важных органов.

Наличие функциональной системы, ответственной за адаптацию к различным факторам, и моментальная активация системы сами по себе не обеспечивают совершенной адаптации, т.к. она развивается значительно позже: после того, как в самой системе возникают какие-то изменения, способствующие увеличению ее функциональных возможностей. Однако наличие готовой функциональной системы при простых и сложных приспособительных реакциях, реализуемых на уровне коры головного мозга, не приводят к моментальному возникновению устойчивой адаптации, а являются началом срочного несовершенного этапа адаптации. По мнению Ф.З. Меерсона и соавт. (1987), процесс перехода в долговременную адаптацию внутри образовавшейся функциональной системы, сопровождается активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков, возникающей в клетках, ответственных за формирование системного структурного «следа» (Меерсон Ф.З., 1986; 1987). Благодаря его образованию адаптация к одному фактору часто повышает устойчивость организма ко многим другим факторам, и данное явление называется перекрёстной адаптацией (Меерсон Ф.З., 1988; Коновалова Г.М., Севрюкова Г.А., 2011). При положительной перекрёстной адаптации структурный «след» сохраняет результаты взаимодействия организма с факторами окружающей среды, которые влияют на резистентность организма не только к данному фактору, но и к другим, что приводит к увеличению резистентности. Однако если резистентность снижается, то происходит отрицательная перекрёстная адаптация (Закиров З., 1979; Медведев В.И., 1982).

Примером положительной адаптации служит адаптация к физической нагрузке. При увеличении транспорта кислорода к тканям повышается мощность регуляторной системы опиоидных пептидов и, по-видимому, других стресслимитирующих систем. В результате увеличивается резистентность организма к стрессорным повреждениям (Cicero T.J.,

Schainker R.A., 1979; Johnson E.O., 1992). Примером отрицательной перекрестной адаптации служит адаптация к холоду. Увеличение мощности системы, ответственной за теплопродукцию, может сочетаться с частичной атрофией печени, которая выполняет дезинтоксикационную функцию и реализует окисление холестерина. В результате снижается резистентность организма к химическим факторам и потенцируется развитие атеросклероза (Солодков А. С., Сологуб Е. Б., 1999; Аксенова Н.В., 2009; Кривошеков С.Г., 2010).

Системный структурный «след» образуется при адаптации к различным факторам окружающей среды, и, вместе с тем, конкретная «архитектура» этого «следа» различна для каждого из этих факторов. Если рассматривать структурный «след» на примере адаптации к физическим нагрузкам, то он обладает разветвленной «архитектурой». На уровне двигательного аппарата развивается гипертрофия скелетных мышц (Солодков А. С., Сологуб Е. Б., 1999; 2017; Румянцева Э.Р., Горулев П.С., 2005). Данное изменение имеет исключительное значение, так как в сочетании с увеличением мощности систем кровообращения и внешнего дыхания оно обеспечивает увеличение аэробной мощности организма. В результате увеличения числа митохондрий происходит рост аэробной мощности организма, который сочетается со способностью мышц утилизировать пируват (Gollnick P., Hermansen L., 1983; Green H. G., 1992). Это предупреждает повышение концентрации лактата в крови адаптированных животных и людей (Меерсон Ф.З., 1988; Румянцева Э.Р., Горулев П.С., 2005).

Лактат, как известно, является ингибитором липаз, и соответственно, увеличение его концентрации в крови тормозит липолиз. При развитой адаптации увеличение пирувата в митохондриях предотвращает избыточный рост концентрации лактата в крови, что обеспечивает мобилизацию в митохондриях жирных кислот и, в итоге, повышает максимальную

интенсивность и продолжительность работы (Eisenmann C.J., 2002; Devereux G.R., 2012).

От взаимодействия функциональных систем организма зависит устойчивость человека к условиям окружающей системы. В связи с тем, что формирование устойчивости организма носит характер межсистемного взаимодействия, более приемлемым следует считать понятие «адаптивный резерв». Адаптивный резерв организма – это эффективное взаимодействие ведущих функциональных систем организма, обеспечивающих оптимальную адаптацию к комплексу социальных, природно-климатических, спортивно-соревновательных и/или производственных факторов. Существование и проявление адаптивных резервов организма определяет индивидуальные закономерности адаптации (Зыков И.Ю. и др., 2011).

Организм человека постоянно отвечает на действия многочисленных факторов среды, в нем происходит перестройка всех функциональных систем (Федотчев А.И. и др., 2002). Основной задачей такой перестройки является поиск оптимального режима работы. Данные изменения проходят через этапы дестабилизации, увеличения variability и преобразования гомеостатических режимов. Потребность сохранения активности функциональных систем обуславливает напряжение регуляторных механизмов (Пшенникова М.Г., 2000; Давиденко Д.Н. и др., 2005). Однако в несоответствующих условиях среды организму приходится приспосабливаться путем изменения работы отдельных систем, а это требует определённых затрат функциональных резервов (Шафиева Л.Н., Каюмова А.Ф., 2009). Приспосабливаясь к неблагоприятным условиям окружающей среды, организм человека испытывает состояние напряжения и утомления. Поэтому изучение адаптационных процессов тесно связано с представлениями об эмоциональном напряжении и развитии стресса. Это послужило основанием для определения стресса, как неспецифической реакции организма на предъявляемые ему требования и рассмотрение его в

рамках общего адаптационного синдрома (Шклярчук В.Я., 2009). Многие исследователи так же считают предшественником адаптации синдром стресса, который мобилизует все ресурсы организма, уничтожает информацию старого структурного «следа» и образует новый «след» (Меерсон Ф.З., 1987; 1988; Johnson E.O., 1992; Ice G.H., 2007; Агаджанян Н.А., Нотова С.В., 2009).

Переход стресса из звена адаптации в звено повреждения осуществляется, главным образом, за счет чрезмерного увеличения адаптивных эффектов стресса. Известно, что большая мобилизация структурных и энергетических ресурсов организма при отсутствии доминирующей функциональной системы, в которой эти ресурсы можно использовать, приводит к их утрате и истощению, типичному для затянувшейся стресс-реакции (Хитров Н.К., Пауков В.С., 1991; Johnson E.O., 1992; Мохан Р. И др., 2001; Рафф Г., 2001).

Основоположник учения о стрессе Ганс Селье дал определение стресса, как комплекса неспецифических реакций организма, образующихся на воздействие неадекватных факторов внешней или внутренней среды, необходимых для начальной подготовки организма к психоэмоциональной или физической деятельности. Он охарактеризовал это явление как «общий адаптационный синдром» (Селье Г., 1960).

Стресс могут вызывать разнообразные эмоциональные, производственные, социальные факторы или напряжённые отношения (опасность, аварийные и чрезвычайные ситуации, конфликтные ситуации и др.) (Пшенникова М.Г., 2000). Вместе с тем факторами стресса являются химические агенты (фармакологические вещества, промышленные токсиканты) и пищевые нарушения (дефицит микро- и макроэлементов, гипо- и гипервитаминозы, белковое голодание) (Тодоров И.Н., 2003).

Известно, что тяжелая физическая нагрузка, не соответствующая физическим возможностям организма, отрицательно влияет на иммунитет

(Донников А.Е., 2009). Установлено, что экспериментальный плавательный стресс, снижает общее количество лейкоцитов. Эмоциональный стресс снижает количество Т-лимфоцитов (лимфоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз) (Бахмет А.А., 2003). В условиях эмоционально-болевого стресса возрастает активность каталазы, отвечающей за разложение пероксида водорода, образующегося в ходе развития стресс-реакции (Курьянова Е.В., 2012). Температурное воздействие, радиоактивное излучение, бессонница, инфекции и ряд других факторов также оказывают стрессирующее воздействие на организм (Брагина Е.Е., 2001; Писаренко С.С., 2003).

В регулировании механизмов стресса важную роль играют гормоны (Johnson E.O., 1992; Nieschiag S. et. all, 2004; Molina P., 2009). Показано, что в формировании адаптивных реакций организма на действия стрессоров участвуют симпато-адреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы. Они включают центральные звенья – это гипоталамус, гипофиз – и периферические – это надпочечники, возбуждение которых ведет к накоплению кортикостероидов и катехоламинов, запускающих механизм реализации стресса и регулирующих деятельность других эндокринных желез, висцеральных систем (Ситдииков Ф.Г. и др., 2001; Ларина И.М. и др., 2004; Парахонский А.П., 2005; Кубасов Р.В. и др., 2011). Многие авторы считают, что симпато-адреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы активируют увеличение синтеза гормонов, требующиеся для любой интенсивной работы организма (Сельверова Н.Б. и др., 2000; Schommer N.C. et all, 2003; Boldyreff B., 2004). Другие полагают, что для повышенной устойчивости организма к различным факторам среды при повторном их действии они не активируют синтез этих гормонов, а, наоборот, – понижают (Федоров А.И., 2008).

Г. Селье определял следующие стадии стресса как процесса: 1) непосредственная реакция на воздействие (стадия тревоги); 2) максимально эффективная адаптация (стадия резистентности); 3) нарушение

адаптационного процесса (стадия истощения) (Nebel В.Л., 1996; Климина Н.В. и др., 2001; Агаджанян Н.А. и др., 2009; Порядина Г.В., 2009).

«Цена адаптации» отражает общебиологическую закономерность, которая состоит в том, что все приспособительные реакции организма обладают лишь относительной целесообразностью. Она может проявляться как в прямом истощении функциональной системы, на которую при адаптации падает главная нагрузка, так и в нарушении функционирования органов и систем, не связанных с выполнением различной работы, например, мышечной (Меерсон Ф.З., 1988).

Механизмы адаптации и их классификация представлены в ранних работах Б.В. Тимофеева-Ресовского и др. (1969). При классификации процессов адаптации необходимо учитывать факторы среды (физические, химические, психические и др.), свойства организма (пол, возраст и др.), характер адаптационных перестроек в разных системах организма, уровень организации биосистемы (Казначеев В.П., 1980).

В.П. Казначеев (1980) выделил следующие адаптационные состояния:

1) физиологическая адаптация – это естественная жизнь организма в изменяющихся условиях среды при удовлетворительной работе функциональных систем;

2) напряжённая адаптация – наступает при формировании потребности изменить имеющиеся параметры деятельности, для чего необходимо напряжение существующих или образование новых функциональных систем;

3) патологическая адаптация – возникает при завышенных требованиях к резервным возможностям организма и большими энергетическими затратами, что может привести к истощению механизмов адаптации.

При истощении механизмов адаптации в организме развивается состояние, которое характеризуется высокой степенью утомления, значительным ослаблением управляющих механизмов и невозможностью

приспособления организма в нормальных условиях среды, т.е. происходит процесс дезадаптации.

Одним из таких повреждающих факторов, вызывающих снижение работоспособности, является чрезмерная физическая нагрузка. Обеспечение мышечной деятельности и поддержание или восстановление гомеостаза организма являются главными задачами в процессе адаптации к физическим нагрузкам. Проблема адаптации к физическим нагрузкам, или тренированности, с давних пор привлекала внимание исследователей и в настоящее время остается не менее актуальной проблемой биологии, физиологии, спортивной медицины. Углубленное исследование в этом направлении позволит выявить новые данные, а также сформировать перспективные идеи в аспекте изучения выносливости человека при повышении спортивных результатов и работоспособности.

1.2 Общие представления о механизмах адаптации к физическим нагрузкам

На сегодняшний день прогресс спортивной деятельности человека реализуется через фазовый процесс адаптации. В последнее десятилетие данная проблема приобрела существенное практическое значение (Исаев А.П. и др., 2003; 2012; Платонов В.Н., 2005; Баранов В.Н., Шустин Б.Н., 2013; Фудин Н.А., Вагин Ю.Е., Вагина М.Ю., 2013). В спорте «адаптация» – это фазовый долговременный процесс, который обеспечивает интеграцию и регуляцию звеньев и, таким образом, повышает устойчивость организма к физическим нагрузкам (Исаев А.П., 2010).

Адаптация к физическим нагрузкам (тренировочным и/или соревновательным) – это приспособление организма не только к величине поднимаемого груза, медленному или скоростному бегу, но и к изменению

биохимических процессов. Необходимо добавить и изменение психоэмоционального фона, на котором совершается соревновательная деятельность каждого спортсмена (Верхошанский Ю.В., 1987; Соха Т., 2002; Фомин Н.А., 2003; Дудник Е.Н., Коробейникова И.И., 2007; Ильин Е.П., 2008; Наркевич Е.М., Ачкасов Е.Е., 2010; Бальсевич В.К., 2011; Бакаев В.В., Васильева В.С., 2015). При этом в систему адаптации в каждой последующей попытке оказываются вовлеченными новые структурные элементы. Например, увеличение нервно-мышечных единиц будет сопровождаться изменением электролитного состава и гормонального фона организма (Пшенникова М.Г., 1986; Агаджанян Н.А., 1989). Колебания на различных уровнях реагирования вызывают снижение напряжения в состоянии физиологического покоя. Реакция тренировки характеризуется определенным комплексом изменений в нейроэндокринной системе. По мнению Л.Х. Гаркави (1979; 1998), данная реакция протекает стадийно, и у каждой стадии есть определенный уровень неспецифической резистентности организма.

Переход из состояния тренированности в конечную фазу адаптации – это комплексный продолжительный процесс морфофункциональных изменений (Исаев А.П. и др., 2003; Судаков К.В., 2011).

Известно, что при адаптации к одним и тем же факторам среды физиологические изменения у разных людей могут варьировать в широких пределах. Это определяется величиной и спецификой предела адаптации, стадиями стресса организма. Предел такой адаптации «скрывает» способности усиливать функционирование органов и систем организма в целях достижения работоспособности, в том числе в экстремальных условиях (Аулик И.В., 1990; Исаев А.П., 2003; Сонькин В.Д., 2007; 2010).

Неоднократное повторение подобных ситуаций вносит упорядоченность в функциональную систему адаптации, формируя стереотипные автоматизированные формы реакций приспособления – чем

выше квалификация спортсменов, тем совершеннее система обеспечения адаптации. Спортивная тренировка и систематическая мышечная деятельность приводят к повышению индивидуальных возможностей адаптации (Степанов В.С., 2002).

С позиций физиологии адаптация к мышечной деятельности представляет собой системный ответ организма, который формирует структурно-функциональный след, требующий подбора новых программ воздействия в зависимости от соотношения эндогенных и экзогенных условий среды (Солодков А.С., Сологуб Е.Б., 1999; 2017; Судаков К.В., 2000; Платонов В.Н., 2005). Таким образом, вначале включаются обычные физиологические реакции, и лишь затем – реакции напряжения механизмов адаптации, требующие существенных энергетических затрат с использованием резервных возможностей организма, что приводит к формированию специальной функциональной системы адаптации спортсмена (Исаев А.П., 1993).

Преимущества тренированного организма характеризуются тремя основными чертами: 1) интенсивной мышечной работой, которая не под силу нетренированному; 2) экономным функционированием физиологических систем в покое и при умеренных физических нагрузках, а также способностью при максимальных нагрузках достигать высокого уровня функционирования этих систем, который недостижим для нетренированного организма; 3) высокой резистентностью к повреждающим воздействиям и неблагоприятным факторам (Меерсон Ф.З., 1993; Солодков А.С., Сологуб Е.Б., 1999; 2017).

По мнению Э.Р. Румянцевой с соавторами (2005), первые две черты отражают особенности выполнения тренированным организмом мышечной работы. Однако третья особенность является выражением положительных перекрестных эффектов адаптации. Например, после большого периода изнурительных нагрузок содержание таких ферментов, как

креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа превышает от 2 до 10 раз нормальный уровень, причем эти изменения могут отражать различную степень повреждения мышечной ткани (Уилмор Дж., Костил Д.Л., 1997; Nicolaidis M.J., 2008). Данные ферменты играют важную роль в образовании энергии в мышцах. Обычно они находятся внутри клетки, поэтому их большое количество в крови указывает на то, что клеточные мембраны мышцы подверглись определенному разрушению (Welsman J.R., Armstrong N., 1998; Brancaccio P., 2010).

Интенсивная мышечная работа представляет собой реакцию всего организма, направленную на решение двух задач (Солодков А.С., 2001):

1. Обеспечение мышечной деятельности и поддержание или восстановление постоянства внутренней среды организма (гомеостаза).

2. Реализация неспецифической стресс-реакции организма.

Данные процессы запускаются и регулируются с помощью центральных механизмов, которые имеют два звена (нейрогенное и гормональное). В ответ на сигнал о физической нагрузке нейрогенное звено управления «включает» двигательную реакцию и вызывает мобилизацию дыхания, кровообращения и других компонентов функциональной системы организма, обеспечивающей выполнение такой мышечной работы. Параллельно происходит активация гормонального звена (гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и симпатико-адреналовой систем), которое играет важную роль в адаптационном процессе. Это звено можно определить, как «стресс-реализующие» системы, обуславливающие возникновение стресс-реакции организма и мобилизующие работу органов и тканей на клеточном и молекулярном уровнях (Виру А.А., 1983; 1989). Течение данных процессов в нетренированном организме, то есть на этапе «срочной» адаптации к нагрузке, будет отличаться от такового в тренированном организме при сформировавшейся долговременной адаптации (Фомин Н.А., 2003).

По мнению Ф.З. Меерсона и М.Г. Пшенниковой (1988), адаптация к физическим нагрузкам характеризуется несколькими основными стадиями.

Первая стадия – начальная «срочная» адаптация. Ее еще называют «аварийная» стадия процесса приспособления к физическим нагрузкам. Она характеризуется мобилизацией функциональной системы, ответственной за адаптацию до предельно достижимого уровня. Данная стадия сопровождается повреждениями и, вместе с тем, определенным «несовершенством» самой двигательной реакции. В зависимости от вида требуемой мышечной работы двигательный ответ нетренированного организма может быть либо недостаточно мощным по силе, либо менее продолжительным по времени, чем требуется, либо не совсем точным по координации движений и ритму исполнения и т.д. (Меерсон Ф.З. и др., 1988; Румянцева Э.Р. и др., 2004; 2005). На этом этапе недостаточно эффективно работают системы кровообращения и дыхания (Foss M., Keteyan S.J., 1998). При срочной адаптации в ответ на нагрузку происходит интенсивное возбуждение корковых, подкорковых и нижележащих двигательных центров, которому соответствует генерализованная, с мобилизацией «излишних» мышц, но недостаточно координированная двигательная реакция. Этот процесс характеризует собой начальный этап формирования новых условно-рефлекторных и двигательных навыков (Виноградов М.И., 1983; Меерсон Ф.З. и др., 1988;1993; Румянцева Э.Р. и др., 2005; Бакаев В.В., Васильева В.С., 2015). Однако нейрогенно детерминированная активация стресс-реализующих систем носит интенсивный избыточный характер и сопровождается ярко выраженной стресс-реакцией. Главными результатами стресс-реакции, в которых ведущую роль играют катехоламины и кортикостероиды, согласно Ф.З. Меерсону (1988) являются:

- 1) мобилизация энергетических ресурсов организма и их перераспределение с избирательным направлением в органы и ткани функциональной системы адаптации;

- 2) потенцияция работы самой этой системы;
- 3) формирование структурной основы долговременной адаптации.

Мощный липотропный эффект катехоламинов, связанный с их действием на ферменты липолиза и активацией перекисного окисления липидов, вызывает изменение липидного окружения мембрано-связанных ферментов, ионных каналов и рецепторов, что при повышении интенсивности этих процессов активирует данные компоненты в клетках органов функциональной системы и способствует мобилизации функции этих органов на срочном этапе адаптации. Важная роль в интенсификации белкового обмена, создании фонда свободных аминокислот, их трансаминировании в нужных направлениях и в индукции синтеза ферментов, в том числе и транспортных АТФ-аз, принадлежит глюкокортикоидам (Виру А.А. и др., 1989; Johnson E.O., 1992; Кассиль Г.Н., 1996; Лавров О.В., 2012). Большое значение в формировании структурной основы будущей устойчивой адаптации имеет активация секреции соматотропина, тиреоидных гормонов, андрогенов, являющихся индукторами синтеза нуклеиновых кислот и белков. Отмечая положительную роль стресс-реакции в реализации срочного этапа адаптации к физическим нагрузкам, следует подчеркнуть, что при продолжительных и интенсивных нагрузках, действующих на нетренированный организм, чрезмерная активация стресс-реализующих систем и, главным образом, адренергической системы, нередко приводит к проявлению отрицательного повреждающего эффекта стресс-реакции (Меерсон Ф.З. и др., 1988).

С определенной долей вероятности можно полагать, что одновременно с активацией стресс-реализующих систем происходит возбуждение сопряженных с ними модуляторных регуляторных систем, которые можно назвать стресс-лимитирующими. К данным системам относятся ГАМК-ергическая, серотонинергическая системы, система опиоидных и других регуляторных пептидов, которые играют важную роль в приспособлении

организма к меняющимся условиям среды и, в том числе, в модулировании и ограничении активации стресс-реализующих систем (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Кулинский В.И., Ольховский И.А., 1992; Johnson E.O., 1992; Волчегорский И.А. и др., 1998).

На уровне двигательного аппарата срочная адаптация характеризуется рекрутированием лишь части моторных единиц, т. е. моторных нейронов и связанных с ними мышечных волокон (примерно 30-50% имеющихся единиц, в то время как в состоянии тренированности число вовлеченных в сокращение моторных единиц достигает 80% и более), а также генерализованным включением «лишних» мышц (Виру А.А., 1989; Кассиль Г.Н., 1996). В результате сила и скорость сокращений мобилизованных мышц оказываются ограниченными, хотя и максимально достижимыми для данной стадии адаптации, а координация движений недостаточно совершенной. Мышечная деятельность быстро приводит к снижению содержания в мобилизованных скелетных мышцах креатинфосфата, гликогена, АТФ и к росту концентрации аммиака и лактата (Tesch P., 1984; Vollestad N., 1985; Welsman J.R., Nicolaidis M.J., 2008; Brancaccio P., 2010; Бутова О.А., Масалов С.В., 2011), что сопровождается быстрым развитием утомления. Лимитирующим мышечную работу фактором на данной стадии является также АТФ-азная активность миозина в работающих мышцах (Меерсон Ф.З., 1988). Однако, с ростом концентрации лактата в крови отмечается и ферментемия, связанная с повреждениями мембран мышечных клеток, обусловленными, главным образом, активацией перекисного окисления липидов (Devereux, G.R., 2012).

На данной стадии срочной адаптации на уровне системы кровообращения происходит значительное увеличение минутного объема сердца, которое вследствие недостаточно полной диастолы и недостаточно увеличенной интенсивности сокращений сердечной мышцы достигается неэкономным, расточительным путем – за счет роста частоты сокращений

сердца при ограниченном увеличении ударного объема. Однако, этого недостаточно для длительного поддержания высокого уровня работы сердца (Меерсон Ф.З., 1988).

Одновременно на этой стадии происходит перераспределение кровотока в сторону преимущественного кровоснабжения работающей мускулатуры, сердца, мозга за счет внутренних органов и кожи. Вследствие ограниченного минутного объема это может приводить к повреждающей анемизации внутренних органов. Несмотря на указанное перераспределение кровотока, ограниченные возможности васкуляризации сердца и скелетных мышц в нетренированном организме могут быть одним из факторов, лимитирующих мышечную работу при нагрузке (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988).

На уровне системы дыхания срочный этап адаптации характеризуется максимальной мобилизацией внешнего дыхания, проявляющейся неэкономным ростом легочной вентиляции вследствие увеличения частоты, а не глубины дыхания, дискоординацией между регионарным кровотоком в легких и вентиляцией соответствующих участков легочной ткани, а также дискоординацией между дыханием и движениями (Румянцева Э.Р., Горулев П.С., 2004; 2005; Потапова Т.В., Исаев А.П., 2009). Таким образом, аварийная стадия адаптации к физическим нагрузкам характеризуется максимальной по уровню и неэкономной гиперфункцией системы, ответственной за адаптацию. Утрата функционального резерва данной системы происходит через стресс-реакции и повреждения. В результате двигательные и поведенческие реакции организма оказываются неадекватными по интенсивности, длительности и точности.

Вторая – переходная – стадия к физическим нагрузкам, которую Ф.З. Меерсон (1988) назвал долговременной адаптацией, определяется тем, что возникающая в процессе тренировки активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, вызванная гормональными и другими факторами, приводит

к избирательному росту определенных структур в клетках органов функциональной системы и, таким образом, «расширяет» звенья, лимитирующие интенсивность и длительность двигательной реакции на этапе «срочной» адаптации (Исаев А.П., 1993; Румянцева Э.Р., Горулев П.С., 2005). При этом на уровне нейрогормонального звена функциональной системы в результате активации синтеза белков развивается консолидация временных связей и целых условно-рефлекторных стереотипов, обеспечивающих формирование новых двигательных навыков (Меерсон Ф.З., Кругликов Р.И., 1986). В соответствии с этим совершенствуется координация движений, участие «лишних» мышц исчезает, двигательная реакция становится, в целом, более точной и экономной. Образуются условно-рефлекторные «навыки» дыхательной системы, системы кровообращения и т.д., обеспечивающие развитие координации между аппаратом движения и этими системами (Исаев А.П., 1993, 2003). В результате управление деятельностью всей функциональной системы, ответственной за адаптацию, начинает оптимизироваться, несмотря на более интенсивную двигательную реакцию. Одновременно происходит активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в скелетных мышцах, сердце, дыхательных мышцах и других органах, что приводит к увеличению массы и функциональных возможностей клеточных структур (Меерсона Ф.З., 1988, Солодков А., Сологуб Е.Б., 2017). Таким образом, происходит формирование структурного «следа», приводящего к повышению мощности специфической системы, ответственной за адаптацию организма к физической нагрузке. В результате повышения мощности системы митохондрий, аппарата гликолиза и синтеза гликогена, механизмов метаболизма аммиака в скелетных мышцах, сердечной мышце и печени, дефицит гликогена, креатинфосфата и другие изменения, приводящие к утомлению и нарушению гомеостаза, уменьшаются (Бышевский А.Ш. с соавт., 2002). Вследствие этих изменений, а также в связи с вероятным

повышением активности стресс-лимитирующих систем по всем показателям снижается выраженность стресс-реакция.

По мнению Меерсона Ф.З. (1988), третья стадия процесса адаптации к физическим нагрузкам – это стадия «устойчивой» адаптации. Она характеризуется завершением формирования системного структурного «следа», который имеет свои особенности (черты).

Первая черта структурного «следа» характеризуется изменением аппарата нейрогормональной регуляции на всех его уровнях, которое выражается в формировании устойчивого условно-рефлекторного, динамического стереотипа двигательных навыков. В гормональных звеньях регуляции, в стресс-реализующих системах происходят изменения, которые характеризуются двумя особенностями: повышением функциональной мощности структур, образующих эти системы; и экономностью их функционирования. Важным изменением такого рода является увеличение «мощности» основной стресс-реализующей структуры симпатико-адреналовой системы. На уровне гипофизарно-адренкортикального звена адаптационная перестройка приводит также к повышению функциональных резервов и экономности функционирования. Это выражается в развитии гипертрофии коры надпочечников и, в том числе, ее пучковой зоны, секретирующей глюкокортикоиды, что сопровождается изменениями ультраструктуры кортикоцитов, приводящими к повышению способности синтезировать кортикостероиды (Виру А.А., 1989; Меерсон Ф.З., 1988; Румянцева Э.Р. и др., 2005).

Особенности этого структурного «следа» адаптации играют немаловажную роль не только в приспособлении организма к физическим нагрузкам, но и в повышении его резистентности к повреждающим воздействиям. Так в исследованиях А.Д. Дмитриева и Э.Х. Орловой (1987), было показано, что плавание приводило у крыс к повышению содержания опиоидных пептидов в головном мозге и надпочечниках. Можно

предположить, что при тренированности развивается увеличение функциональной мощности ГАМК-ергической системы, доказанное для адаптации к высотной гипоксии (Колчинская А.З., 2003).

Вторая особенность системного структурного «следа» адаптации состоит в увеличении мощности и одновременно экономности функционирования двигательного аппарата. Структурные изменения в аппарате управления мышечной работой на уровне ЦНС создают возможности мобилизации большего числа моторных единиц при нагрузке и приводят к совершенствованию межмышечной координации (Высочин Ю.В., Денисенко Ю.П., 2002). На уровне скелетных мышц на основе активации синтеза нуклеиновых кислот и белков развивается выраженная рабочая гипертрофия, реализующаяся за счет увеличения массы мышечных волокон «быстрого» или «медленного» типа в зависимости от вида нагрузки (Brancaccio P., 2010). Следует отметить, что при тренированности, наряду с увеличением мощности системы окислительного ресинтеза АТФ в мышцах, за счет роста числа митохондрий, повышается эффективность еще одного пути образования АТФ, реализующегося при недостатке кислорода. Увеличение плотности капилляров и концентрации миоглобина обеспечивает эффективность системы транспорта кислорода (Brancaccio P., 2010), что вместе с ростом числа митохондрий приводит к повышению способности мышечной ткани утилизировать кислород из притекающей крови. За счет увеличения мощности системы энергообеспечения скелетных мышц в тренированном организме в ответ на высокие, но привычные нагрузки не происходит значительного снижения концентрации гликогена, креатинфосфата и подъема концентрации аммиака и лактата в мышечной ткани, играющих важную роль в генезе утомления и уменьшения работоспособности (Черепкина Л.П., Тристан В.Г., 2006; Nicolaidis M.J., 2008). Это положение подтверждает работа В. Hurley и соавт. (1984), которые показали, что у спортсменов-бегунов при максимальной нагрузке

концентрация лактата в крови более чем в 2 раза ниже, чем у нетренированных людей. Уменьшение накопления аммиака в крови при максимальной нагрузке в тренированном организме связано с повышением интенсивности его утилизации в мышцах и печени (Ahtiainen, J.P., 2003; Румянцева Э.Р., Горулев П.С., 2005; Coffey, V.G., 2007).

Третья черта системного структурного «следа» адаптации состоит в увеличении мощности и одновременно экономности функционирования аппарата внешнего дыхания и кровообращения. Благодаря развитию гипертрофии и увеличению скорости и амплитуды сокращения дыхательной мускулатуры, увеличивается жизненная емкость легких и возрастает коэффициент утилизации кислорода (Румянцева Э.Р., Горулев П.С., 2005; Потапова Т.В., Исаев А.П., 2009; Тухтаев Т.М., Сайдалиев М.Д., 2016).

На уровне системы кровообращения структурный «след» адаптации выражается, прежде всего, в развитии структурных изменений в сердце (Меерсоно Ф.З., 1988; Румянцева Э.Р., Горулев П.С., 2005; Тухтаев Т.М., Сайдалиев М.Д., 2016). При адаптации на выносливость они представлены умеренной гипертрофией миокарда, увеличением числа коронарных капилляров и их плотности, сопровождающимся ростом просвета крупных коронарных артерий, увеличением концентрации миоглобина в миокарде (Wyatt H., Mitchel J., 1978).

В целом эти и другие структурные изменения, формирующиеся в процессе длительной адаптации к физическим нагрузкам в функциональной системе, образуют структурный «след» достаточно сложной архитектуры, который создает возможность интенсивной и в то же время экономичной мышечной работы, составляет базис устойчивой адаптации организма к мышечной работе (Гаркави Л.Х., Шихлярова А.И., 2004; Черепкина Л.П., Тристан В.Г., 2006; Тухтаев Т.М., Сайдалиев М.Д., 2016).

Четвертая особенность «следа» – это стадия «изнашивания» системы, ответственной за адаптацию. Данная стадия не является обязательной, так

как устойчивая адаптация к физической нагрузке может сохраняться в течение многих лет. Устойчивая адаптация отражает эффект конкретного фактора воздействия при исчерпании текущего адаптационного резерва организма (Верхошанский Ю.В., 1987; Исаев А.П., 2012).

Текущий адаптационный резерв организма – это запас адаптационной энергии, который обеспечивает организму возможность адаптивно-компенсаторных сдвигов в различных экстремальных условиях, требующих от организма проявления предельных напряжений (Верхошанский Ю.В., 1987; Ноздрачев А.Д. и др., 2004; Агаджанян Н.А. и др., 2010; Исаев А.П., 2012). Этап устойчивой адаптации обеспечивает переход от различных реакций несовершенных фаз к долговременной совершенной адаптации к конкретной спортивной деятельности. В работах А.П. Исаева (2010) были показаны особенности динамики функциональных показателей при формировании устойчивой адаптации. Существует определенный предел возможности организма, который обусловлен генетическими факторами, отвечать на тренирующие воздействия адекватными реакциями.

Таким образом, организм спортсмена и просто нетренированного человека является комплексом сложных систем, который подвержен различным изменениям в связи с нарушением механизма обратных связей. Рано или поздно наступает состояние, называемое срывом адаптации, и у спортсмена формируются новые связи, т.е. происходят новые структурные преобразования и проявляются интегральные фазовые характеристики устойчивой адаптации. Еще одним важным моментом, является то, что тренировочно-соревновательный режим высококвалифицированных спортсменов требует постоянных и быстрых перемещений в различные часовые пояса. Вследствие трансмеридианных перемещений развиваются нарушения заложенных эволюцией циркадианных биоритмов физиологических функций – десинхроноз, который рассматривается как фаза стресса (Степанова С.И., Галичий В.А., 2000; Кику П.Ф. и др., 2015).

Десинхронизация биоритмов приводит так же к истощению адаптивных резервов организма и сопровождается синдромом хронической усталости (Матюхин В.А. и др., 1984; Ежов С.Н., 2003; Кривошеков С.Г. и др., 2004; 2007). В случае хронической усталости система может «разрушаться», и поэтому в данном случае важны различные восстановительные мероприятия (Агаджанян Н.А. и др., 2010). Для того, что бы разработать индивидуальные программы реабилитации, например, для спортсменов в период соревнований и восстановления организма от тренировочных и соревновательных нагрузок, необходимо детальное изучение состояния физиологической системы в рамках общего адаптационного синдрома в условиях десинхроноза.

1.3 Общие представления о десинхронозе и его влиянии на организм человека и животных

В литературе встречается несколько определений биологических ритмов. Так, по мнению Ю. Ашоффа (1984), общим понятием биологического ритма является повторение некоторого события в биологической системе через более или менее регулярные промежутки времени (Ашофф Ю., 1984). Однако применительно к организму животных и человека биоритм рассматривается как автономный самоподдерживающийся процесс периодического чередования состояний организма и колебаний интенсивности физиологических процессов (Энциклопедический словарь медицинских терминов, 1982).

В России основу медико-биологического направления, которое изучает взаимосвязь состояния здоровья человека с биологическими ритмами, заложили известные физиологи И.М. Сеченов и И.М. Ухтомский. Огромная

роль в данных исследованиях также принадлежит К.Э. Циолковскому, А.Л. Чижевскому, В.И. Вернадскому.

Ф. Халбергом (1964) предложен термин «хроном», который предполагает, что временная организация живого подчиняется определенным правилам и закономерностям, являясь генетически детерминированной (Агаджанян Н.А. и др., 1996; Cornelissen T., Halberg F., 1996; Романов Ю.А., 2000). В процессе развития и адаптации организмов к различным условиям существования происходил постоянный отбор ритмов, обусловленных внешней периодикой (экзогенные ритмы). Цель их дальнейшей генетической детерминации, превращение ритмов в эндогенные, т.е. внутренне присущие организму. Такой способ генетического кодирования биологических ритмов позволял совершенствовать унаследованные временные коды жизнедеятельности и приобретать новые в процессе адаптации к идеальным условиям существования (Ашофф Ю., 1964; Анохин П.К., 1970; Goldbeter A., Decroly O., 1983).

Биологический ритм характеризуется 4 параметрами: мезор, период, амплитуда, фаза. Мезор – это средняя величина процесса, вокруг которого совершаются колебания. Периодом называют длительность одного полного цикла ритмических колебаний в единицу времени. А амплитуда ритма – это разность между максимальным или минимальным значением процесса и его средним уровнем. Фаза характеризуется как состояние колебательного процесса по отношению к оси времени и определяется отрезком времени от какой-либо точки отсчета до условного момента – начало ритма. Время наибольшего значения ритма характеризуется акрофазой (Сигида Р.С., 2004). К релятивным параметрам биоритма следует отнести и силу (или степень) резонансного взаимодействия. Выделяют чрезмерную (гиперсинхронизацию), умеренную (мезосинхронизацию) и слабую (гипосинхронизацию). Данный параметр устанавливается на основании представлений о норме степени резонансного взаимодействия. Признаками

резонансного взаимодействия могут служить сила периодического взаимодействия, ширина полосы синхронизации, амплитуды колебаний, степень соизмеримости их периодов, форма распределения их частот и фаз, процент синхронных (синфазных) колебаний и др. (Halberg F. et al., 1983).

Внутренние биологические ритмы выступают в качестве механизма адаптации, позволяющего эффективно функционировать организму, а также подстраивать внутренние процессы к периодическим изменениям внешней среды (Ежов С.Н., 2004; Aton, S.J., 2005; Паршина С.С., 2010; Зарипов А.А. и др., 2015). Ритмы генерируются клетками на уровне тканей, синхронизация этих ритмов иерархически осуществляется эндокринной и нервной системами (Abe M., 2002; Wirz-Justice A., 2005).

Основными синхронизаторами ритмики организма принято считать супрахиазматические ядра гипоталамуса и эпифиз, которые, в свою очередь, подстраивают свою ритмическую активность под внешние ритмы, обеспечивая организму оптимальные условия функционирования (Губин Г.Д., 1980; Комаров Ф.И., 2000; Aton, S.J., 2005; Арушанян Э.Б., 2012). В норме между ритмическими процессами внутри организма, либо между биоритмами и средовыми задающими ритм факторами существуют установившиеся фазовые соотношения (Ежов С.Н., 2004; 2007; Зарипов А.А. и др., 2015).

Рассогласование ритмов между собой или с внешними датчиками времени рассматривается как десинхроноз и характеризуется как состояние поиска адаптации (Халберг Ф., 1964; Агаджанян Н.А. и др., 1996; Такоева З.А., 1999; Степанова С.И., Галичий В.А., 2000; Урумова Л.Т., 2009).

По мнению Алякринского Б.С. (1972), десинхроноз – это нарушение естественного хода биологических ритмов, их взаимной согласованности и обязательный компонент общего адаптационного синдрома. Установлено, что в процессе биоритмической адаптации находят свое выражение все основные особенности стрессоподобных реакций. Так, стадия

резистентности характеризуется устойчивой согласованностью циркадианных ритмов. Эустресс отличается нарушением синхронизации ритмов организма и датчиков времени (внешний десинхроноз). При дистрессе отмечается внутренний десинхроноз (Мулик А.Б. и др., 2009).

Однако Костенко Е.В. и соавт. (2013) предлагают определение десинхроноза как патологического состояния организма, возникающего под действием экстремального фактора и характеризующегося нарушением (десинхронизацией) биоритмов.

Существует несколько классификаций десинхроноза. По общепринятой классификации (Латенков В.П., 1994; Комаров Ф.И., 2000; Ежов С.Н., 2004; Зарипов А.А. и др., 2015) его подразделяют на два вида:

1. Внутренний (эндогенный) – возникает при нарушении согласования ритмов внутри организма и, как правило, в результате функциональных или органических поражений структур центральной нервной системы, обусловленных заболеваниями (например, менингит, инсульт, новообразования головного мозга);

2. Внешний (экзогенный) – обусловлен расстройством синхронизации внутренних ритмов с внешними циклическими воздействиями.

По мнению Костенко Е.В. и соавт. (2013), экзогенные десинхронозы по своей этиологии классифицируются следующим образом:

- 1) фотодесинхронозы (воздействие постоянного освещения),
- 2) бародесинхронозы (резкое изменение атмосферного давления),
- 3) термодесинхронозы (изменение температуры),
- 4) десинхронозы перемещения (переезды, перелеты, вахтовая работа),
- 5) гелиодесинхронозы (изменение активности солнца),
- 6) социальные десинхронозы.

Выделяют также острый и хронический десинхроноз. Острый десинхроноз возникает при внезапном рассогласовании в действии на

организм внешних и внутренних водителей ритма. Хронический десинхроноз – это результат стабильной, затянувшейся во времени дизритмии. Ряд авторов описывают явный и скрытый десинхронозы. Явный имеет манифестные соматические и психические нарушения, скрытый протекает бессимптомно (Комаров Ф.И., 2000; Бреус Т.К. и др., 2002; Фомина Н.В., 2008).

Комаров Ф.И. (2000) предложил классификацию десинхронозов по механизмам развития:

1. Трансмеридианный десинхроноз центрального генеза. В основе его формирования лежит нарушение рецепции и трансмиссии синхронизирующего сигнала центральными осцилляторами – супрахиазматическими ядрами гипоталамуса (СХЯ) и эпифизом. Он носит транзиторный характер, так как отсутствуют структурные нарушения центрального осциллятора.

2. Возрастной десинхроноз комплексного генеза. Причины его развития имеют как центральное происхождение (нарушение межнейронных взаимодействий внутри СХЯ и снижение продукции мелатонина эпифизом), так и периферическое (нарушение рецепции тканями и органами сигнальной информации от центральных осцилляторов).

3. Индуцированный десинхроноз периферического или комплексного генеза. Его развитие детерминировано воздействием физико-химических факторов или инфекционных агентов, которые нарушают функции эфферентного звена циркадианной системы.

4. Патологический десинхроноз периферического генеза. Причина такого десинхроноза лежит в структурно-функциональных нарушениях на тканевом и органном уровнях. Патологический десинхроноз может быть спровоцирован как хронической, так и острой соматической патологией.

Десинхроноз является следствием расхождения ритмов как центральных, так и периферических осцилляторов. В нормально

функционирующем СХЯ ритмы транскрипции *Per1* и *c-Fos* в вентролатеральной и дорсомедиальной области находятся в фазе друг к другу. Так, в экспериментах L. Yan и соавт. (2010) было показано, что помещение животных в условия со сменой циклов света и темноты дважды за сутки приводит к расхождению ритмов *Per1*, которые находятся в антифазе друг другу в двух регионах СХЯ.

Десинхроноз может возникать из-за целого ряда внешних причин, как социальных, так и природных. Т.К. Бреус и соавт. (2002) проанализировали причины возникновения десинхроноза, что в дальнейшем привело к разделению их структурно на две основные группы: социальные и природные (Таблица 1).

Таблица 1 – Факторы возникновения десинхронозов

Социальные факторы	Природные внешние факторы
1. Биотропные факторы антропогенного происхождения: а) токсические вещества, например, алкоголь, физические и другие воздействия; б) совокупные социальные стрессы больших промышленных городов, связанные с напряженной работой или управлением транспортом, обилием информации и др.	1. Экстремальные природные условия
2. Рассогласование ритма сон-бодрствование при сменной и ночной работе	2. Изменения ритмов, действующих гелио-геофизических датчиков времени, таких как циклы солнечной активности, суточные и сезонные вариации погоды, изменения климата
3. Рассогласование между суточным стереотипом организма и дискретным временем, возникающим при трансмеридиональных перелетах	3. Ритмы геомагнитного поля Земли, вызванные вращением Солнца

Окончание таблицы 1

4. Орбитальные и межпланетные космические полеты	4. Апериодические изменения гелио-геофизических факторов, возникающие при солнечных вспышках и геомагнитных бурях
--	---

На сегодняшний день существует современная классификация стадий и синдромов процесса десинхроноза. В соответствии с исследованиями Е.В. Костенко и соавт. (2013), установлено 4 стадии десинхроноза: 1 – стадия временного рассогласования; 2 – стадия регуляторных нарушений; 3 – стадия энергетических или биохимических нарушений; 4 – стадия структурных нарушений источника колебаний и периода биоритмов. В связи со стадиями установлено 4 синдрома: 1 – астеноневротический (нарушение ритмов коры (головная боль, слабость, утомляемость)); 2 – нервно-дистрофический (нарушение ритмов подкорковых структур и гипоталамуса); 3 – вегетативные нарушения (нарушения ритмов вегетативной нервной системы); 4 – эндокринные нарушения.

В настоящее время многие исследователи доказали, что десинхронизация биологических ритмов лежит в основе социально-значимых заболеваний (Агаджанян Н.А., 1996; Комарова Ф.И., 2000; Бреус Т.К., 2002; Беляев С.Д., 2004; Бурдин В.Н., 2008; Костенко Е.В., Ханина Е.А., 2012; 2013).

Десинхронозы оказывают неблагоприятные эффекты на многие метаболические и гормональные процессы в организме (Morris C.J. et al., 2012). Так, у людей, которые имеют сменный рабочий график, выявлены нарушения сна, ожирение, желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые заболевания, высокий уровень триглицеридов и холестерина в крови, низкая концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛВП), случаи развития диабета (Анисимов В.Н., 2010). Длительное нарушение естественных ритмов сна и бодрствования неблагоприятно сказывается на женской репродуктивной системе (Mashoodh R. et al., 2008; Радыш И.В., 2011).

Экспериментальные исследования показали, что искусственное увеличение продолжительности светового периода на 2 – 4 часа в день приводит у крыс к увеличению продолжительности эстрального цикла, а в некоторых случаях и к его нарушению. Постоянное освещение приводит к увеличению порога чувствительности гипоталамуса к ингибирующему действию эстрогенов у самок крыс. Данный механизм является ключевым в старении репродуктивной системы, как у самок крыс, так и у женщин (Анисимов В.Н., 2007; 2010; Котельникова С.Н., 2015). Исследования В.Н. Анисимова (2010) на различных моделях искусственного освещения показали, что освещенность в 1,3 - 4,0 лк монохромного синего света или в 100 лк белого света подавляет продукцию мелатонина эпифизом (Анисимов В.Н., 2010). При круглосуточном освещении происходило нивелированное формирование пика мелатонина в пинеальной железе, что приводило к эндокринному заболеванию (гипопинеализм) (Rea M.S. et al., 2002). У экспериментальных животных при круглосуточном освещении обнаружены значительные нарушения показателей липидного спектра крови (Кузьминова И.А., Бондаренко Л.А., 2006). Постоянное действие освещения на беременных самок крыс во второй половине беременности приводило к задержке развития плода и затронуло его циркадианную систему: был нарушен уровень экспрессии м-РНК генов часов, снижено содержание и устранен ритм кортикостерона (Mendez N. et al., 2012; Котельникова С.Н., 2015).

В исследованиях Т.А. Замощиной (2006) установлено, что содержание крыс на крайних световых режимах (в периоды зимнего (СТ 6:18), летнего (СТ 18:6) солнцестояний и в условиях постоянного освещения 200 лк) сопровождается перестройкой ритмов содержания Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Li^+ в крови и моче в свободнотекущие. Это приводит к формированию разной степени выраженности десинхроноза (Замощина Т.А., Иванова Е.В., 2006). Помещение половозрелых белых крыс в условия световой и темновой

деприваций нарушало месячный ритм диуреза, при этом в случае эпифизарной гипофункции (постоянное освещение 500 лк, 7 дней) десинхроноз, оказывается, выражен сильнее, чем в условиях гиперфункции (Степанчук В.В., 2006). Различные условия освещения оказывают большое влияние на надпочечники. Показано, что экспозиция при ярком свете (10 000 лк) снижает плазменный уровень кортизола у людей (Jung С.М. et al., 2010). Постоянное освещение повышает уровень кортикостерона в плазме крови крыс, а также существенно нарушает ритмы его секреции. Отмечено, что постоянное освещение уменьшает уровень мелатонина во время субъективной ночи, и вызывает более низкое потребление пищи и воды у животных. Однако в поведении отмечено увеличение процессов возбуждения (Wideman С.Н., 2009).

В условиях постоянного освещения у крыс чаще обнаруживались такие заболевания, как пневмония, кератит, конъюнктивит, ринит и отит, на вскрытии чаще выявлялся опухолевый рост без признаков злокачественности. При изучении влияния круглосуточной темноты (световая депривация) выявилось снижение частоты развития доброкачественных и злокачественных опухолей (Букалёв А.В. и др., 2012). Показано, что темновая депривация ускоряла половое созревание, а также снижала как среднюю, так и максимальную продолжительность жизни крыс, в то время как световая депривация тормозила половое созревание и увеличивала среднюю продолжительность жизни (Хижкин Е.А. и др., 2013). Неяркий свет во время темной фазы дня ($0,08 \text{ мкВт/см}^2$) способствует нарушению циркадианных ритмов мелатонина, глюкозы, молочной кислоты и кортикостерона (Dauchy R.T. et al., 2010; Котельникова Н.С., 2015). Установлено, что помещение крыс на 6 недель в условия полной темноты вызывало увеличение уровня апоптоза моноаминергических нейронов голубого пятна (*locus coeruleus*) и формирование депрессивного поведенческого фенотипа в тесте принудительного плавания (увеличено

время замирания). Исследователи отмечали, что, несмотря на отсутствие влияния постоянной темноты на массу тела и индекс надпочечников, возможно, этот световой режим потенцирует реакцию на последующий стрессор, о чем говорит увеличенное фекальное число во время теста (Gonzalez M.M. et al., 2008). В условиях постоянной темноты у крыс так же было установлено увеличение энергопотребления в митохондриях клеток печени. При этом отмечены уменьшение активности АТФ-азы и мембранной текучести, увеличен протонный градиент, снижена пассивная протонная проходимость (Ramírez-Iñiguez A.L. et al., 2009). Установлено, что постоянное освещение, как и полная темнота сопровождаются увеличением относительного количества нейтрофилов и снижением относительного количества лимфоцитов в крови (Uzenbaeva L.V. et al., 2006).

Таким образом, несмотря на то, что на сегодняшний день накоплено достаточно большое количество опытных и экспериментальных данных по изучению влияния десинхроноза на организм, следует отметить, что подавляющее число исследований – это изложение фактов, которые в силу многообразия и сложности биологических явлений всегда имеют элемент новизны, но мало чем способствуют решению фундаментальных проблем (Moore R.J., 1997). В связи с этим особую актуальность приобретает дальнейшее изучение скорости адаптации разных физиологических систем организма, как животного, так и человека при изменении режима естественного освещения.

Резюме

Анализ данных литературы позволил нам установить, что на сегодняшний день влияние сочетанного и длительного воздействия двух стрессоров, таких как десинхроноз и физическая нагрузка на организм и адаптивные возможности человека и животных изучены достаточно слабо.

Сложность состоит в том, что как десинхроноз, так и физическая нагрузка, являются системными многофакторными, многосторонними и многоуровневыми процессами. Выраженность десинхроноза и скорость ресинхронизации циркадианной системы зависят от направления быстрого перемещения, количества преодолеваемых часовых поясов, возраста и пола человека, его хронотипа, продолжительности нахождения в новом часовом поясе и т.д. (Ежов С.Н., 2003; Кривошеков С.Г., 2007). Не меньшее количество факторов определяют характер и выраженность физического утомления и особенности восстановительных процессов после него на разных уровнях организма.

Выявлены некоторые закономерности хронофизиологических реакций у человека в фазах десинхроноза временной адаптации при трансмеридианных перелетах через 7 часовых поясов (Ежов С.Н., 2007). Изучены адаптивные возможности организма при тренировке в дополнительном «мертвом пространстве», в условиях жаркого климата (Солопова И.Н., 2013). Однако, в литературных источниках нет информации о влиянии последовательного воздействия двух стрессоров, таких как десинхроноз и физическая нагрузка на адаптивные возможности организма.

В этом плане представляется весьма актуальным изучение аспектов адаптации при сочетанном воздействии на организм данных стрессоров. Это позволит выявить новые данные в этом направлении на адекватных, экспериментальных моделях. Значимость таких исследований продиктована еще и необходимостью создания щадящих реабилитационных программ не только в спортивной медицине, медицине катастроф и экстремальных состояний, но и в обычной профессиональной деятельности человека в сложных экологических условиях.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1 Характеристика объектов и условий экспериментов

Экспериментальное исследование выполнено на 280 половозрелых крысах-самцах породы «Wistar» массой 280 – 300 г. Все животные получены из сертифицированного согласно GLP вивария НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). Животные содержались в стандартных условиях вивария Филиала ТНИИКиФ СибФНКЦ ФМБА России по 5 – 6 особей в клетке при естественном световом режиме и на стандартном рационе со свободным доступом к воде и пище. Круглогодично в помещении вивария поддерживается относительная влажность 50–65% и температура воздуха 20–25 °С. Эксперименты проводились в весенний период 2011 – 2013 года (конец марта – начало апреля). Все процедуры с животными выполнялись в утренние часы (с 9:00 до 11:00 местного времени) согласно правилам и рекомендациям гуманного обращения с животными, используемым для экспериментальных и иных научных целей (РФ ГОСТ Р-53434-2009. Принципы надлежащей лабораторной практики, 2010).

Выполнено три серии экспериментов.

В первой серии изучалась динамика работоспособности крыс в плавательном тесте с нагрузкой до полного утомления однократно в сутки в течение 15 дней подряд (Таблица 2).

Во второй серии нами изучалась динамика работоспособности крыс в плавательном тесте с нагрузкой до полного утомления после световой или темновой деприваций, после чего оценивалась поведенческая активность крыс в «открытом поле», исследовалось содержание лактата, кортикостерона и серотонина в сыворотке крови и проводился гистологический анализ

стрессчувствительных органов крыс после всех предъявленных нагрузок (Таблица 2).

Таблица 2 – Дизайн основного эксперимента

1 серия эксперимента				
Название групп	Контрольная группа – крысы, находившиеся в естественных условиях освещения и подвергавшиеся физической нагрузке в течение 15 дней			
Количество животных	20 крыс			
Изучаемые показатели	Работоспособность в плавательном тесте с нагрузкой до полного утомления (секунды)			
2 серия эксперимента				
Название групп	Интактная группа – крысы, находившиеся в естественных условиях освещения и не подвергавшиеся никаким воздействиям	Контрольная группа – крысы, находившиеся в естественных условиях освещения и подвергавшиеся физической нагрузке	Опытная группа № 1 – крысы, подвергавшиеся физической нагрузке после формирования у них экспериментального десинхроноза в виде круглосуточного освещения	Опытная группа № 2 – крысы, подвергавшиеся физической нагрузке после формирования у них экспериментального десинхроноза в виде круглосуточной темноты
Количество животных	10 крыс	10 крыс	20 крыс	20 крыс
Изучаемые показатели	Работоспособность в плавательном тесте с нагрузкой до полного утомления (секунды)			
	Поведенческая активность крыс в тесте «открытое поле»			
	Содержание лактата (ммоль/л) в сыворотке крови. Определение проводили стандартным биохимическим методом			

Окончание таблицы 2

Изучаемые показатели	Содержание кортикостерона (нг/мл) и серотонина (нг/мл) в сыворотке крови. Определение проводили ИФА методом
	Гистологический анализ стрессчувствительных органов (желудок, тимус, надпочечники, бедренная мышца). Данный анализ проводили стандартным гистологическим методом

В третьей серии проведен эксперимент по оценке сезонных особенностей содержания кортикостерона и серотонина в сыворотке крови крыс после моделирования светового десинхроноза и физического переутомления в виде плавательного теста с нагрузкой. Эксперименты проводились в зимний, весенний, летний и осенний периоды года (в январе, апреле, июле и октябре соответственно) (Таблица 3). В каждом сезоне года использовалась отдельная группа животных из одной популяции, выращенной в сертифицированном согласно GLP виварии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга г. Томска.

Таблица 3 – Дизайн дополнительного эксперимента

Зимний период (январь)		
Интактная группа – крысы, находившиеся в естественных условиях освещения и не подвергавшиеся никаким воздействиям	Опытная группа №1 – крысы, подвергавшиеся физической нагрузке после формирования у них экспериментального десинхроноза в виде круглосуточного освещения	Опытная группа №2 – крысы, подвергавшиеся физической нагрузке после формирования у них экспериментального десинхроноза в виде круглосуточной темноты
10 крыс	20 крыс	20 крыс
Весенний период (март – апрель)		
Интактная группа – те же условия воздействия, что и в зимний период	Опытная группа №1 – те же условия воздействия, что и в зимний период	Опытная группа №2 – те же условия воздействия, что и в зимний период
10 крыс	20 крыс	20 крыс

Окончание таблицы 3

Летний период (июль)		
Интактная группа – те же условия воздействия, что и в зимний период	Опытная группа №1 – те же условия воздействия, что и в зимний период	Опытная группа №2 – те же условия воздействия, что и в зимний период
10 крыс	20 крыс	20 крыс
Осенний период (октябрь)		
Интактная группа – те же условия воздействия, что и в зимний период	Опытная группа №1 – те же условия воздействия, что и в зимний период	Опытная группа №2 – те же условия воздействия, что и в зимний период
10 крыс	20 крыс	20 крыс
Примечание: у всех исследуемых групп животных изучали сезонное содержание кортикостерона (нг/мл) и серотонина (нг/мл) в сыворотке крови. Определение проводили ИФА методом.		

Для индукции экспериментального десинхроноза животные опытных групп в течение 10 дней круглосуточно находились при искусственном ярком освещении 150 LX либо при полном затемнении 2 – 3 LX (Замощина Т.А., 2000). Кормление и уход за животными, у которых моделировали световой десинхроноз, проводились исключительно при красном свете в разное время суток.

В качестве модели физической нагрузки использовалась методика принудительного плавания крыс до полного утомления (Волчегорский И.А. с соавт., 2000) в собственной модификации (патент на изобретение № 261706 от 21.04.2017 г.). Критерием полного утомления служили три безуспешные попытки крысы всплыть на поверхность, либо отказ от таких попыток и опускание на дно бассейна. О работоспособности животных судили по продолжительности плавания (в секундах). Плавательный тест проводился ежедневно в течение пяти дней подряд на всех исследуемых группах животных параллельно в одно и то же время суток (с 10:00 до 11:00 часов утра) сразу после помещения животных из депривированных условий в условия естественного освещения (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Проведение принудительного плавательного теста у крыс

Критическим условием при выполнении данного теста является интенсивность предъявленной нагрузки. Известно, что при плавании с грузом около 4,95% от массы тела у крыс устанавливается «устойчивое состояние», при этом уровень лактата в крови составляет в среднем 7 ммоль/л (Voltarelli F.A. et. al., 2002). Согласно литературным данным, плавание с грузом ниже или равное 5% от массы тела особи в течение 30 минут не приводит к увеличению уровня лактата в крови, соответствующего «устойчивому состоянию» и не влияет на обмен белка в мышцах. Однако при увеличении груза до 6,5% от массы тела усиливается катаболизм белка в камбаловидной мышце и регистрируется повышение уровня лактата в крови. Таким образом, «вынужденное плавание» мелких лабораторных животных с грузом 5% от массы тела можно считать моделью аэробной нагрузки. Плавание с грузом 10 – 13% является преимущественно анаэробной нагрузкой (Voltarelli F.A. et. al., 2008).

После завершения плавательного теста через сутки у всех групп животных оценивалась поведенческая активность в установке «открытое

поле» (Буреш Я., 1991). По завершении тестирования все животные выводились из эксперимента одномоментным декапитированием под CO₂ наркозом. У декапитированных животных для получения сыворотки кровь собиралась в чистую сухую пробирку. Затем кровь центрифугировалась без охлаждения при 2000 об./мин. в течение 15 мин., полученная сыворотка собиралась в пробирки «Eppendorf» и замораживалась. После размораживания для проведения биохимического и иммуноферментного анализов образцы сыворотки центрифугировались 1000 об./мин. в течение 2 мин. Образцы с гемолизированной сывороткой считались непригодными для дальнейшего анализа.

Затем у крыс препарировались желудок, тимус, надпочечники, бедренные мышцы и проводилась макроскопическая оценка данных органов. После этого кусочки органов (максимальный размер 15×5×5 мм) фиксировались в 10% нейтральном водном растворе формалина для последующего гистологического анализа. Гистологический анализ проводился совместно с научным сотрудником экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России канд. мед. наук С.С. Гутором, за что автор приносит ему искреннюю признательность.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Исследование поведенческой активности крыс в тесте

«открытое поле»

Тест «открытое поле» является одним из ведущих инструментов оценки индивидуально-типологических особенностей поведения мелких

экспериментальных животных – крыс или мышей (Мельников А.В. и др., 2004). Природно-экологические особенности существования этих млекопитающих таковы, что при помещении их в установку «открытое поле» они испытывают определенный стресс, который отражается на поведении (Маркель А.Л., 1981; Буреш Я., 1991). Выявление устойчивых и неустойчивых к эмоциональному стрессу животных позволяют выводить коэффициент индивидуальной прогностической устойчивости к стрессу (Томова Т.А. и др., 2015). Согласно классическим представлениям, в «открытом поле» проявляются ориентировочно-исследовательская и защитно-оборонительная поведенческие реакции (Буреш Я. и др., 1991). Как правило, ориентировочно-исследовательская реакция крыс оценивается по горизонтальной и вертикальной составляющим двигательной активности, времени реакции обнюхивания. Эмоциональное состояние животного оценивают по числу уринаций, дефекаций и груминговой активности (Буреш Я. и др., 1991; Шаляпина В.Г. и др., 2003).

Использованная в тесте установка «открытое поле» представляла собой круглую арену диаметром 1 м с высотой стенок 0,5 м из белого пластика, дно которой расчерчено на 25 равных секторов. Освещение производилось лампой мощностью 100 Вт, подвешенной на высоте 1,5 м от дна арены (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Общий вид установки «открытое поле» для оценки поведенческой активности крыс

Не менее чем за 1 час до тестирования исключалась перегруппировка животных, кормление, взятие в руки и другие активные манипуляции. Эксперимент проводился в полной тишине без посторонних звуков. Крыса помещалась в центр арены, и в течение 3-х мин. регистрировались количество перемещений с квадрата на квадрат (горизонтальная активность), количество стоек на задних лапках (вертикальная активность), количество обследований отверстий (норковый рефлекс), количество умываний (груминг), число актов дефекации.

2.2.2 Определение концентрации лактата в сыворотке крови

Для оценки уровня гликолитических процессов при десинхронозе и физической нагрузке определялось содержание лактата (молочной кислоты) в сыворотке крови крыс. Известно, что уровень молочной кислоты в крови отражает интенсивность анаэробных процессов (в основном, гликолиза), например, в скелетных мышцах экспериментальных животных, определяя их гликолитическую способность и эффективность выполненных физических нагрузок (Brooks G.A., Dubouchaud H. et al., 1999; Brancaccio P., 2010).

Определение концентрации лактата в сыворотке крови у животных проводилось колориметрическим методом (Камышников В.С., 2000; Долгов В.В., Меньшикова В.В., 2012).с использованием набора реагентов «Ольвекс диагностикум» (Санкт-Петербург)

Принцип метода:

Молочная кислота+O₂- лактатоксидаза→пируват+2H₂O₂

H₂O₂+4-амино-антипирин+4-хлорофенол-пероксидаза→хинонимин
+4H₂O

Концентрация хинонимина, определяемая фотометрически, пропорциональна концентрации молочной кислоты в пробе.

В эксперименте измерялась оптическая плотность опытной и калибровочной проб против контрольной пробы с помощью биохимического анализатора «BiochemSA» (High Technology, США) при длине волны 500 нм.

2.2.3 Определение содержания кортикостерона в сыворотке крови

Для установления возможного развития стресса в организме животных после формирования у крыс экспериментального десинхроноза (в виде круглосуточной темноты или круглосуточного освещения) и физической нагрузки (принудительного плавания крыс до полного утомления с грузом 10% от массы тела конкретной особи) измерялся уровень кортикостерона в сыворотке крови.

Содержание исследуемого гормона в сыворотке крови после размораживания, определялось с помощью твердофазного иммуноферментного «сэндвич» метода (ELISA) (Егоров А.М., 1991; Круглов С.В., 2010). Процедура выполнения иммуноферментного анализа проводилась по инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («IBL», Германия). Перед использованием все реагенты прогревались до комнатной температуры. Каждый флакон с реагентом аккуратно перемешивался, избегая образования пены.

Иммуноферментный анализ проводился с использованием поликлональных антител кортикостерона, нанесенных на внутреннюю поверхность полистирола в микротитровальных ячейках. В ячейки микропланшета добавлялось по 100 мкл исследуемой сыворотки крови, стандартов кортикостерона с известными концентрациями и контрольного

раствора из набора. Затем в каждую лунку вносилось по 100 мкл ферментного конъюгата и инкубировалось 16–20 ч при 2–8 °С. После трехкратной автоматической промывки буфером в каждую ячейку добавлялось по 200 мкл раствора субстрата с красителем и пробы инкубировались при комнатной температуре. Через 30 мин раскапывалось по 50 мкл «стоп-реагента». Измерения проводились с помощью планшетного фотометра «StatFax 303 Plus» (США) при длине волны 450 нм. Концентрация гормона вычислялась по калибровочной кривой из прилагаемого набора.

2.2.4 Определение содержания серотонина в сыворотке крови

До проведения иммуноферментного анализа проводилось ацилирование серотонина, включающее превращение серотонина в N-ацилсеротонин, с одновременным разведением образца с ацилирующим реагентом, который содержит ангидрид уксусной кислоты и ацетон. Затем контрольный и опытный образцы с помощью пипетки разливались по 20 мкл в пробирки, затем добавлялись по 100 мкл рабочего буфера и полученная смесь перемешивалась. Далее добавлялось 25 мкл ацилированного реагента к каждому исследованному образцу, и они инкубировались 15 мин при температуре 37 °С. Пипеткой добавлялось по 2 мл рабочего буфера и центрифугировалось 10 мин при 1500 об./мин. Затем раскапывались по 50 мкл стандарта, ацилированные контроль и образцы в лунки микротитровального планшета. Затем добавлялось по 50 мкл серотонин-биотина и по 50 мкл серотониновой антисыворотки в каждую лунку. Инкубировались при комнатной температуре на орбитальном шейке 500 об./мин, по окончании инкубации микропланшеты промывались. Добавлялось 150 мкл свежеприготовленного ферментного конъюгата в

каждую лунку, инкубировались 60 мин при комнатной температуре и промывались фосфатно-солевым буфером. Добавлялось 200 мкл раствора субстрата и после 60 мин инкубации добавлялось 50 мкл стоп-раствора. С помощью фотометра измерялась оптическая плотность при длине волны 405 нм (Егоров А.М., 1991; Круглов, С.В., 2010).

2.2.5 Гистологический анализ внутренних органов

Приготовление гистологических препаратов осуществлялось следующим способом: аутопсии, полученные посмертно, фиксировались в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 24 ч., промывались в проточной воде и обезвоживались в растворе для гистологической обработки (обезвоживание и просветление) на основе абсолютизированного изопропилового спирта IsoPrep (БиоВитрум, Санкт-Петербург). После обезвоживания образцы тканей заливались в гомогенизированную парафиновую среду для заливки HISTOMIX (БиоВитрум, Санкт-Петербург). Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм, полученные при помощи санного микротомы МС-2, окрашивались гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону (BioOptica, Италия). Окрашенные препараты заключались в синтетическую монтирующую среду BioMount (BioOptica, Италия). Анализ гистологических препаратов проводили на микроскопе Axioskop 40 (CarlZeiss, Германия). Микрофотографии гистологических препаратов получались с помощью фотокамеры Canon G10 (Япония). Всего было изготовлено и проанализировано 480 гистологических препаратов.

2.2.6 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ Statistica 8.0. (Stat Soft, США).

При обработке результатов (динамики работоспособности, поведенческой активности крыс в «открытом поле» в условиях светового десинхроноза и физического переутомления, а также содержания кортикостерона, серотонина, лактата в сыворотке крови крыс после аналогичных нагрузок) было установлено, что исследуемые признаки не подчинялись закону нормального распределения, поэтому для дальнейшего расчёта использовали непараметрические критерии: медиана (Me) и квартили ($Q_1 - 25\%$; $Q_3 - 75\%$). Проверку нормальности распределения проводили методом Шапиро-Уилка. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, используемого для двух независимых выборок, и критерия Вилкоксона, используемого для проверки различий между зависимыми выборками.

При анализе динамики работоспособности крыс в плавательном тесте с нагрузкой после световой или темновой деприваций проводился анализ парных множественных сравнений непараметрическим критерием Фридмана. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (Медик В.А. и др. 2000).

Для выявления цирканнуальных ритмов, первичные хронограммы годовой динамики содержания кортикостерона и серотонина обрабатывали с помощью косинор-анализа, предложенный Ф. Халбергом и модифицированный В. М. Ерошенко и А. А. Сорокиным (1980). Косинор и ANOVA методы используют для обнаружения циркадных и ультрадианных ритмов (Le Fur I., 2001). Для косинор-анализа важным является длительность наблюдения и количество объектов исследования. В ситуации, когда снимать

показатели на одном объекте в течение нескольких суток затруднительно, вместо одного объекта можно взять однородную по каким-либо показателям группу объектов и проводить измерения в течение суток (Maggioni C. et al., 1999). В последнем случае их число должно быть не менее 4-х и время между замерами не более 6 ч (Васильев Н. В. и др., 1981; Асланян Л. Н. и др., 1984). При этом длина ряда полученных показателей должна быть не менее, чем в 2 раза больше длины выявляемого периода (Комаров Ф.И., 1989). При равноотстоящих наблюдениях вычисляют автокорреляционную функцию (Комаров Ф. И., 1989). Суть косинор-анализа состоит в том, что на основании косинусоид, присущих отдельным индивидуумам, находят усредненную косинусоиду, которая характерна для данной группы, и определяют доверительные интервалы, в границах которых могут меняться параметры ритмов отдельных представителей группы (Асланян Н.Л., 1979).

Входной информацией для группового косинор-анализа служит пучок индивидуальных суточных хронограмм. На первом этапе производится аппроксимация индивидуальных суточных кривых гармониками с заданным периодом, на основании которых вычисляются амплитуда и акрофаза синусоиды заданного периода, доверительный интервал для мезора (среднесуточного уровня), амплитуды и акрофазы группового ритма. Ряд аппроксимируют выражением:

$$Y(i) = M + A \cos(\omega t_i + \varphi),$$

где $Y(i)$ – значение аппроксимированной ординаты, M – мезор, A – амплитуда, ω – угловая частота, t_i – значение на абсциссе, φ – акрофаза. Оценка неизвестных параметров (M , A и φ), как правило, решается в математической статистике методом наименьших квадратов (Комаров Ф. И., 1989). Затем строится доверительный эллипс, содержащий с заданной степенью вероятности (95%) точку, характеризующую среднее значение амплитуды и акрофазы изучаемого ритма. Эллипс рисуется в круге, на линии окружности которого указаны время суток и угловые радиусы (Рисунок 3).

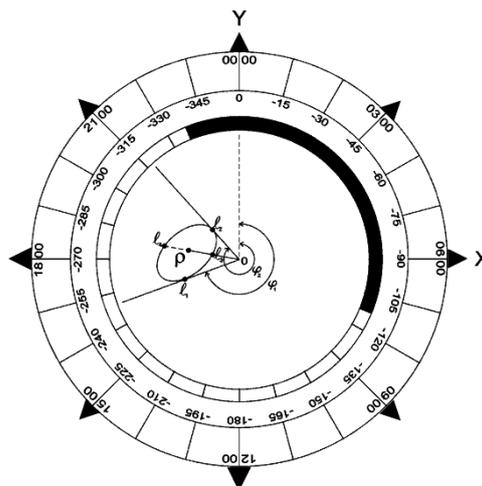


Рисунок 3 – Доверительный эллипс, полученный при обработке хронобиологической информации методом косинор

Акрофаза ритма имеет доверительные границы (ϕ_1 и ϕ_2) (в часах и градусах) – углы, образованные касательными эллипса и осью, которая указывает на эталонное время акрофазы (в данном случае 360°). Длина вектора OP указывает на величину амплитуды, а отрезки OL_3 и OL_4 составляют доверительный интервал амплитуды. При отвержении нулевой гипотезы вычисляются координаты точек пересечения L_3 и L_4 радиус-вектора, исходящего из полюса O с эллипсом, и координаты точек касания L_1 и L_2 с эллипсом касательных, исходящих также из полюса O . При этом доверительный эллипс не проходит через центр координат. Если эллипс покрывает полюс O (центр координат), то данный ритм считается статистически незначимым. Для сравнения ритмов друг с другом вычисляются параметры двух доверительных эллипсов. В случае, если они не пересекаются, делается заключение, что сравниваемые ритмы являются статистически различными с вероятностью 95%. Недостатком косинор-анализа является неучтенность несинусоидальной формы волны в суточных хронограммах.

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.1 Влияние световой и темновой деприваций на работоспособность крыс

Физическая работоспособность является выражением жизнедеятельности человека. Она проявляется в различных формах мышечной активности и зависит от способности, готовности человека к физической работе (Солодков А.С., 2014). В настоящее время физическая работоспособность наиболее широко исследуется только в спортивной практике (Сонькин В.Д., 2007; 2010; Фудин Н.А. и др., 2009; 2012; 2013; 2014). В современном спорте – спорте высших достижений различные системы организма функционируют в режиме около предельных напряжений, что позволяет изучать особенности адаптации организма к различным экстремальным условиям. Имеющиеся на сегодняшний день данные, полученные на материалах спортивной деятельности (физиологии), свидетельствуют о недостаточной изученности процесса адаптации к экстремальным физическим нагрузкам (Исаев А.П., 2003; Платонов В.Н., 2005; Мищенко В.С., 2007; Исаев А.П., 2010).

Термин «физическая работоспособность» употребляется достаточно широко, однако ему не дано пока единого теоретически и практически обоснованного определения. По мнению ряда ученых, предложенные дефиниции работоспособности нередко носят односторонний характер и не всегда учитывают функциональное состояние организма и эффективность труда (Виноградов М.И., 1969; Аулик И.В., 1990). Другие авторы считают, что работоспособность следует оценивать по критериям профессиональной деятельности и состояния функций организма, т.е. с помощью прямых и

косвенных ее показателей (Загрядский В.П., Егоров А.С., 1971). Для спортивной физиологии формулировок «физическая работоспособность» множество, но почти все они страдают либо отсутствием конкретности, либо сужают понятие физической работоспособности до результатов единичного теста. По мнению В.Д. Сонькина (2010), физическая работоспособность – это комплексное понятие, которое можно определить как интегральную психофизическую характеристику организма, отражающую свойства скелетных мышц, вегетативное, субстратное и энергетическое обеспечение, нервную и гуморальную регуляции, а также нервно-психические свойства и мотивацию индивидуума, количественно выражающиеся в величине объема и (или) интенсивности (мощности, скорости) произведенной механической работы.

Если говорить о спорте, то в приведенное выше определение «работоспособности» следует добавить, что прямые показатели у спортсменов позволяют оценивать их спортивную деятельность как с количественной (метры, секунды, килограммы, очки и др.), так и с качественной (надежность и точность выполнения конкретных физических упражнений) сторон. К косвенным показателям относят различные физиологические, биохимические и психофизиологические показатели, характеризующие изменения функций организма в процессе работы. Установлено, что косвенные показатели работоспособности в процессе труда ухудшаются значительно раньше, чем ее прямые критерии. Это дает основание использовать различные физиологические методики для прогнозирования работоспособности человека, а также для выяснения механизмов адаптации к конкретной профессиональной деятельности, оценке развития утомления и анализа других функциональных состояний организма (Сонькин В.Д. 2007; 2010).

На сегодняшний день наиболее известные способы моделирования десинхронизации – световые, при которых экспериментальные животные

содержатся от 10 суток до 6 месяцев на инверсированном световом режиме, либо на круглосуточном освещении или темноте (Замощина Т.А., 2000; Котельникова С.В. и др., 2012; 2014; 2015; Лабунец И.Ф., Бондаренка Л.А., 2013). Известно, что световая или темновая депривации на протяжении 10 суток (Замощина Т.А., 2000) и более (Котельникова С.В. и др., 2012; 2014) сопровождаются мощным внутренним десинхронозом многих физиологических функций. Потеряв внешний датчик времени – освещенность – одни из них перестраиваются на свободнотекущий режим со своим периодом, другие становятся аритмичными (Ашофф Ю., 1984). Важно подчеркнуть, что при длительном десинхронозе нарушается согласованная деятельность во времени не только функциональных систем, но и внутриклеточных процессов (Котельникова С.В. и др., 2012; 2014).

Одной из моделей физического переутомления у животных является тест «принудительного плавания». Данный тест предназначен для интегральной оценки механизмов резистентной стратегии адаптации (Волчегорский И.А. и др., 2000).

На данном этапе исследования с целью выявления особенностей адаптивных реакций крыс к физической нагрузке в условиях световых десинхронозов изучалась динамика работоспособности крыс в плавательном тесте с нагрузкой до полного утомления. Данное исследование было проведено в два серии экспериментов. В первой серии в естественных условиях освещения выявлялась особенность адаптации крыс к физической нагрузке в условиях длительного 15-дневного «принудительного плавания». В изучении проблемы адаптивных реакций организма рядом исследователей были выбраны различные по длительности сроки проведения теста «принудительного плавания» (Бобков Н.Г., 1984; Волчегорский И.А., 2000; Зайцева М.С. и др., 2015). В нашем исследовании 15-дневное предъявление используемого теста было выбрано, поскольку мы предполагали, что за этот период у животных может развиваться тренированность к предъявленной

нагрузке. Таким образом, у крыс можно выявлять разные фазы адаптации к физической нагрузке.

В эксперименте «принудительное плавание» проводилось по модифицированной методике (см. материалы и методы исследования). Животные плавали до полного утомления, критерием которого служили три безуспешные попытки всплыть на поверхность, либо отказ от таких попыток с опусканием на дно. О работоспособности судили по продолжительности плавания в секундах.

Проведенный эксперимент показал, что в процессе адаптации к хроническим физическим нагрузкам на 1-й–3-й дни исследования работоспособность у крыс оставалась на исходном уровне (Таблица 4), с некоторой тенденцией к её повышению.

Таблица 4 – Динамика работоспособности крыс в тесте 15-дневного принудительного плавания

Дни эксперимента	Продолжительность плавания, (с); Me (Q ₁ ;Q ₃)
1	69 (57; 96)
2	73 (61; 89)
3	81 (60; 90)
4	96 (84; 107), p=0,01
5	90 (80; 105)
6	85 (69; 101)
7	100 (85; 115)
8	124 (91; 149)
9	102 (84; 114)
10	94 (79; 116)
11	142 (105; 181), p=0,02
12	117 (87; 208)
13	105 (89; 191)
14	116 (93; 161)
15	102 (89; 162)

Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q₁ – 25 %; Q₃– 75 %), p – уровень статистической значимости по отношению к первому предъявлению плавательного теста.

На четвертые сутки эта тенденция реализовалась в достоверное повышение изучаемого показателя (Таблица 4). С 4-го по 11 дни исследования отмечалось волнообразное изменение работоспособности в пределах величин от 85 до 124 с, с достижением максимума к 11-му дню эксперимента. В последующие, с 12-го по 15-й день происходило понижение данного показателя, который оставался на уровне 5-11 дня эксперимента. Описанная динамика свидетельствует о фазном проявлении адаптации к физическим нагрузкам, что было ранее описано в обзоре литературы (Меерсон Ф.З., 1988).

Согласно Ф.З. Меерсону (1988), полученные в нашем эксперименте результаты работоспособности крыс в условиях длительного 15-дневного «принудительного плавания» соответствуют первым двум фазам адаптации. Очевидно, с 1 по 5 день плавания проявлялась фаза «срочной» адаптации. Как описывает Ф.З. Меерсон (1988), на данной стадии в зависимости от вида мышечной работы двигательный ответ нетренированного организма может быть либо недостаточно мощным по силе, либо менее продолжительным по времени. В ответ на нагрузку происходит интенсивное возбуждение корковых, подкорковых и нижележащих двигательных центров, ответственных за двигательную реакцию. Этот процесс формирует первую стадию новых условнорефлекторных двигательных навыков и может сопровождаться ярко выраженной стресс-реакцией за счет активации стресс-реализующей системы (Виноградов М.И., 1983). Результатами этой реакции являются мобилизация энергетических ресурсов организма, их перераспределение в органы и ткани функциональной системы адаптации, а также формирование структурной основы долговременной адаптации (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Исаев А.П., 1993; 2003).

Однако, с 5-го по 15-й дни нашего эксперимента проявлялась вторая переходная стадия долговременной адаптации к физическим нагрузкам. Происходило увеличение интенсивности и длительности двигательной

реакции, которая в результате этого становилась более точной, экономной и функциональная система организма, ответственная за адаптацию, начинала оптимизироваться, несмотря на интенсивную двигательную нагрузку (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Исаев А.П., 1993; 2003).

Второй этап эксперимента был посвящен оценке влияния световой или темновой деприваций, т.е. десинхронозов, в стадии срочной аварийной адаптации крыс к физической нагрузке в виде плавательного теста. Для этого динамика работоспособности крыс в плавательном тесте с нагрузкой изучалась в течение 5 дней при естественном освещении после 10-дневной световой или темновой деприваций.

Животные были разделены на 3 группы. Первая группа животных (контрольная группа) находилась в естественных условиях освещения и подвергалась физической нагрузке до полного утомления. Вторая группа животных была подвергнута физической нагрузке после формирования у них экспериментального десинхроноза в виде круглосуточного освещения (темновая депривация). Третья группа животных претерпевала физическую нагрузку после формирования у них экспериментального десинхроноза в виде круглосуточной темноты (световая депривация).

Проведенный эксперимент показал, что у крыс контрольной группы в условиях естественного освещения при ежедневной физической плавательной нагрузке до полного утомления от первого к третьему дню эксперимента происходило увеличение времени активного плавания с последующей стабилизацией показателя (Таблица 5).

Однако в группах после световых десинхронозов отмечено нарушение динамики показателей физической работоспособности (Таблица 5). Согласно статистическому анализу (парные множественные сравнения непараметрическим тестом Фридмана), динамика плавания крыс, содержащихся в условиях круглосуточного освещения или круглосуточного затемнения, статистически значимо отличалась от динамики плавания

животных контрольной группы. У крыс, содержащихся как на круглосуточном освещении, так и в темноте, в первый день принудительного плавания увеличивалась работоспособность на 40% по сравнению с контрольной группой. Работоспособность животных в первый день предъявления плавательной нагрузки после отмены деприваций достигала такого же уровня, как у контрольных крыс на 3-й–5-й дни плавательного теста работоспособности (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика работоспособности крыс в плавательном тесте с нагрузкой после световой или темновой деприваций

Группы животных	Продолжительность плавания (с), Me (Q ₁ ;Q ₃)				
	Дни плавания				
	1	2	3	4	5
Контрольная группа (n=10)	68 (64;77)	75 (63;82)	90 (75;96) p=0,03	90 (76;113) p=0,03	90 (71;93) p=0,03
Темновая депривация+физическая нагрузка (n=20)	81 (73;84) p ₁ =0,02	60 (53;71) p=0,01	60 (55;72) p=0,001	60 (60;78) p=0,02	50 (44;57) p=0,005
Световая депривация+физическая нагрузка (n=20)	86 (71;94) p ₁ =0,02	71 (61;84)	80 (60;108)	63 (50;70) p=0,03	58 (50;65) p=0,03
Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q ₁ – 25 %; Q ₃ – 75 %), p – уровень статистической значимости по отношению к первому предъявлению плавательного теста соответствующей группы; p ₁ – уровень статистической значимости по отношению к первому предъявлению плавательного теста контрольной группы					

Однако, начиная со второго дня физической нагрузки, после темновой депривации отмечалось статистически значимое уменьшение работоспособности крыс с последующей стабилизацией показателя. Напротив, в группе животных, содержащихся при круглосуточном

затемнении, на 2-й и 3-й дни исследования не было достоверных изменений работоспособности по сравнению, как с контрольной группой, так и с аналогичным показателем в первый день предъявления плавательного теста. Статистически значимое уменьшение работоспособности в этой группе происходило только на 4-й и 5-й дни эксперимента. Следует отметить, что в данных условиях эксперимента зафиксировано большее уменьшение работоспособности у крыс после темновой депривации по сравнению с группой, находившейся в условиях световой депривации, однако эти различия не имели статистической значимости (Таблица 5).

Таким образом, работоспособность крыс, находившихся в естественных условиях освещения и подвергавшихся плавательному тесту в течение 5 дней, плавно возрастала (Таблица 5). А работоспособность крыс, подвергавшихся физической нагрузке после формирования у них экспериментального десинхроноза в виде круглосуточного освещения или круглосуточной темноты, наоборот, понижалась и становилась в последующие дни даже ниже, чем исходная работоспособность в контрольной группе (Таблица 5).

Полученные нами результаты подтверждают известную гипотезу Ф.З. Меерсона о том, что адаптация к одним стрессорным ситуациям может повышать устойчивость организма к другим (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988). Однако, в нашем случае она проявилась наилучшим образом только при первых предъявлениях принудительного плавательного теста с нагрузкой после отмены деприваций. Можно предположить, что световой десинхроноз адаптировал животных к последующей физической нагрузке, о чем и свидетельствовало увеличение времени плавания крыс в первые дни предъявления нагрузок. В дальнейшем (2-й–5-й дни плавания) на фоне светового десинхроноза при многократном воздействии стрессирующего фактора в виде плавательной нагрузки у животных развивалось утомление и, возможно, стадия истощения.

Таким образом, не только срочная адаптация к физическим нагрузкам в условиях десинхроноза протекала быстрее, но быстрее, очевидно, развивалось и истощение, причем с разной динамикой в зависимости от характера деприваций. Известно, что характер деприваций и предистория режима освещения определяют выраженность десинхроноза, что и отразилось на динамике работоспособности (Замощина Т.А., 2000; 2004; 2006; Котельникова С.В., 2012; 2014).

Совершенно очевидно, что описанные нами особенности адаптивных изменений работоспособности крыс в зависимости от характера световых десинхронозов, по-видимому, связаны с изменениями и/или нарушениями ответственных функциональных систем организма. Рассмотрению этих вопросов посвящены следующие разделы данного исследования.

3.2 Изменение содержания лактата в сыворотке крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки

Интенсивные физические нагрузки, превышающие адаптационные возможности организма, нередко приводят к метаболическим нарушениям в организме с последующим развитием утомления и снижением, например, спортивных результатов (Роженцов В.В., Полевщиков М.М., 2006; Nicolaidis M.J., 2008). Метаболическая активность демонстрирует разного рода цикличность, характеризуя адаптивные изменения функциональной системы организма. По масштабу изменчивости именно биохимическая индивидуальность является первичной, тогда как внешние проявления представляют собой только ее отражение (Агаджанян Н.А. и др., 2003). Известно, что напряженная мышечная деятельность сопровождается значительными метаболическими и гематологическими изменениями. Длительное функционирование организма в подобных условиях может

явиться причиной истощения его функциональных резервов, выраженной в состояниях физического перенапряжения и перетренированности. Механизмы развития их до конца не изучены, однако в литературе имеются данные, что это может быть связано с острым нарушением метаболизма пуринов (Конвай В.Д., Золин П.П., 2003). Известно, что в анаэробных условиях при недостаточном поступлении кислорода, пируват преобразуется в лактат. Их количество характеризует соотношение гликолитического и окислительного превращений углеводов (Brancaccio P., 2010).

Как известно, уровень лактата (молочной кислоты) в крови отображает интенсивность анаэробных процессов (в основном, гликолиза) в наиболее «работающих» органах (Brooks G.A., Dubouchaud H. et al., 1999). Данный метаболит является маркером гипоперфузии тканей и показателем кислотно-основного состояния организма. Основное количество молочной кислоты поступает в кровь из скелетных мышц, мозга и эритроцитов. На сегодняшний день известно, что при физических нагрузках у человека ее содержание в крови может возрасти в 10-15 раз по сравнению с базовым уровнем (Geir S., Robstad B. et al., 2005). Однако у тренированных спортсменов уровень лактата при обычной физической нагрузке не должен превышать базовый более чем в 2,2 раза (пороговая величина 4 ммоль/л). Но у этих же тренированных спортсменов данный показатель может возрасти в 25-30 раз при максимальных нагрузках в спорте высоких достижений. Согласно литературным данным, при нарастающей интенсивности физической нагрузки существует момент, начиная с которого, концентрация лактата в крови резко увеличивается (Geir S., Robstad B., 2005). Возрастание величины лактатного порога при адаптации к спортивным тренировкам достаточно хорошо описано (Davis J.A., 1985; Billat V.L., Sirvent P., 2005; Billat V.L., Koralsztejn J.P., 2009), и авторами предложены гипотетические молекулярные механизмы подобного сдвига (Davis J.A., 1985; Brooks G.A., Dubouchaud H., et al., 1999; Billat V.L., Sirvent P., 2005). Тем не менее, J.A. Davis (1985)

показывает, что оценка динамики изменения концентрации лактата не может служить методикой определения величины анаэробного порога. Усиленный выброс лактата является лишь показателем уже свершившегося перехода метаболизма глюкозы на преимущественно гликолитический и не отражает причину начала повышенного образования лактата, а, соответственно и истинную точку порога анаэробного обмена. Практически все исследования в области метаболизма при физической работе оперируют предположением о том, что увеличение концентрации лактата связано с началом локальной мышечной гипоксии при определенной интенсивности работы (Yoshida Y., Holloway G.P. et al., 2007; Corbett J., Barwood M.J., 2009). Таким образом, физические нагрузки могут приводить к метаболическим изменениям во всем организме, и уровень лактата является одним из показателей интенсивности мышечной деятельности и нарушения ее энергообмена.

На данном этапе для оценки уровня гликолитических процессов в организме лабораторных животных после световых десинхронозов и физической нагрузки определяли содержание лактата в сыворотке крови крыс. После завершения плавательного теста все четыре группы животных сразу же выводились из эксперимента одномоментным декапитированием под CO₂ наркозом. Кровь собиралась для дальнейшего определения лактата в сыворотке.

Проведенный эксперимент показал, что в контрольной группе животных после пятого предъявления плавательного теста с нагрузкой при естественном освещении происходило увеличение в 2,5 раза содержания лактата в сравнении с интактной группой крыс (Таблица 6).

Как было представлено в разделе 3.1, у крыс контрольной группы в условиях естественного освещения при ежедневной физической плавательной нагрузке до полного утомления от 1-го к 3-му дню эксперимента происходило увеличение времени активного плавания с последующей стабилизацией показателя. Предположительно, увеличение

содержания лактата в сыворотке крови контрольной группы отражает интенсивность мышечной работы крыс во время активного плавания.

Таблица 6 – Уровень лактата в сыворотке периферической крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки

Группы животных	Уровень лактата (ммоль/л), Me (Q ₁ ;Q ₃)
Интактная группа (n=10)	2,3 (2,2; 2,3)
Контрольная группа (n=10)	5,2 (4,6; 5,7), p=0,02
Темновая депривация+физическая нагрузка (n=20)	2,1 (1,8; 2,3), p ₁ =0,003
Световая депривация+физическая нагрузка (n=20)	2,3 (2,2; 2,3), p ₁ =0,01
Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q ₁ – 25 %; Q ₃ – 75 %), p – уровень статистической значимости по отношению к интактной группе, p ₁ – уровень статистической значимости по отношению к контрольной группе.	

По нашим наблюдениям с 1-го по 5-й день плавания у животных формировалась стадия «срочной» адаптации. Известно, что на уровне двигательного аппарата в процессе «срочной» адаптации включаются дополнительные группы моторных нейронов и связанных с ними мышечных волокон (Зимкин Н.В., 1984). В результате этого сила и скорость сокращения мышц оказываются ограниченными, хотя и максимально достижимыми для данной стадии адаптации. Интенсивность и длительность мышечной работы на данной стадии связана также с возможностями локализованной в мышечной клетке системы преобразования энергии, главным образом, в митохондриях (Меерсон Ф.З., 1988; Румянцева Э.Р., Горулев П.С., 2005; Солодков А.С, Сологуб Е.Б., 2017).

Известно, что интенсивная мышечная работа быстро приводит к снижению содержания в скелетных мышцах креатинфосфата, гликогена, АТФ (Меерсон Ф.З., 1988), что возможно и объясняет рост концентрации лактата в сыворотке крови у контрольных животных, которые получали только физическую нагрузку.

При гистологическом анализе бедренной мышцы крысы контрольной группы обнаружен интерстициальный отёк (80% случаев) (Рисунок 4). При спортивных физических нагрузках, по мнению Д. Шойлова (1986), отмечается длительное преобладание процессов диссимиляции над ассимиляцией, что приводит к развитию функциональных нарушений. Продолжительное преобладание диссимиляционных процессов в тканях приводит к развитию интерстициального отека, как выражение воспалительного процесса, который вызывает трофические нарушения в миофибриллярных и клеточных структурах.

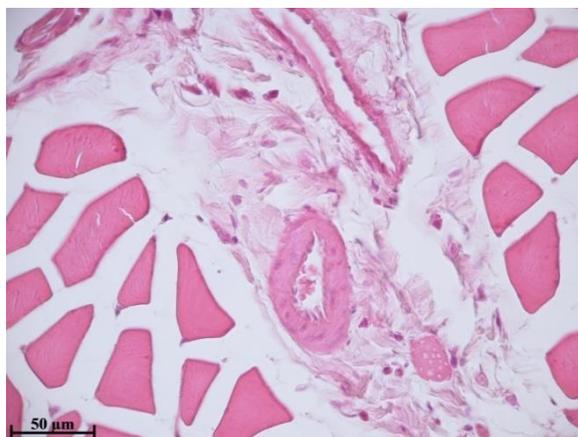


Рисунок 4 –Бедренная мышца крысы контрольной группы.

Интерстициальный отёк. Окраска: гематоксилин – эозин. Увеличение: $\times 400$.

Следствием этого является развитие дегенеративного процесса, который нарушает эластичность тканей и их функциональные возможности. При такой тканевой ирритации, возникают болевые ощущения и функциональная слабость, блокада интерстициальных элементов, нарушение

обменных процессов и дегенерация фибриллярных структур асептического характера (Шойлов Д., 1986).

Таким образом, увеличение уровня лактата у животных контрольной группы, возможно, связано еще и с воспалительными процессами в бедренной мышце после предъявления плавательного теста с нагрузкой при естественном освещении.

Содержание лактата в сыворотке крови крыс после темновой и световой деприваций с последующей физической нагрузкой не изменялось в сравнении с аналогичным показателем у интактных крыс, не подвергавшихся никаким воздействиям. Напротив, уровень лактата в этих группах в сравнении с контрольной группой (плавательная нагрузка при естественном освещении), снижался в 2,5 раза (Таблица 6).

В разделе 3.1 представлено, что в первый день принудительного плавания у крыс, содержащихся как при круглосуточном освещении (темновая депривация), так и в темноте (световая депривация), работоспособность увеличивалась на 40% по сравнению с контрольной группой. Начиная со второго дня плавательного теста для группы с темновой депривацией и с четвертого – для группы со световой депривацией, времени плавания, сокращалось, т.е. снижалась работоспособность. Известно, что при длительном десинхронозе нарушается согласованная деятельность во времени не только функциональных систем, но и внутриклеточных процессов (Замощина Т.А., 2000; Котельникова С.В. и др., 2012; 2014). Таким образом, можно предполагать, что уменьшение уровня лактата в сыворотке крови указывает на возникновение «энергетического голода» в мышцах подопытных животных в условиях двух сочетанных стрессорных нагрузок, что и привело к быстрому развитию физического утомления. С другой стороны, уменьшение лактата возможно связано с постепенным снижением работоспособности крыс в условиях световых десинхронозов (Таблица 5). Как представлено, с 1-го по 5-й дни принудительного плавания у животных

формировалась стадия срочной адаптации к физическим нагрузкам, которая, как считал Ф.З. Меерсон (1988), характеризуется максимальной по уровню и неэкономной гиперфункцией системы, ответственной за адаптацию, и чрезмерной стресс-реакцией. Таким образом, в нашем случае, срочная адаптация к физическим нагрузкам в условиях десинхроноза протекала, по-видимому, быстрее, но с разной динамикой в зависимости от характера депривации и подтверждала известную гипотезу Ф.З. Меерсона о возможности перекрестной адаптации к разным стрессорным нагрузкам (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988). Как было подчеркнуто в предыдущей главе, в нашем случае перекрестная адаптация проявлялась только в первые дни физической нагрузки сразу после отмены деприваций. В последующем (3-й–5-й дни) плавательная нагрузка приводила к истощению энергетических ресурсов организма, что в первую очередь проявилось в уменьшении времени плавания и о чем, в определенной мере, может свидетельствовать гистологический контроль бедренной мышцы.

Действительно, как показал гистологический анализ бедренной мышцы крыс, в мышечных волокнах при моделировании физического переутомления в виде принудительного плавания с нагрузкой до полного утомления в течение 5 дней в условиях световых десинхронозов обнаружены волнообразная деформация мышечных волокон и лизис элементов сократительного аппарата мышечных клеток (Рисунок 5), причем, гораздо чаще в мышцах у крыс после световой депривации (70% случаев).

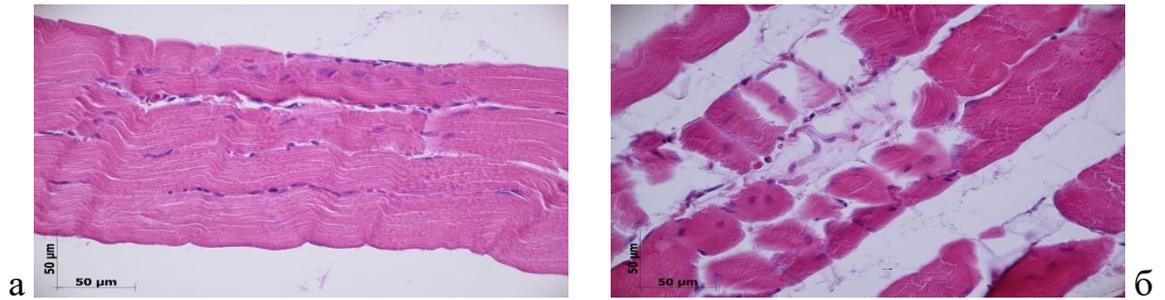


Рисунок 5 – Бедренная мышца крысы после световой депривации и физического переутомления; а – волнообразная деформация мышечных волокон; б – лизис элементов сократительного аппарата мышечных клеток.

Окраска: гематоксилин – эозин. Увеличение: $\times 400$

Возможно, именно об этом свидетельствует и снижение уровня лактата в сыворотке крови животных опытных групп (световая и темновая депривация и физическая нагрузка).

Таким образом, уровень лактата в сыворотке крови крыс после физического переутомления на фоне световых десинхронозов не изменялся по сравнению с интактными животными, но снижался в сравнении с аналогичного показателя у крыс, получивших только физическую нагрузку без десинхроноза.

3.3. Изменение содержания кортикостерона в сыворотке крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки

Гормоны глюкокортикоиды под действием стрессирующего фактора, в первую очередь, вовлекаются в процессы изменения функционального состояния организма. Они являются универсальными регуляторами метаболизма, производящими переключение пластических процессов на энергетические. По мнению Г. Селье, глюкокортикоиды – это гормоны

адаптации. Ответом гипоталамуса на выброс адреналина мозговой частью надпочечников является продукция кортикотропинрелизинг фактора. Этот фактор стимулирует в гипофизе образование АКТГ, активирующего, в свою очередь, синтез глюкокортикоидов в коре надпочечников (Климин В.Г. и др., 2001). Глюкокортикоиды повышают содержание глюкозы в крови за счет увеличения глюконеогенеза в печени, тормозят синтез белка, усиливают его распад, поставляя аминокислоты для глюконеогенеза (Selye Н., 1971).

К глюкокортикоидам относятся кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол, 11-дегидрокортикостерон. Однако наиболее высокой физиологической активностью обладают кортизол и кортикостерон. Оба этих гормона находятся в динамическом равновесии с предшественниками – кортизоном и дегидрокортикостероном. Кортизол образуют около 85% всего количества секретируемых гормонов (Maughau R. et al., 1997; 1999; Голенда И.Л., 2004). В течение суток секреция кортизола имеет четко выраженный ритм, отражающий ритм секреции АКТГ. Пик секреции приходится на 6-8 ч утра, минимум – на ночные часы. Утренняя концентрация кортизола у здоровых лиц составляет 13-16 мкг/100 мл (Hargreaves M., 1995; Wilmore J., 1995; Foss M., 1998).

Известно, что при мышечной работе изменения содержания кортизола в крови наступают весьма быстро. Известно, что при кратковременной работе (до 10 мин) содержание кортизола в крови находится на уровне 98% от максимального потребления кислорода, а при длительности нагрузки 40 – мин на уровне 75% по сравнению с состоянием покоя (Голенда И.Л., 2004). Такие же изменения концентрации кортизола, по данным А.А. Виру и П.К. Кырге (1983), выявляются и после 7-недельного этапа тренировки. Длительное повышение уровня кортизола может привести к артериальной гипертонии, что связано с его минералокортикоидной активностью. Эмоциональное напряжение в условиях спортивного соревнования способствует увеличению поступления кортикостероидов в кровь и

выделению их с мочой. При длительных нагрузках может снижаться выделение кортикостероидов с мочой. Уменьшается в подобных условиях и концентрация кортикостероидов в крови. При воздействии физических нагрузок стрессорного характера кортикостероиды влияют на активность щитовидной железы. Такие соотношения в гормональной активности надпочечников и щитовидной железы предупреждают двойную мобилизацию адаптивных реакций на физическую и психоэмоциональную нагрузку в условиях соревновательной деятельности. Повышение продукции тироксина, три- и тетраiodтирониона, вызываемое влиянием физических нагрузок на организм спортсмена, приводит, в свою очередь, к усилению окислительных процессов в митохондриях (Гаркави Л.Х., 1977).

У мышей и крыс основным глюкокортикоидом является гормон кортикостерон (Концевая Г.В., 2013). Кортикостерон увеличивает глюконеогенез из аминокислот в печени и скелетных мышцах, тормозит захват и утилизацию глюкозы клетками периферических тканей, угнетает активность ключевых ферментов гликолиза, усиливает катаболизм белков, повышает анаболизм жиров в подкожной жировой клетчатке и других тканях. Кроме того, кортикостерон обладает разносторонним регулирующим действием на организм, оказывая мощное антистрессовое, противошоковое действие (Концевая Г.В., 2013).

Кортикостерон является признанным индикатором развития стресса в организме. Установлено, что разные стрессирующие воздействия вызывают повышение уровня кортикостероидов в сыворотке крови. Так действуют низкочастотные магнитные поля (Алабовский В.В. и др., 2013), неионизирующее импульсно-периодическое микроволновое излучение (Керяя А.В., 2015), холодом стресс (Глинник С.В. и др., 2007), иммобилизационный стресс у нормотензивной линии WAG и гипертензивной стресс-чувствительной линии НИСАГ (Черкасова О.П., 2006).

Известно, что одним из естественных стрессирующих факторов является физическая нагрузка (Меерсон Ф.З., 1988). Ряд авторов показали увеличение содержания кортикостерона в сыворотке крови лабораторных животных при гипоксии, вызванной физическими нагрузками (Грек О.Р., 2002; Хасина Э.И. и др., 2005). Кроме того, было описано увеличение уровня кортикостерона в крови крыс при оценке физической работоспособности по тесту плавания продолжительностью 15 минут с грузом, равным 10 % массы тела (Хасина Э.И. и др., 2005).

Другим мощным стрессорным воздействием на организм является десинхроноз (Степанова С.И., Галичий В.А., 2000). Установлено, что экспозиция на ярком свете (примерно 10000 люкс) снижает плазменный уровень кортизола у людей (Jung S.M. et al., 2010). Другие авторы показали, что постоянное освещение повышает уровень кортикостерона в плазме крови крыс (Котельникова С.В., 2014). Содержание мышей в условиях полной темноты в течение 28 суток приводило к нарушению гистологической структуры аденокортикоцитов и появлению в ткани геморрагических излияний (Spataru M. et al., 2008).

На данном этапе исследования для оценки степени выраженности стресс-реакции у крыс к сочетанным и продолжительным нагрузкам в виде световых десинхронозов и физического переутомления, изучалось содержание кортикостерона в сыворотке крови крыс после всех предъявленных нагрузок.

Проведенный эксперимент показал, что уровень кортикостерона в сыворотке крови интактных животных составлял 192,5 (186,04; 198,9) нг/мл (Таблица 7).

Таблица 7 – Содержание кортикостерона (нг/мл) в сыворотке периферической крови интактных крыс в разные сезоны года; Me (Q₁; Q₃)

Весна n=10	Лето n=10	Осень n=10	Зима n=10
192,47 (186,04; 198,9)	51,10 (40; 60,1) p ₁ < 0,001	22,00 (14,2; 22,9) p ₁ < 0,001	29,40 (23,90; 40,2) p ₁ < 0,001
Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q ₁ – 25 %; Q ₃ – 75 %), p ₁ – уровень статистической значимости по отношению к показателю в весенней группе			

В исследованиях других авторов было установлено содержание кортикостерона у интактных крыс от 46±13 до 75±5 нг/мл (Грек О.Р., 2002; Черкасова О.А., 2006). Следует подчеркнуть, что в большинстве исследований при выборе сезона проведения эксперимента предпочтение отдавалось осенне-зимнему периоду, либо он вообще не указывался.

Наши эксперименты были проведены в весенний период (конец марта – начала апреля). В работах Л.Ж. Гуморовой (2010) при изучении влияния сезонов года на среднесуточное содержание гормонов надпочечников при хроническом стрессе в периферической крови крыс в условиях естественного освещения, была отмечена наиболее высокая концентрация кортикостерона именно в весенние месяцы.

Действительно, и наше исследование по изучению сезонной динамики содержания кортикостерона в сыворотке крови у интактных крыс показало, что именно в весенний период года отмечался самый высокий уровень кортикостерона (Таблица 7) по сравнению с остальными сезонами.

В настоящее время результаты отечественных и зарубежных исследований указывают на существование суточной и сезонной динамики содержания глюкокортикоидов в крови животных и людей, имеющей

видовые особенности (Дедов И.И. и др., 1992; Amirat Z. et al., 1993; Степанова С.И. и др., 2000; Breuner C.W. et al., 2001; Овчаренко Н.Д., 2004; Завьялов Е.Л. и др., 2007; Bhat S., 2008; Newman E.M. et al., 2009). Выявлена сезонная чувствительность у различных видов птиц и млекопитающих к стрессорным воздействиям (Amirat Z. et al., 1993; Newman E.M. et al., 2009). Так, в экспериментах, проведенных на песчаных крысах, обитающих в пустыне Сахаре, было установлено, что весной под влиянием гипокинезии продолжительностью 12-24 часа секреция кортизола понижалась, а летом, осенью и зимой, наоборот, повышалась. При этом снижение уровня гормона в весеннее время авторы связывали с низкой чувствительностью коры надпочечников к АКТГ. По их мнению, летом чувствительность надпочечников к АКТГ повышалась, что отражалось на повышенном кортикостероидогенезе (Amirat Z., Brudieuh R., 1993).

При стрессе, вызванном 30-минутной иммобилизацией, у самцов леммингов (*Lemmustrimucronatus*), белок (*Spermophilussaturatus*), бурундуков (*Tamiasamoenus*) повышалось содержание глюкокортикоидов (McEwen B.S., 2000; Korte S.M. et al., 2005). В других исследованиях было показано увеличение среднесуточного содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс после гипокинезии (Гуморова Л.Ж., 2010).

В наших исследованиях показано, что в контрольной группе крыс, подвергавшихся только физической нагрузке в виде принудительного плавания в течение 5 дней при естественном освещении, уровень кортикостерона уменьшился на 40% по сравнению с интактной группой (Таблица 8).

Таблица 8 – Содержание кортикостерона в сыворотке периферической крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки, Ме (Q₁;Q₃)

	Интактная группа (n=10)	Контрольная группа (физическая нагрузка) (n=10)	Темновая депривация+физическая нагрузка (n=20)	Световая депривация+физическая нагрузка (n=20)
Содержание кортикостерона, нг/мл	192,5 (188,6; 196,8)	76,4 (15,6; 153) p=0,02	195,9 (189,5; 197,6) p ₁ =0,001	130,5 (29,45; 231,5) p=0,01 p ₁ =0,04
Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Ме) и квартилей (Q ₁ – 25 %; Q ₃ – 75 %), p – уровень статистической значимости по отношению к интактной группе, p ₁ – уровень статистической значимости по отношению к контрольной группе.				

Как было представлено в части 3.1, согласно Ф.З. Меерсону (1988), именно с 1-го по 5-й дни «принудительного плавания» развивалась стадия срочной адаптации к физической нагрузке, которая характеризовалась чрезмерной стресс-реакцией. Как считал Ф.З. Меерсон, при этом активация гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и адренергической систем (стресс-реализующих систем) носит интенсивный, избыточный характер и сопровождается выраженной стресс-реакцией. Это проявляется высвобождением соответствующих гормонов и медиаторов, в том числе, глюкокортикоидов (Меерсон Ф.З., 1988). Установленное изменение содержания кортикостерона в сыворотке крови контрольной группы животных (физическая нагрузка при естественном освещении), по-видимому, связано с нахождением животных в стадии истощения, которая характеризуется ослаблением и истощением симпатoadреналовой системы.

Следует подчеркнуть, что такое истощающее действие физической нагрузки в весенний период вполне предсказуемо, поскольку в этот сезон у интактных крыс зафиксирован самый высокий уровень кортикостерона в крови по сравнению с остальными сезонами года. Содержание гормона в этот период превышало в 5 раз аналогичный показатель в другие сезоны (Таблица 7). Полученные результаты, с одной стороны, указывают на более высокую чувствительность крыс к стрессирующим воздействиям в весенний период, а с другой стороны, свидетельствуют о более высокой устойчивости животных к стрессу в осенне-зимний сезон, что объясняет предпочтение этого сезона для проведения большинства исследований (Замощина Т.А., 2000; 2004; 2006; McEwen B.S., 2000; Korte S.M. et al, 2005; Romero L.M., et al., 2008; Гуморова Л.Ж., 2010).

Однако у крыс с физической нагрузкой в условиях световых десинхронозов были получены неоднозначные результаты. Так, после темновой депривации дополнительная плавательная нагрузка не сопровождалась изменением содержания кортикостерона в сыворотке крови животных по сравнению с аналогичным показателем у интактной группы (Таблица 8). Однако относительно контрольной группы, не находившейся в условиях светового десинхроноза, уровень гормона повышался. По-видимому, десинхроноз ослабил стрессирующее воздействие физической нагрузки, поэтому последовательное предъявление этих двух стрессирующих факторов не сопровождалось существенным изменением гормона в сыворотке крови, что свидетельствует о нахождении животных скорее в фазе резистентности, чем в фазе истощения (Таблица 8).

Другая ситуация была в группе после световой депривации и плавательной нагрузки в течение 5 дней. Дополнительная физическая нагрузка в этих условиях сопровождалась повышением содержания кортикостерона в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (физическая нагрузка при естественном освещении). Но, если в группе с

темновой депривацией значение этого показателя не отличалось от аналогичного у интактных животных, то в группе со световой депривацией оно было достоверно ниже, чем в интактной группе. Это означает, что при последовательном предъявлении двух стрессирующих факторов – световой депривации и плавательной нагрузки – уровень гормона оставался на более низком уровне, чем у интактных животных, что может указывать на то, что животные оставались в фазе истощения, но менее выраженного, чем после предъявления только одной физической нагрузки.

В разделе 3.2, согласно гипотезе Ф.З. Меерсона и М.Г. Пшенниковой. (1988), было сделано предположение, что световой десинхроноз (одно стрессирующее воздействие) адаптировал животных к последующему стрессу в виде плавательного теста, но только в первые дни предъявления нагрузок. Механизм развития такой устойчивости связан с формированием определенных взаимоотношений между стресс-реализующими и стресс-протективными системами на разных этапах развития процесса адаптации (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988). Многократное воздействие стрессирующего фактора на организм крыс в виде физической нагрузки (5 дней) на фоне светового десинхроноза привело к развитию стадии истощения.

Полученные результаты по изучению содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс опытных групп в какой-то степени подтвердили наше предположение. Однако формирование адаптации к физическим нагрузкам в условиях десинхроноза зависело от характера депривации.

Таким образом, можно говорить о формировании у животных адаптации к стрессирующим нагрузкам, которая проявилась наилучшим образом только при предъявлении плавательного теста с нагрузкой после темновой депривации. Многократное воздействие этого стрессирующего фактора на фоне световой депривации ускорило наступление фазы истощения.

Последующий гистологический анализ стресс-реализующих органов (тимуса, желудка, надпочечников) в определенной мере подтвердил полученные результаты. В тимусе во всех исследуемых группах не было выявлено никаких изменений гистологической структуры (Рисунок 6).

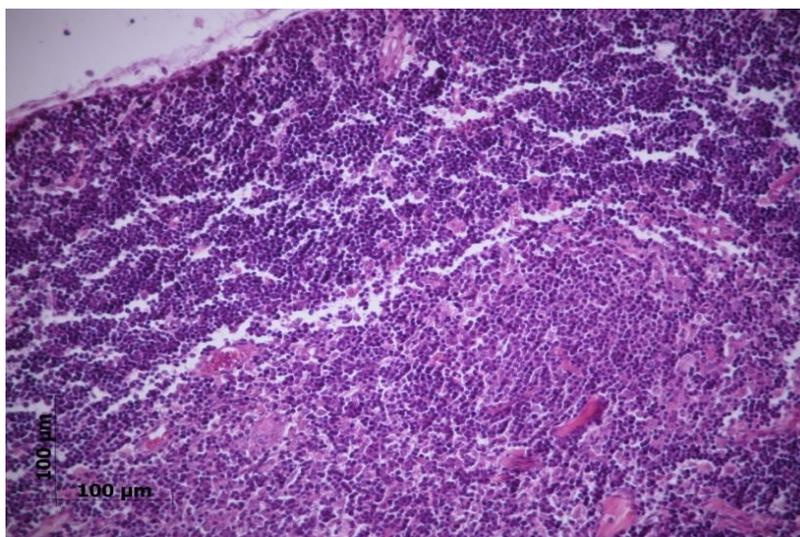


Рисунок 6 –Тимус крысы интактной группы. Окраска: гематоксилин – эозин. Увеличение: $\times 200$

При исследовании желудка в слизистой оболочке не было обнаружено гиперемии, отека и инфильтрации, эпителий желудка не был изменен у всех исследуемых крыс (Рисунок 7). Однако у крыс со световой депривацией и плавательной нагрузкой мышечная оболочка желудка местами истончена (60% случаев) (Рисунок 7). Согласно традиционной точке зрения, выделяющиеся при стрессе глюкокортикоиды способствуют повреждению слизистой оболочки желудка, т.е. являются ulcerогенными гормонами (Морозова О. Ю. и др., 2008).

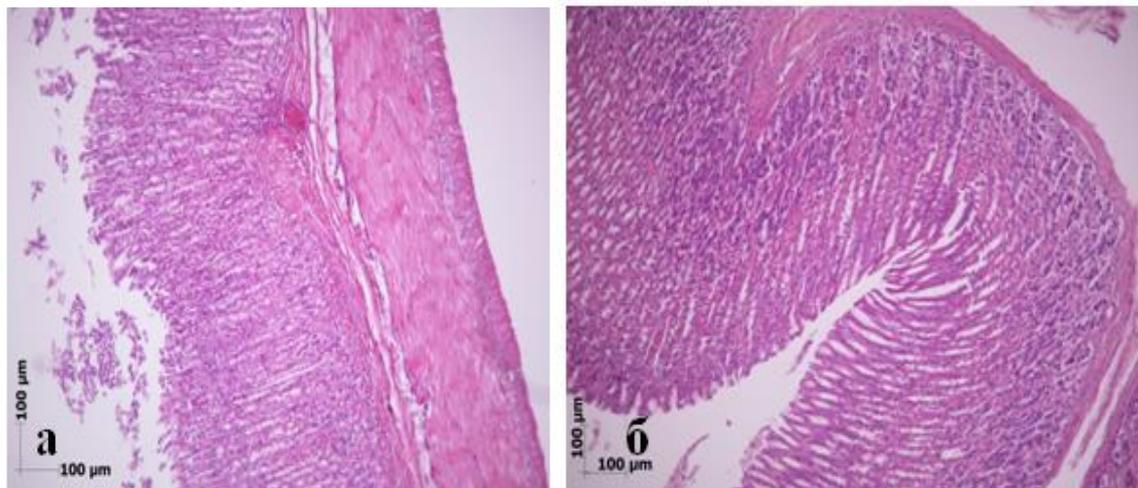


Рисунок 7 – Желудок крысы интактной группы (а) и группы после световой депривации и физической нагрузки (б). Окраска: гематоксилин – эозин. Увеличение: а – $\times 200$; б – $\times 400$

Гистологическое исследование надпочечников крыс интактной, контрольной и опытных групп показало, что размеры зон коркового вещества обычные. Воспалительных изменений не было отмечено. Капилляры пучковой зоны коры надпочечников полнокровны и соответствуют норме (Рисунок 8). Однако в контрольной группе крыс, которая подвергалась только физической нагрузке при естественном освещении, выявлены признаки вакуольной дистрофии эндокриноцитов коркового и мозгового вещества надпочечников (80% случаев) (Рисунок 8), что свидетельствует, очевидно, об истощающем влиянии стрессора на надпочечники (Полина Ю.В. и др., 2008; Ивонова И.К. и др., 2009; Ивонова Ю.С., 2009; Перцов С.С., 2010).

В надпочечниках крыс опытных групп (световая или темновая депривация и физическая нагрузка) признаки вакуольной дистрофии выявлялись только в отдельных эндокриноцитах (70% случаев), что, по-видимому, вызвано с менее существенным влиянием на надпочечники двух последовательных стрессоров (Рисунок 9), в отличие от одного – физической нагрузки до состояния утомления.

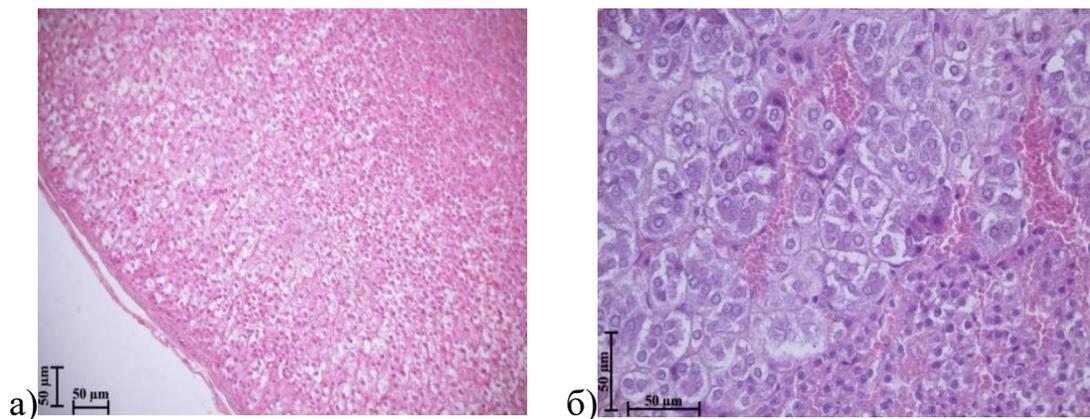


Рисунок 8 – Надпочечник крысы контрольной группы. Признаки вакуольной дистрофии эндокриноцитов коркового (а) и мозгового (б) веществ. Окраска: гематоксилин – эозин. Увеличение: а – $\times 200$, б – $\times 400$

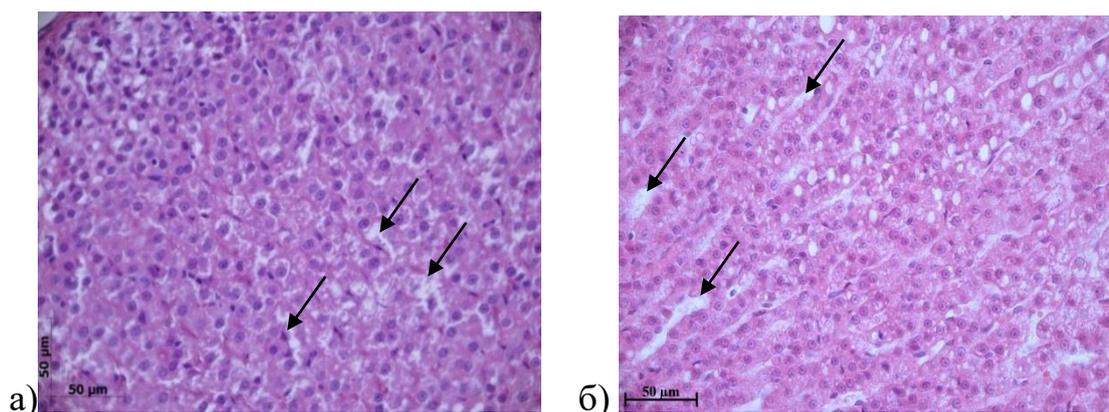


Рисунок 9 – Капилляры пучковой зоны коры надпочечника крыс, эндокриноциты с признаками гидропической дистрофии (стрелки): а – группа темновая депривация и физическая нагрузка; б – световая депривация и физическая нагрузка. Окраска: гематоксилин – эозин. Увеличение: $\times 400$

Полученные результаты свидетельствуют о неоднозначности стрессирующего воздействия световой и темновой деприваций в сочетании с физической нагрузкой на сывороточный уровень кортикостерона у крыс, возможно, связаны с хронофизиологическими аспектами. Для подтверждения этого были проведены дополнительные исследования сезонной динамики содержания кортикостерона в сыворотке крови не только у интактных

животных, но и у крыс, получавших указанные стрессорирующие факторы (световая или темновая депривация и последующая пятидневная плавательная нагрузка) (Таблица 9).

Таблица 9 – Содержание кортикостерона в сыворотке периферической крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки в разные сезоны года

Группы животных	Содержание кортикостерона, нг/мл; Me (Q ₁ ;Q ₃)			
	Зима	Весна	Лето	Осень
Интактная группа (n=20)	29,40 (23,90;40,20) p ₁ < 0,001	192,47 (186,04;198,90)	51,10 (40,00;60,10) p ₁ < 0,001	22,00 (14,20;22,90) p ₁ < 0,001
Темновая депривация+ физическая нагрузка (n=20)	29,84 (25,70;36,30) p ₂ < 0,01	195,90 (189,50;197,60)	10,65 (8,30;16,50) p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,01	57,55 (52,60;66,60) p ₂ < 0,01
Световая депривация+ физическая нагрузка (n=20)	35,5 (26,80;62,70) p ₆ < 0,01	130,45 (29,45;231,50) p ₄ < 0,01 p ₅ < 0,01	27,8 (14,40;39,90) p ₆ < 0,01	22,8 (19,50;26,60) p ₆ < 0,01

Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q₁ – 25 %; Q₃– 75 %), p₁– уровень статистической значимости по отношению к весенней интактной группе; p₂ – уровень статистической значимости по отношению к весенней группе «темновая депривация +физическая нагрузка»; p₃ – уровень статистической значимости по отношению к осенней группе «темновая депривация +физическая нагрузка»; p₄– уровень статистической значимости по отношению к весенней интактной группе; p₅ – уровень статистической значимости по отношению к весенней группе «темновая депривация+физическая нагрузка»; p₆–уровень статистической значимости по отношению к весенней группе «световая депривация +физическая нагрузка».

Оказалось, что описанные выше изменения уровня гормона в условиях двух стрессирующих факторов выявлялись у животных только в весенний период. В зимний, летний и осенний сезоны синдром физического переутомления на фоне разных типов десинхронозов существенно не изменял содержание кортикостерона в сыворотке крови крыс (Таблица 9).

Очевидно, что зимой, летом и осенью к концу пятых суток предъявления физической нагрузки после любого типа десинхроноза мы фиксировали у животных стадию резистентности общего адаптационного синдрома к стрессирующим факторам (Селье Г., 1960; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988). И только весной после содержания животных в условиях постоянной темноты (световая депривация) и последующей физической нагрузки формировалась фаза истощения, хотя и более умеренная, чем после предъявления одного плавательного теста.

Известно, что степень стрессирующего воздействия светового десинхроноза зависит от его типа (световая или темновая депривация), продолжительности и предыстории (Котельникова С.В., 2015). Установлено, что при темновой депривации у молодых половозрелых кроликов в пинеальной железе развивались морфофункциональные изменения, свидетельствующие не только о резком уменьшении биосинтеза мелатонина, но и о глубокой деструкции в паренхиме органа (Бондаренко Л.А. и др., 2005). После двухмесячного содержания при постоянном освещении у животных обнаруживались признаки так называемого «латентного гипотирозидизма» (Bondarenko L.A. et al., 2011). У крыс, содержащихся с месячного возраста при 700-750 лк постоянного освещения уже в возрасте 12 месяцев отмечались изменения функций почек, характерные для старых животных (Горанский А.И. и др., 2005). Показано, что различные условия освещения оказывали выраженное влияние на надпочечники (Jung S.M. et al., 2010). Установлено, что постоянное освещение повышало уровень кортикостерона в плазме крови крыс. Реакция надпочечников на постоянное

освещение подобна реакции на стрессор, и иммобилизационный стресс на фоне постоянного освещения уже не изменял содержание кортикостерона в плазме (Гуралюк В.М. и др, 2006). В исследованиях М. Varadinova (2013) было доказано, что 14-дневное пребывание крыс в условиях постоянного освещения увеличивало содержание свободных радикалов в тканях мозга. Воздействие постоянного света повышало интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях животных и уменьшало антиокислительную и супероксиддисмутазную активности.

В связи с последними данными (Замощина Т.А., 2004; 2006; 2016), был проведен спектральный и косинор-анализы сезонной динамики уровня кортикостерона у трех групп животных – интактных и получавших две стрессорных нагрузки (световая или темновая депривация и последующая пятидневная плавательная нагрузка) (Таблица 10).

Таблица 10 – Ритмическая организация уровня кортикостерона в сыворотке периферической крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки в разные сезоны года

Группы	Период ритма (месяцы)	Мезор, пг/мл	Амплитуда, пг/мл	Акрофаза, (месяцы)
Интактная группа (n=10)	12	73,2±1,5	83,6 (79,9;87,3)	5,1 (5;5,2)
Темновая депривация+физическая нагрузка (n=20)	12	72,9±1,8	68,3 (60,6;75,9)	4,8 (4,7;4,9)
Световая депривация+физическая нагрузка (n=20)	11	48,1±8,6 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	33,8 (1,9;65,6)	4,4 (1,1;5,1)
Примечание: p_1 – статистически значимые различия с аналогичным показателем у интактных животных; p_2 – статистически значимые различия с аналогичным показателем у группы животных, находившихся на постоянном освещении				

Как оказалось, у интактных животных в спектре ритмов содержания кортикостерона в плазме явно доминировала годовая, т.е.

двенадцатимесячная гармоника с акрофазой, приходящейся на май месяц (Таблица 10). Сочетанная нагрузка – темновая депривация и физическое утомление – существенно не влияли на среднегодовое содержание гормона в сыворотке крови (мезор) и спектр его ритмов: превалирующей гармоникой продолжала оставаться годовая, но с несколько запаздывающей акрофазой, приходящейся на конец апреля. Косинор-диаграмма показала отсутствие статистически значимых различий между годовыми ритмами у интактных животных и у животных данной опытной группы. В то же время, сочетанная нагрузка в виде световой депривации и физического утомления, наоборот, существенно изменила как мезор, так и спектр ритмов, из которого элиминировала годовая компонента. Она преобразовалась в окологодовую одиннадцатимесячную гармонику с высокой амплитудой и очень размытой акрофазой, распределяющейся с января по май месяцы (Таблица 10). Среднегодовое содержание гормона в сыворотке крови в этих условиях понизилось в 1,5 раза.

Следовательно, физическая нагрузка до полного утомления в условиях десинхроноза, вызванного десятисуточным постоянным освещением (темновая депривация) (Замощина Т.А., 2000), ликвидировала создавшийся десинхроноз у крыс и оптимизировала гормональную ритмику, поэтому годовой двенадцатимесячный ритм сохранялся и был согласован с внешними гелиогеофизическими факторами. Очевидно, в данном случае повторяющаяся физическая нагрузка в одно и то же время суток, наряду с фотопериодом, становилась дополнительным внешним захватывающим стрессирующим фактором (Замощина Т.А., 2000), сначала суточных, а затем и годовых ритмов, учитывая, что последние являются нередко производными суточных (Гвиннер Э., 1984).

В отличие от этой серии экспериментов, аналогичная физическая нагрузка на фоне десинхроноза, созданного десятисуточной постоянной темнотой (световая депривация), не только не ослабляла десинхроноз, но и

его усиливала, переводя годовой ритм содержания кортикостерона в сыворотке крови в окологодовой, свободнотекущий и не согласованный с внешними гелиогеофизическими факторами. Известно, что аналогичная ситуация развивается нередко в циркадианной системе, когда возмущающий внешний цикл находится в противофазе с фотопериодом (Замощина Т.А., 2000).

По-видимому, усугубление десинхроноза и послужило причиной развития фазы истощения общего адаптационного синдрома, которая проявилась в виде резкого понижения среднегодового уровня кортикостерона в сыворотке крови в ответ на нагрузку и световую депривацию (Таблица 9) именно за счет понижения его содержания в весенний период.

Таким образом, проведенное исследование показало, что адаптивные реакции организма крыс к сочетанным и продолжительным нагрузкам в виде световых десинхронозов и физического переутомления связаны с изменением уровня кортикостерона, а также типом и продолжительностью деприваций. В свою очередь, формирующаяся адаптация зависит от сезона года, когда предъявляются нагрузки, и отражает хронофизиологический аспект.

3.4 Анализ содержания серотонина в сыворотке крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки

При воздействии стрессорных факторов на организм важно знать состояние многих гормональных систем, участвующих в развитии стрессорных реакций. Одной из таких систем является серотонинергическая (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Ветрова Л.Ю., 2004; Лысов В.Ф. и др., 2006).

Серотонинергическая система имеет центральное и периферическое звенья. Центральная серотонинергическая система участвует в регуляции болевой чувствительности, циклов сна/бодрствования, разных форм поведения, процессов памяти и обучения (Charnay Y., Léger L., 2010). Серотонинергическая система ЦНС (ядра шва и эпифиз) является важной составной частью распределенной системы циркадного таймера (Замощина Т.А., 2000; Versteeg R. et al., 2015). Центральный серотонин вместе с ГАМК и эндогенными опиоидами составляет основу центральной стресс-лимитирующей системы (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Камскова Ю.Г., Локтионова И.В., 2004).

Периферическая серотонинергическая система представлена энтерохромафинными клетками желудочно-кишечного тракта и тромбоцитами, в которых серотонин аккумулируется и переносится с током крови к органам-мишеням. Наиболее изучено активное участие периферического серотонина в деятельности сердечно-сосудистой, пищеварительной систем и гемостаза (Лысов В.Ф. и др., 2006; Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., 2012; El-Merahbi R. et al., 2015). В исследованиях Э.Ф. Баринова и др. (2012) показано его гастропротективное и тонизирующее моторику действие. Серотонина адипинат зарегистрирован в России в виде лекарственного препарата и рекомендован при геморрагическом синдроме, гипоксемии, сосудистой недостаточности и кишечной непроходимости (Вышковский Г.Л., 2013). В условиях предварительного системного введения серотонина, который при этом не проникает через ГЭБ и действует только на висцеральные системы, установлено повышение выживаемости экспериментальных животных при действии гипертермии, гипоксии и ионизирующего излучения (Переверзев В.А., 1992). В настоящее время в литературе широко обсуждается роль периферического серотонина в углеводном и жировом обменах (El-Merahbi R. et al., 2015; Versteeg R., 2015). Кроме того, через периферический серотонин, возможно, осуществляется

циркадная и сезонная координация метаболических процессов и висцеральной деятельности в целом, хотя до сих пор нет точных факторов прямого взаимодействия между центральной и периферической частью серотонинергической системы (Laura K., 2014). Тем не менее, широко известна и признана тромбоцитарно-плазменная модель серотонинергического нейрона и доказано наличие одних и тех же транспортеров в мембране серотонинергических нейронов и тромбоцитах (Murphy D.L, Fox M.A., 2008). Некоторые авторы предлагают способ оценки стрессоустойчивости животных по отношению уровня серотонина в сыворотке крови к количеству лейкоцитов (Педенко Э.П., Хрипаченко И.А., 1990).

Таким образом, опубликованные научные данные позволяют предполагать, что периферическая серотонинергическая система, так же, как и центральная, имеет прямое отношение к стресс-лимитирующей системе. Поэтому на данном этапе исследования изучалось содержание серотонина в сыворотке крови крыс после сочетанных и продолжительных нагрузок в виде световых десинхронозов и физического переутомления.

Проведенный эксперимент показал, что уровень серотонина в сыворотке крови у интактных крыс составил 32,9 (30,5; 35,4) нг/мг. В исследованиях других авторов было установлено содержание серотонина в сыворотке и плазме крови интактных крыс в пределах 70 нг/мг (Золотухин М.М. и др., 2008; Сидоров А.В., 2012). Однако большинство исследователей не указывали сезон, в котором проводили эксперименты. Наш эксперимент был проведен в весенний период года (конец марта – начало апреля). В литературе есть данные о сезонной зависимости уровня моноаминов, проявляющейся понижением концентрации серотонина в зимнее время года и увеличением содержания гистамина зимой и весной в сыворотке крови здоровых девушек в возрасте 15-17 лет (Кашкалда Д.А., 2006). В исследованиях А. Аксой и др. (2004) отмечено высокое содержание

серотонина в сыворотке крови крыс весной в связи с увеличением длины светового дня. Проведенное нами исследование по изучению сезонного содержания серотонина в сыворотке крови крыс показало, что у интактных животных в осенне-зимнее время уровень серотонина имели более высокие значения, чем в весенне-летний период (Таблица 11).

Таблица 11 – Содержание серотонина (нг/мл) в сыворотке периферической крови интактных крыс в разные сезоны года; Me (Q₁;Q₃)

Зима (1) (n=10)	Весна (2) (n=10)	Лето (3) (n=10)	Осень (4) (n=10)
48,7 (43,4; 53,9) p=0,02	32,9 (30,5; 35,4)	37,5 (35,2; 39,9)	47,7 (42,9; 52,5) p=0,02
Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q ₁ – 25 %; Q ₃ – 75 %), p – уровень статистической значимости по отношению к показателю в весенней группе			

Другими авторами были получены аналогичные результаты в отношении сезонной динамики содержания серотонина в моче у сельскохозяйственных животных (Педенко Э.П., Хрипаченко И.А., 1990). Учитывая, что продолжительность и уровень освещенности являются основными факторами, определяющими сезон года, наши результаты подтвердили известную закономерность, что количество секретируемого серотонина находится в обратно пропорциональной зависимости от освещенности (Педенко Э.П. и др., 1990; Ветрова Л.Ю., 2004). Однако некоторые авторы не обнаружили какой-либо сезонности в отношении содержания периферического серотонина у здоровых лошадей (Переверзев В.А. и др., 1992). Очевидно, согласно полученным нами результатам, можно предполагать, что у интактных крыс стресс-лимитирующая активность

периферической серотонинергической системы в осенне-зимний период была более выражена, чем в весенне-летний. В таком случае, максимальная выраженность стресс-реализующей системы должна приходиться на весенне-летнее время, что и было показано в отношении сезонных особенностей содержания кортикостерона в сыворотке крови у интактных крыс (см. раздел 3.3). По-видимому, эти две причины лежат в основе предпочтения другим сезонам года осенне-зимнего периода при планировании большинства исследований и проведения экспериментов.

Результаты по изучению сочетанных и продолжительных нагрузок в виде световых десинхронозов и физического переутомления показали, что в контрольной группе животных, которые подвергались только физической нагрузке в виде принудительного плавания в течение 5 дней при естественном освещении, уровень серотонина статистически значимо увеличился по сравнению с интактной группой (Таблица 12).

Таблица 12 – Содержание серотонина в сыворотке периферической крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки, Me (Q₁;Q₃)

	Группы животных			
	Интактная группа (n=10)	Контрольная группа (физическая нагрузка) (n=10)	Темновая депривация+ физическая нагрузка (n=20)	Световая депривация+ физическая нагрузка (n=20)
Содержание серотонина, нг/мл	32,9 (30,5; 35,4)	50,2 (49,3; 51,1) p=0,02	38,5 (36,9; 40,1) p ₁ =0,004	39,9 (38,4; 41,5) p = 0,02 p ₁ =0,004
Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q ₁ – 25 %; Q ₃ – 75 %), p – уровень статистической значимости по отношению к интактной группе, p ₁ – уровень статистической значимости по отношению к контрольной группе.				

В других научных работах было показано, что при изучении гормонального профиля у студентов в условиях воздействия экзаменационного стресса отмечается снижение сывороточной концентрации серотонина (Лавров О.В. и др., 2012). Однако, в экспериментах на крысах было обнаружено, что психоэмоциональный стресс (агрессивно-конфликтная ситуация) ведет к возрастанию в плазме крови количества внеклеточной ДНК с резким приростом ее концентрации на фоне церебральной ишемии головного мозга (Конорова И.А. и др., 2012), а в коре головного мозга – к выраженному повышению содержания биогенных аминов – дофамина и серотонина (Перцов С.С. и др., 2012). В исследовании хронической сердечной недостаточности у беспородных половозрелых крыс-самцов было показано возрастание концентрации серотонина – на 37% (93 нг/мл) по отношению к интактным животным (68 нг/мл) (Сидоров А.В., 2012). В исследованиях действия стрессорных факторов на живые организмы есть данные, что содержание серотонина в форменных элементах периферической крови животных при остром и хроническом стрессе находилось в диапазоне средних и высоких значений, а уровень эпифизарного серотонина был низким (Жукова Г.В., Гаркави Л.Х. и др., 2010). При изучении действия КВЧ-излучений с одновременной блокадой рецепторов опиоидных пептидов не выявлено изменения содержания серотонина как в норме, так и в условиях стресс-реакции (гипокинезии) (Махонина М.М. и др., 2007).

В наших экспериментах в опытных группах были получены неоднозначные результаты. Так, в группе с темновой депривацией и физической нагрузкой не было выявлено статистически значимого изменения данного гормона по сравнению с интактной группой, которая не подвергалась никаким воздействиям. В сравнении с контрольной группой, не находившейся в условиях десинхроноза, уровень гормона снижался. Другая ситуация была в группе после световой депривации и физической нагрузки в

виде принудительного плавания в течение 5 дней. Дополнительная плавательная нагрузка в данных условиях сопровождалась снижением содержания серотонина в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (физическая нагрузка при естественном освещении). Напротив, если в группе с темновой депривацией значение этого показателя не отличалось от аналогичного у интактных крыс, то в группе со световой депривацией оно было статистически выше, чем в интактной группе (Таблица 12).

Полученные в исследовании результаты, возможно, связаны с торможением возбуждения стресс-реализующей системы, развивающимся в процессе адаптации к стрессорным ситуациям. Именно Ф.З. Меерсоном (1988) была сформулирована гипотеза, суть которой состояла в том, что одним из важных механизмов адаптации к стрессорным ситуациям является активация центральных регуляторных механизмов, которые при действии раздражителей тормозят выход рилизинг-факторов и, как следствие, выход катехоламинов и кортикостерона.

Аналогичным образом на периферии действуют не менее важные стресс-лимитирующие системы. Ф.З. Меерсон (1988) полагал, что функция стресс-лимитирующих систем в процессе эволюции сопряжена с функцией стресс-реализующих систем, и, соответственно, их функциональные возможности должны возрастать при повторных стрессорных воздействиях. Значимость этого факта определяется тем, что серотонин возможно ограничивает возбуждение адренергических центров (Antonaccio M., Robson R., 1973) и, тем самым, может лимитировать стресс-реакцию.

Таким образом, сопряжение стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем действительно является общим механизмом ограничения стресс-реакции. Однако адаптация к стрессорным воздействиям всегда сопровождается активацией биосинтеза и накоплением метаболитов стресс-лимитирующих систем в определенных отделах головного мозга и на периферии (Меерсон Ф.З., 1988).

Полученные результаты о неоднозначности стрессирующего воздействия световой и темновой деприваций в сочетании с физической нагрузкой на уровень серотонина у крыс, возможно, связаны с хронофизиологическими аспектами. Для установления роли этих аспектов были проведены дополнительные исследования сезонной динамики содержания серотонина в сыворотке крови не только у интактных животных, но и у крыс, получавших указанные стрессирующие факторы (световая или темновая депривация и последующая пятидневная плавательная нагрузка).

Полученные результаты показали, что содержание крыс в условиях круглосуточного освещения (темновая депривация) на протяжении 10 суток с последующей пятидневной физической нагрузкой в виде плавания ни в один из сезонов года не сопровождалось существенным изменением уровня серотонина в сыворотке крови животных (Таблица 13). При этом сохранялась годовая динамика его содержания, аналогичная таковой у интактных животных.

Таблица 13 – Содержание серотонина в сыворотке периферической крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки в разные сезоны года

Группы животных	Содержание серотонина, нг/мл; Me (Q ₁ ;Q ₃)			
	Зима	Весна	Лето	Осень
Интактная группа (n=10)	48,7 (43,4; 53,9)	32,9 (30,5; 35,4)	37,5 (35,2; 39,9)	47,7 (42,9; 52,5)
Темновая депривация+физическая нагрузка (n=20)	52,9 (48,3; 57,4)	38,5 (36,9; 40,1)	35,7 (33,8; 37,7)	48,1 (44,5; 51,7)
Световая депривация+физическая нагрузка (n=20)	39,2 (38,2; 40,2) p= 0,0001	39,9 (38,4; 41,5) p = 0,02	37,3 (34,2; 40,5)	50,1 (48,3; 51,8)

Окончание таблицы 13

Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_1 – 25 %; Q_3 – 75 %), p – уровень статистической значимости в группах «световая депривация + физическая нагрузка» по отношению к соответствующей интактной группе.

Следовательно, сочетанная стрессорная нагрузка в виде темновой депривации и физического переутомления ни в один из сезонов года не приводила к существенным изменениям состояния стресс-лимитирующей серотонинергической системы, очевидно, в силу компенсаторных адаптивных механизмов как внутри самой системы, так и в системе стресса. Отсутствие реакции серотонинергической системы в условиях сочетанной нагрузки может указывать на незначительную степень выраженности переживаемого животными стресса. Об этом также свидетельствовал уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс, который не изменялся в этих условиях (см. раздел 3.3, таблица 9).

Другая ситуация проявилась в группе, содержащейся 10 суток в условиях круглосуточной темноты (световая депривация). Последующая физическая нагрузка в виде плавательного теста до полного утомления в зимнее время года приводила к понижению серотонина, а весной, наоборот, к повышению его уровня в сыворотке по сравнению с таковыми в интактной группе, не подвергавшейся никаким воздействиям (Таблица 13). В остальные сезоны года этот показатель не изменялся относительно интактной группы (соответствовал норме). В связи с этим, годовая динамика содержания серотонина в сыворотке крови крыс претерпевала существенную деформацию с сохранением пика в осенний период и сглаживанием колебаний в остальные сезоны. Следовательно, в условиях сочетанной стрессорной нагрузки в виде световой депривации и физического переутомления мы зафиксировали ослабление периферической серотонинергической стресс-лимитирующей системы в зимний период, а

весной, наоборот, её усиление. Очевидно, степень выраженности стресса в эти два сезона была для животных неодинаковой. Это подтверждается результатами исследования уровня кортикостерона в эти сезоны (см. раздел 3.3). Если в зимний период сочетанная нагрузка не приводила к существенным изменениям содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс, то весной, напротив, выявлено снижение уровня этого гормона в крови.

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что длительная световая депривация и физическая нагрузка в виде принудительного плавательного теста до полного утомления понижали уровень серотонина в крови крыс в зимнее время года и повышали этот показатель весной, что может свидетельствовать о сниженной активности периферической стресс-лимитирующей системы животных зимой, и, напротив, об активации её в весенний период. В то же время темновая депривация и физическая нагрузка по отдельности не влияли на этот показатель ни в один из сезонов года.

Аналогично полученным результатам ритмической организации уровня кортикостерона (см. раздел. 3.3) был проведен спектральный и косинор-анализы сезонной динамики ритмической организации уровня серотонина у трех групп животных – интактных и получавших две стрессорные нагрузки (световая или темновая депривация с последующей пятидневной плавательной нагрузкой) (Таблица 14).

Таблица 14 – Ритмическая организация уровня серотонина в сыворотке периферической крови лабораторных крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки

Группы	Период ритма (месяцы)	Мезор, пг/мл	Амплитуда, пг/мл	Акрофаза (месяцы)
Интактная группа (n=10)	12	41,7 ± 0,9	9,3 (8,1; 10,6)	2,5 (1,5; 3,5)

Продолжение таблицы 14

	11	41,7 ± 0,9	17,6 (15,8; 19,4)	3,2 (2,7; 3,6)
Темновая депривация+физическая нагрузка (n=20)	24	43,7 ± 0,8	9,8 (5,7; 14,0)	3,6 (3,0; 4,0)
Световая депривация+физическая нагрузка (n=20)	24	41,6 ± 0,5	5,1 (3,9; 6,3)	1,7 (0,7; 2,2)

Как показал данный анализ, у интактных животных в спектре ритмов содержания серотонина в сыворотке присутствовали равнозначные годовая (12 мес.) и окологодовая (11 мес.) гармоники с размытыми акрофазами, приходящиеся на середину и конец первого квартала (середина февраля-конец марта) (Таблица 14).

Продолжительная сочетанная нагрузка на организм крыс – темновая депривация и физическое утомление – существенно повлияли на спектр ритмов содержания серотонина в сыворотке крови. Превалирующим ритмом остался только годовой с увеличенной на 11% амплитудой, но с несколько запаздывающей акрофазой, приходящейся на конец марта и начало апреля (Таблица 14). Косинор-диаграмма показала статистически значимые различия между годовыми ритмами интактных животных и животных данной опытной группы.

Сочетанная нагрузка в виде световой депривации и физического утомления также существенно изменила спектр ритмов, из которого элиминировала окологодовая компонента, но сохранилась годовая составляющая с уменьшенной почти в два раза амплитудой и опережающей акрофазой. Этот ритм, согласно косинор-диаграмме, статистически значимо отличался от одноименного ритма у интактных животных (Таблица 14).

Следовательно, физическая нагрузка до полного утомления в условиях десинхроноза, вызванного десятисуточным постоянным освещением или затемнением, ликвидировала создавшийся десинхроноз у крыс (Замощина Т.А., 2000) и оптимизировала ритмику серотонина, по-видимому, сначала суточную, а затем и сезонную, поэтому годовой двенадцатимесячный ритм сохранялся и был согласован с внешними гелиогеофизическими факторами. Следует заметить, что наилучшая оптимизация годового ритма выявлена в условиях темновой депривации, поскольку его мощность увеличивалась в этих условиях, а при световой депривации – уменьшалась по сравнению с аналогичным ритмом у интактных животных. Обращает на себя внимание тот факт, что среднегодовые уровни серотонина в сыворотке крови крыс в разных условиях не отличались друг от друга (Таблица 13).

Таким образом, содержание серотонина в сыворотке крови крыс оказалось более чувствительным к физическому переутомлению на фоне максимального расширения темновой фазы, но не световой. Причем, наибольшая чувствительность этого показателя к предъявляемым нагрузкам проявлялась в зимний и весенний сезоны, т.е. в периоды максимума и минимума этого показателя у интактных животных, а наибольшая устойчивость – в летне-осенний период.

3.5 Характеристика поведенческой активности крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физической нагрузки

Как известно, возникающее в результате развития стресса эмоциональное напряжение оказывает существенное влияние на организм (Судаков К.В., 2004; Kaye J. et al, 2004; Mraves B. et al., 2005) и может вызывать физиологические и патологические изменения (Селье Г., 1982; Судаков К.В., 2004; Шибкова Д.З. и др., 2006). Кроме того, следует отметить,

что конгломерация физического и психоэмоционального компонентов значительно увеличивают риск развития переутомления и срыва компенсаторно-приспособительных механизмов (Воронков А.В., 2013). Показано, что сочетание климатических и физических нагрузок может вызывать нарушения деятельности ЦНС (Gallway A. 1999; Ежов С.Н., 2003; Платонов В.Н., 2005; Солопов И.Н. и др., 2013), причем разные стрессирующие факторы приводят к неодинаковой направленности и выраженности психоэмоциональной нестабильности (Агаджанян Н.А., 1989; Ильин Е.П., 2005).

Для оценки психоэмоционального состояния перенесенных физических и стрессовых нагрузок существует большое количество различных методик (Habrieva R.U., 2005). Однако ввиду индивидуальных особенностей организма лабораторных животных в экспериментальных условиях не всегда представляется возможным адекватно оценить степень перегрузок и изучить психоэмоциональное перенапряжение. Тест «открытое поле» позволяет оценить реактивность или устойчивость ЦНС к воздействию какого-либо фактора, в том числе стрессирующего (Мельников А.В. и др., 2004). Природно-экологические особенности существования этих млекопитающих таковы, что при помещении их в установку «открытое поле» они испытывают определенный стресс, который отражается в их поведении (Маркель А.Л., 1981; Буреш Я., 1991). Из литературы известно, что в условиях новой обстановки «открытого поля» экспериментальные животные ведут себя по-разному: для одних характерна активная исследовательская реакция, а для других – проявление устойчивой врожденной реакции страха, тревоги в виде ненаправленного движения или пассивно-оборонительного поведения. Кроме того, известно, что у активных животных ориентировочно-исследовательская мотивация превалирует над страхом перед незнакомой обстановкой (Буреш Я. и др., 1991). Совершенно очевидно, что различный характер поведения животных в одних и тех же условиях определяется их

индивидуальными особенностями (Маркель А.Л., 1981; Бондаренко О.М., Манухина Е.Б., 1999). Интерпретация различными авторами одних и тех же поведенческих реакций грызунов в «открытом поле» не всегда совпадает. По классическим представлениям (Симонов П.В., 1987), двигательная активность (горизонтальная, вертикальная) и норковый рефлекс в совокупности определяют состояние активно-поисковой компоненты поведения, а уровень дефекаций и груминг – пассивно-оборонительной. Такой точки зрения придерживаются и другие авторы, которые считают, что регистрируемая двигательная активность животного – горизонтальная, вертикальная и норковый рефлекс – отражают ориентировочно-исследовательскую активность (Маркель А.Л., 1981; Буреш Я., 1991). Однако, согласно представлениям других авторов, именно через локомоторную активность проявляется фактор эмоциональности, в то время как норковые реакции, вертикальные стойки и груминг могут рассматриваться как неспецифическое проявление ориентировочно-исследовательской активности (Пошивалов В.П., 1978).

Установлено, что горизонтальная двигательная активность лабораторных животных является важнейшим показателем степени нервно-психического возбуждения. Интенсивность передвижения животного в «открытом поле» зависит от действия различных факторов стресса в сочетании с естественной исследовательской активностью и используется для диагностики функционального состояния нервной системы при воздействии экспериментальных факторов. Показано, что параметры двигательной активности коррелируют с результатами других поведенческих тестов (Мельников А.В. и др., 2004). Повышенную эмоциональную реактивность связывают с низкой двигательной активностью и увеличением количества дефекаций (Буреш Я., 1991). Снижение показателя двигательной активности указывает на уменьшение стрессированности животных и, вероятно, уменьшение общего беспокойного состояния – страха. Однако, по

мнению многих авторов (Маркель А.Л., 1981; Калуев А.В., 2002), угнетение двигательной активности есть проявление защитного торможения, которое возникает у животных в ответ на развивающийся стресс. Известно, что частое и короткое по времени «умывание» является тревожным грумингом, а высокий уровень дефекаций дополнительно указывает на тревожность животного, его беспокойство и страх (Буреш Я., 1991). По мнению А.Л. Маркель (1981) уровень дефекаций напрямую отображает соотношение процессов возбуждения и торможения в вегетативной нервной системе.

На данном этапе исследования изучалась поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физической плавательной нагрузки с целью выявления особенностей адаптивных реакций ЦНС крыс к физической нагрузке в исследуемых условиях.

Проведённое исследование показало, что для интактных крыс были характерны выраженная подвижность, длительные горизонтальные побежки, частые вертикальные стойки, целенаправленные исследовательские реакции. Кроме того, были зафиксированы эмоциональные проявления – груминг и дефекации (Таблица 15).

В контрольной группе животных, находившейся при естественном освещении, после плавательного теста до полного утомления проявилось изменение только одного показателя – горизонтальной компоненты – в сравнении с интактной группой, не получавшей никаких нагрузок (Таблица 15). Это изменение выразилось в понижении количества пересеченных горизонтальных линий или квадратов в 1,5–2 раза. Согласно П.В. Симонову (1987), полученные нами результаты свидетельствуют об угнетении активно-поисковой составляющей поведения у контрольных животных, что может быть связано с обычным утомлением.

Таблица 15 – Показатели поведенческой активности крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физической нагрузки

Группы животных	Показатели; Me (Q ₁ ;Q ₃)				
	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Грумминг	Норковый рефлекс	Уровень дефекаций
Интактная группа (n=10)	48 (32; 54)	11 (11; 16)	1 (0; 3)	2 (0; 6)	2 (1; 3)
Контрольная группа (n=10)	31 (24; 34) p=0,01	8 (6; 13)	0 (0; 1)	2 (0; 4)	1 (1; 2)
Темновая депривация+физическая нагрузка (n=20)	37 (18; 48)	10 (9; 16)	2 (1; 3) p ₁ =0,01	0 (0; 2)	1 (0; 3)
Световая депривация+физическая нагрузка (n=20)	39 (26; 47)	8 (6; 16)	3 (2; 4) p ₁ =0,005	0 (0; 4)	3 (2; 4) p ₁ =0,02
Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q ₁ – 25 %; Q ₃ – 75 %), p – уровень статистической значимости по отношению к интактной группе, p ₁ – уровень статистической значимости по отношению к контрольной группе.					

Однако после темновой депривации и плавательного теста с нагрузкой до полного утомления у животных увеличивался в 2 раза только грумминг, что указывает на торможение любых форм поведения вследствие нарастания тревоги и состояния неопределенности (Симонов П.В., 1987).

После световой депривации и аналогичной нагрузки у крыс изменялось уже два показателя: увеличилось количество дефекаций и грумминг, что в совокупности свидетельствует о превалировании тормозных форм поведения в связи с высокой эмоциональной составляющей (Таблица 15).

Полученные результаты показали, что если физическая нагрузка до полного утомления (в контрольной группе) вызывала угнетение в «открытом поле» только активно-поискового поведения, то световые десинхронозы в комбинации с физической нагрузкой (в опытных группах) уже активировали

тормозные процессы. Причем после световой депривации это торможение определялось формированием выраженных отрицательных эмоций у животных (страх, тревога, напряжение).

Ряд авторов рассматривают тревожность как состояние, которое в зависимости от ситуации может быть естественной защитной реакцией или неизбежным компонентом многих психических расстройств (Калуев А., 2002; Clement Y. et al., 2007; Ramos A. et al., 2008). В качестве причины развития тревожности авторы рассматривают как внешние обстоятельства (чрезмерное давление стресс-факторов), так и генетически запрограммированные индивидуальные особенности организма (Henniger M. et al., 2000; Barrett J., 2006; Lewandowski K. et al., 2006). Эмоция тревоги связана с ожиданием потенциальной угрозы (Rosen J., 1998; Калуев А., 2002) и рассматривается как параметр, определяемый доминированием одной из трех систем поведенческой активации: 1) «достижение»; 2) «борьба/бегство»; 3) «поведенческое торможение». По Дж. Грэй (1987) именно третья система, ответственна за формирование тревоги, поскольку эмоция всегда базируется на сравнении ситуации с прошлым опытом.

В литературе сказано, что низкий уровень гормона в крови чаще ассоциируется с пассивно-оборонительным типом поведения, а высокий – с активно-поисковым (Кузина О.В. и др., 2014; Умрюхин П.Е., Григорчук О.С., 2015). И как было описано в разделе 3.3, именно весной сочетанное воздействие полной световой депривации и последующей физической нагрузки на протяжении 5 дней в виде принудительного плавания до полного утомления существенно понижали уровень кортикостерона в крови крыс. В то же время темновая депривация и физическая нагрузка не влияли на этот показатель. Очевидно, весной к концу пятых суток предъявления физической нагрузки после десинхроноза у животных, по-видимому, развивалась стадия истощения (Меерсон Ф.З., 1988), что сопровождалось понижением содержания кортикостерона в плазме. Таким образом, нарастание

психоэмоциональной нестабильности от контрольной группы (с плавательным тестом) к опытным группам (с десинхронозами и плавательным тестом), возможно, связано как с разной степенью выраженности стресса, так и с нахождением животных в разных фазах стресса (тревоги, резистентности, истощения).

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что в условиях естественного освещения через сутки после 5 дней ежедневной физической нагрузки у животных угнеталась активно-поисковая составляющая поведения в «открытом поле». Десять суток круглосуточного освещения или круглосуточного затемнения и предъявление плавательного теста в тех же естественных условиях освещения сопровождались увеличением пассивно-оборонительной компоненты поведения в «открытом поле».

Заключение

Изучение вопроса об адаптации животных и человека к десинхронозу и физической нагрузке необходимо начинать с анализа механизмов, позволяющих найти наиболее приемлемую стратегию адаптации. Стратегия сопротивления факторам стресса основана на физиологических, биохимических и психологических резервах организма (Медведев В.И., 2003). Однако, несмотря на пристальное внимание к научному направлению, связанному с адаптационными возможностями организма, оно еще находится на стадии накопления фактов.

В настоящей работе нам удалось продемонстрировать особенности адаптивных реакций крыс в условиях двух последовательных стрессорных воздействий: световых десинхронозов и плавательного теста с нагрузкой до полного утомления.

В большинстве экспериментальных исследований при выборе сезона проведения эксперимента предпочтение отдается осенне-зимнему периоду. Считается, что в этот период лабораторные животные наименее чувствительны к стрессу. Действительно, изучение сезонной динамики содержания кортикостерона в сыворотке крови – основного гормона стресс-реализующей системы (Меерсон Ф.З. и др., 1988) – показало наименьший его уровень в осенне-зимний период, а наибольший – весной. С учетом этого, данный эксперимент проводили весной, в период равноденствия и в ближайшие к нему сроки, т.е. в период повышенной чувствительности животных к стрессу. Известно, что световая или темновая депривации на протяжении 10 суток и более (Замощина Т.А., 2000; Иванова Е.В., 2006; Котельникова С.В., 2012; 2014; 2015) сопровождаются мощным внутренним десинхронозом многих физиологических функций. Выраженность десинхроноза зависит от предыстории, т.е. каков был световой режим до

деприваций (Замощина Т.А., 2000; Котельникова С.В., 2012; 2014; 2015), а также от величины и направления фазового сдвига (Ашофф Ю., 1984; Матюхин В.А., Путилов А.А.; Питтендрих К., 1984)

Таким образом и предыстория (СТ 12:12) и фазовый сдвиг (12 ч) в обеих опытных группах были одинаковыми, а направление фазового сдвига противоположно (расширение и суживание до максимума световой фазы). Следовательно, выраженность десинхроноза будет определяться только направлением фазового сдвига. Это вторая причина выбора для эксперимента весеннего периода.

Результаты первой серии эксперимента показали, что изменение работоспособности крыс в условиях длительного 15-дневного «принудительного плавания» соответствуют первым двум фазам адаптации к физическим нагрузкам (Меерсоном Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988). Очевидно, с 1-го по 5-й дни плавания проявлялась фаза «срочной» адаптации, а с 5-го по 15-й дни эксперимента проявлялась вторая переходная стадия «долговременной» адаптации к физическим нагрузкам (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Исаев А.П., 1993; 2003)

Таким образом, на втором этапе эксперимента сочетанные и продолжительные нагрузки в виде световых десинхронозов и физического переутомления изучались именно в стадии срочной адаптации весной, в период весеннего равноденствия и в ближайшие к нему сроки, когда объективный свето-темновой цикл составлял 12:12.

Анализ контрольной группы животных показал, что к пятому дню ежедневного предъявления плавательного теста работоспособность крыс стабилизировалась на некотором уровне, но при этом содержание кортикостерона в сыворотке крови понижалось в сравнении с интактными животными, не получавшими никаких нагрузок. Следовательно, цена адаптации крыс к физической нагрузке была достаточно высокой, и сохранение жизни сопровождалось истощением симпатoadренальной

системы, что имело и гистологическое подтверждение в виде признаков истощения в надпочечниках. Кроме того, такое же истощение определялось и в мышечной системе крыс после плавательной нагрузки. В бедренной мышце этих животных отмечались признаки деструктивных процессов, что, очевидно, было связано с нарушенным в миофибриллах метаболизмом, возникновением гипоксии и энергетического голода, что подтверждалось повышением уровня сывороточного лактата. Следует подчеркнуть, что состояние истощения, возможно, было бы еще большим, если бы не подключалась стресс-лимитирующая система, каковой на периферии можно считать серотонинергическую. Действительно, уровень серотонина в сыворотке периферической крови крыс после пятидневной физической нагрузки достоверно увеличивался. О том, что ежедневная физическая нагрузка до полного утомления в течение 5 дней ведет к определенному истощению центральной нервной системы, свидетельствует поведение крыс в тесте «открытое поле». Данный тест продемонстрировал угнетение активно-поисковой составляющей поведения без изменения других компонент, что вряд ли связано только с обычным утомлением, поскольку «открытое поле» предъявлялось животным через сутки после плавательного теста.

Результаты, полученные в опытных группах животных, которые находились в условиях световых десинхронозов (темновая или световая депривация) с последующей 5-дневной плавательной нагрузкой при естественном освещении, оказались неоднозначными. У крыс, содержащихся при круглосуточном освещении (темновая депривация), в первый день принудительного плавания работоспособность по сравнению с контрольной группой увеличивалась. Однако, начиная со второго дня физической нагрузки, отмечалось резкое статистически значимое уменьшение работоспособности. При этом содержание кортикостерона в сыворотке крови не изменялось относительно аналогичного показателя у

крыс интактной группы. Однако, в сравнении с контрольной группой (только физическая нагрузка) его уровень повышался. Полученные результаты содержания серотонина в сыворотке крови крыс показали, что его уровень в данной группе, так же, как и уровень кортикостерона не изменялся в сравнении с интактными, но в сравнении с контрольной группой, в отличие от кортикостерона, – понижался. С учетом изложенных ранее представлений о роли кортикостерона и серотонина в стресс-реализующей и стресс-лимитирующей системах, можно полагать, что лишение темноты в сочетании с физическим переутомлением не сопровождалось развитием выраженной стресс-реакции, что подтверждается отсутствием структурных изменений в желудке и тимусе. При этом в надпочечниках отмечены деструктивные процессы. Следует обратить внимание на то, что при этом уровень лактата в сыворотке крови у крыс данной группы соответствовал норме. Это указывает на совершенно очевидное сохранение нормальной энергетики мышц, несмотря на ежедневное предъявление плавательного теста животным, причиной чему является поведенческая стратегия крыс в плавательном тесте в условиях десинхроноза. На самом деле, в отличие от контрольной группы животных, они плавали достаточно мало, экономя силы. Животные принимали распластанную позу на поверхности воды и перебирали лапками ровно настолько, чтобы держаться на воде и не утонуть. В тесте «открытое поле» они также выбирали стратегию «экономии сил», т.е. у них преобладали тормозные формы поведения, поскольку изменялся только один показатель – груминг, частота которого повышалась.

Таким образом, расширение до максимума световой фазы в период весеннего равноденствия, соответствуя естественной генетически детерминированной программе роста освещенности, приводило к развитию у крыс умеренного десинхроноза, что, по-видимому, позволило животным сохранить резервы и, возможно, приобрести некоторую устойчивость к последующей физической нагрузке.

Анализ полученных результатов у животных, находившихся в условиях круглосуточной темноты (световая депривация) и физической нагрузки показал, что в первые три дня принудительного плавания работоспособность крыс по сравнению с контрольной группой увеличивалась. Однако на 4-й и 5-й дни эксперимента было зарегистрировано резкое понижение их работоспособности. Уровень кортикостерона в сыворотке крови достоверно повышался в сравнении с контрольной группой и, напротив, понижался по сравнению с интактной. При этом содержание серотонина в сыворотке крови крыс после световой депривации и физической нагрузки снижалось в сравнении с контрольной группой, но было статистически выше относительно интактной группы. Очевидно, в условиях сочетанной стрессорной нагрузки в весенний период, мы выявили усиление активности периферической серотонинергической стресс-лимитирующей системы. Следовательно, лишение света с последующим плаванием приводило к развитию стресса у животных, но менее выраженного, чем у крыс контрольной группы. Об этом же свидетельствует результат и гистологического анализа, который позволил выявить только некоторые признаки истощения в надпочечниках и деформации в бедренной мышце. Примечательно, что, как и в группе после темновой депривации и физического переутомления, в этой группе не было обнаружено изменений в уровне лактата в сыворотке крови по сравнению с интактной группой, что также указывает на сохранение энергетики мышц. Возможно опытные группы крыс не испытывали дефицита макроэргов (поэтому и не произошло переключения на гликолиз), либо ускорилось восстановление биоэнергетики мышц, или произошло и то, и другое.

В тесте «открытое поле» у животных данной группы изменялось уже два показателя: увеличивалось количество дефекаций и актов груминга, что в совокупности свидетельствует о превалировании тормозных форм поведения и проявлении тревоги, указывающей на развитие стресса.

Таким образом, суживание светлой фазы суток до минимума в период весеннего равноденствия, конфликтуя с естественной программой роста освещенности, заложенной в геноме крыс, приводило к развитию более мощного десинхроноза, чем в параллельной группе животных, содержащейся в этот период на круглосуточном освещении.

Полученные результаты показали, что особенности адаптивных реакций животных в условиях световых десинхронозов и физического переутомления определяются характером депривации и направлением фазового сдвига. Расширение световой фазы (темновая депривация) до максимума в период весеннего равноденствия адаптирует животных к последующим физическим нагрузкам до полного утомления, способствует экономизации физических и метаболических ресурсов, ограничивает стресс-реакции и предупреждает истощение. При суживании световой фазы до минимума (световая депривация) и последующих физических нагрузках, стресс-реакции сохраняются. Однако, они утрачивают признаки истощения, отмеченные у животных только после физического переутомления. Кроме того, в условиях десинхроноза, вне зависимости от направления фазового сдвига, работоспособность крыс изменялась двухфазно: сначала повышалась, а затем понижалась. Однако, после темновой депривации (т.е. максимального расширения светлого периода суток) вторая фаза развивалась быстрее. Можно полагать, что понижение работоспособности в условиях десинхроноза является своеобразной адаптивной стратегией поведения для сохранения метаболических и энергетических ресурсов организма.

Возможно, одна из причин такого неоднозначного воздействия на организм крыс двух длительных последовательных стрессорных нагрузок скрыта в разнокачественности экспериментально созданных десинхронозов. Другая причина состоит в двустороннем влиянии каждой стрессирующей нагрузки на результативность друг друга. По-видимому, не только десинхроноз влияет на стресс-последствия физической нагрузки, но и

последняя, повторяясь каждые 24 ч в течение 5 суток, выступает в качестве внешнего цикла, захватывающего ритмы организма и оптимизирующего их. Вторично, через обратные связи, сформированная новая ритмика воздействует на стресс-реакции после физической нагрузки. Во всяком случае, такая возможность нами продемонстрирована на примере наилучшей оптимизации годовой гармоники кортикостерона со стороны стресс-реализующей и серотонина со стороны стресс-лимитирующей систем. Очевидно, десятидневные световые десинхронозы адаптируют организм животных к последующему стрессу в виде физического переутомления, при этом физическая нагрузка в течение 5 дней ликвидирует созданный десинхроноз.

Таким образом, в настоящем исследовании было показано, что физическое переутомление у крыс после ежедневной в течение 5 дней плавательной нагрузки с грузом сопровождалось понижением уровня кортикостерона в сыворотке крови, повышением в ней содержания серотонина и лактата, деструктивными изменениями в надпочечниках и бедренной мышце, угнетением активно-поискового поведения в тесте «открытое поле». В работе продемонстрировано, что световые десинхронозы вызывали двухфазное изменение работоспособности крыс до состояния глубокого утомления: первоначальное увеличение времени активного плавания сменялось резким его уменьшением. Нам удалось выявить, что особенности адаптивных реакций крыс в условиях десинхронозов, вызванных полным лишением света или темноты, и физическим переутомлением, определяются характером деприваций. Темновая депривация с последующим физическим переутомлением не оказывали каких-либо изменений в содержании кортикостерона, серотонина и лактата в сыворотке крови крыс, но сопровождалась деструктивными процессами в надпочечниках, при этом в поведении животных преобладали тормозные формы. Световая депривация с последующим физическим переутомлением

сопровождались понижением уровня кортикостерона в сыворотке и деструктивными процессами в надпочечниках, повышением содержания серотонина без изменений уровня лактата, при этом в поведении крыс преобладали тревога и тормозные формы.

Подводя итог вышеизложенному, можно полагать, что полученные результаты являются следствием того, что процессы адаптации в тканях и органах протекают не одновременно, с разной скоростью и с разной степенью развития стадии резистентности или истощения.

Следует подчеркнуть, что результаты настоящего диссертационного исследования расширяют теоретические представления об адаптивных реакциях организма на сочетанные воздействия, такие как десинхронизация и физическая нагрузка, и в дальнейшем могут явиться основой для разработки физиотерапевтических, фармакологических и других методов повышения адаптивных возможностей организма человека в сложных условиях труда и экологической ситуации. Кроме того, полученные данные могут стать основой для разработки реабилитационных программ в экспериментальной, спортивной медицине, медицине катастроф и физиологии труда.

Список сокращений

АКТГ – адренотропный гормон

АТФ – аденозинтрифосфат

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛВП – липопротеины высокой плотности

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СХЯ – супрахиазматические ядра гипоталамуса

ЦНС – центральная нервная система

Список литературы

1. Исследование влияния экстремальных видов туризма и спорта на функциональное состояние кардиореспираторной системы / Н. А. Агаджанян [и др.] // Мат-лы XI Междунар. симп. «Экологофизиологические проблемы адаптации». Москва, 27–28 января 2003 г. – М., 2003. – С. 13–14.
2. Психофизиологическая оценка реакции организма людей, занимающихся экстремальными видами туризма и спорта / Н. А. Агаджанян [и др.] // Мат-лы XI Междунар. симп. «Экологофизиологические проблемы адаптации». Москва, 27–28 января 2003 г. – М., 2003. – С. 15–16.
3. Агаджанян Н. А. Этнос, здоровье и проблемы адаптации / Н. А. Агаджанян, Г. М. Коновалова, Р. Ш. Ожева // Новые технологии – 2010. – № 3. – С. 88–92.
4. Агаджанян Н. А. Хроноструктура репродуктивной функции / Н. А. Агаджанян, И. В. Радыш, С. И. Краюшкин. – М. : Круг, 1996. – 243 с.
5. Агаджанян Н. А. Биоритмы, спорт, здоровье / Н. А. Агаджанян, Н. Н. Шабатура. – М. : Физкультура и спорт, 1989. – 208 с.
6. Агошков А. И. Медико-биологические основы безопасности жизнедеятельности : учеб. пособие. А. И. Агошков, А. Ю. Трегубенко, Т. И. Вершкова. – Владивосток : ДВФУ, 2015. – 106 с.
7. Аксенова Н. В. Тренировка в среднегорье, как средство повышения спортивного мастерства. Учебно-методическое пособие / Н. В. Аксенова. – Саратов : «Валерия», 2009. – 42 с.
8. Алексеева Т. И. Проблемы биологической адаптации человека: Экология человека: учеб. пособие / Т. И. Алексеева. – М. : Изд-во МНЭПУ, 2001. – 89с.

9. Анисимов В. Н. Световой режим, старение и рак // Биологические механизмы старения: Тезисы докладов IX междунар. симп. Харьков, 26–29 мая 2010 г. – Харьков, 2010. – С. 4–8.
10. Анисимов В. Н. Хронометр жизни // Природа. – 2007. – № 7. – С. 3–10.
11. Анохин П. К. Теория функциональной системы // Общие вопросы физиологических механизмов. Анализ и моделирование биологических систем. – М. : «Наука», 1970. – С. 6–41.
12. Арбузов С. Я., Сгашков А. М. Современное состояние проблемы радиорезистентности / С. Я. Арбузов, А. М. Сгашков // Военно-медицинский журнал. – 1996. – №10. – С. 26–34.
13. Арушанян Э. Б. Современные представления о происхождении циркадианных колебаний деятельности сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии // Клиническая медицина: научно-практический журнал. – 2012. – Т. 90, № 4. – С. 11–17.
14. Аршавский И. А. Некоторые методологические и теоретические аспекты анализа закономерностей индивидуального развития организма // Вопросы философии. – 1986. – №11. – С. 95–104.
15. Аулик И. В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте / И. В. Аулик. – М.: Медицина, 1990. – 192 с.
16. Оценка адаптационных возможностей организма и проблемы восстановительной медицины / Р. М. Баевский [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 2. – С. 18–22.
17. Бакаев В. В. Механизмы адаптации к физическим нагрузкам при развитии основных физических качеств / В. В. Бакаев, В. С. Васильева // Международный научный журнал. – 2015. – № 12 (22). – С. 69–71.
18. Бальсевич В. К. Стратегия многолетней спортивной подготовки олимпийцев / В. К. Бальсевич, С. Тереса // Теория и практика ФКиС. – 2011. – № 2. – С. 66–68.

19. Бантюкова Е. М. Проблема упреждающей адаптации в свете исследований отечественных психологов // Физическое воспитание и современные технологии формирования физической культуры личности студента: сб. науч. ст. – Гродно, 2013. – С. 4–9.

20. Баранов В. Н. Развитие диссертационных исследований по проблемам тематики спорта высших достижений и подготовки спортивного резерва / В. Н. Баранов, Б. Н. Шустин // Теория и методика спорта высших достижений. – 2013. – № 5. – С. 7–15.

21. Баринов Э. Ф. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева // Рос. журн. гастр. гепат. колопр. – 2012. – 21 № 2. – С. 4–13.

22. Бахмет А. А. К вопросу о морфологии лимфоидных образований селезёнки и паховых лимфатических узлов крыс при воздействии эмоционального стресса // Мат-лы XI Междунар. симп. «Эколого-физиологические проблемы адаптации». Москва, 27–28 января 2003 г. – М. : Изд-во РУДН, 2003а. – С. 52–53.

23. Бахмет А. А. Реакция органов иммунной системы в ответ на воздействие острого эмоционального стресса при введении пептида, вызывающего дельта-сон (ПВДС) // «Эколого-физиологические проблемы адаптации». Москва, 27–28 января 2003 г. – М. : Изд-во РУДН, 2003б. – С. 53.

24. Берестнева О. Г. Основные этапы процесса индивидуальной адаптации / О. Г. Берестнева, А. М. Уразаев, И. Л. Шелехов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 23–29.

25. Бирюкова О. В. Общие закономерности адаптации: фазы и циклы адаптационного процесса // Аспект адаптации. Критерии индивидуальных адаптаций. Закономерности и управление: сб. науч. тр. – Н. Новгород, 2001. – С. 94–103.

26. Блеер А. Н. Психология деятельности в экстремальных условиях: учеб. пособие / А. Н. Блеер. – М. : Академия, 2008. – 152с.

27. Бобков Ю. Г. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В. Ф. Катков. – М. : Медицина, 1984. – 207 с.
28. Биохимические маркеры адаптации к сочетанному воздействию оксидативного, реперфузионного и оперативного стресса в раннем периоде реабилитации после реваскуляризации сердца / Л. А. Бокерия [и др.] // Матлы XI Междунар. симп. «Эколого-физиологические проблемы адаптации. Москва, 27–28 января 2003 г. – М. : Изд-во РУДН, 2003. – С. 74–75.
29. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов / Л. А. Бондаренко [и др.] // Проблемы эндокринной патологии. – 2005. – № 4. – С. 38–45.
30. Бондаренко О. М. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / О. М. Бондаренко, Е. Б. Манухина // Бюллетень экспер. биологии и медицины. – 1999. – Т.126, № 8. – С. 157–160.
31. Основные принципы хронотерапии / Ю. И. Бородин [и др.]. – Новосибирск : Изд-во СО РАМН, 2002. – 42 с.
32. Брагина Е. Е. Закономерности нарушений сперматогенеза человека при некоторых генетических и инфекционных заболеваниях : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Е. Е. Брагина. – М., 2001. – 53 с.
33. Хроноструктура ритмов сердца и факторы внешней среды: Монография / К. Бреус [и др.]. – М. : Изд-во РУДН, 2002. – 232 с.
34. Букалёв А. В. Влияние светового режима на заболеваемость и спонтанный онкогенез у крыс / А. В. Букалёв, И. А. Виноградова // Мед. академ. журнал. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 36–45.
35. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш. – М. : Высшая школа, 1991. – 399 с.
36. Бутова О. А. Адаптация к физическим нагрузкам: анаэробный метаболизм мышечной ткани / О. А. Бутова, С. В. Масалов // Вестник

Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2011. – №1. – С. 123–128.

37. Верхошанский Ю. В. Некоторые закономерности долговременной адаптации организма спортсменов к физическим нагрузкам / Ю. В. Верхошанский, А. А. Виру // Физиология человека. – 1987. – № 5. – С. 811–818.

38. Ветрова Л. Ю. Динамика гистамина и серотонина в крови и моче коров в зависимости от физиологического состояния и некоторых факторов внешней среды : автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2004. – 22 с.

39. Возрастные изменения физической работоспособности и некоторых биохимических показателей мышц крыс под влиянием световых режимов и препаратов эпифиза / И. А. Виноградова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 66–73.

40. Виноградов М. И. Руководство по физиологии труда / М. И. Виноградов – М., 1983. – Гл. 2: Принципы центральной нервной регуляции рабочей деятельности. – С. 21—34.

41. Виноградов М. И. Руководство по физиологии труда / М. И. Виноградов. – М. : Медицина, 1969. – 408 с.

42. Виру А. А. Гормоны и спортивная работоспособность / А. А. Виру, П. К. Кырге. – М. : Физкультура и спорт, 1983. – 159 с.

43. Виру А. А. Аэробные упражнения / А. А. Виру, Г. А. Юримя, Г. А. Смирнова. – М. : Физкультура и спорт, 1989. – 148 с.

44. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И. А. Волчегорский [и др.]. – Челябинск: ЧГПУ, 2000. – 112 с.

45. Воронков А. В. Изучение влияния Антистакса на скорость восстановления работоспособности животных после интенсивной физической нагрузки / А. В. Воронков, А. А. Слиецанс, Н. А. Муравьева // Фармация и фармакология. – 2013. – № 1. – С. 49–51.

46. Вышковского Г. Л. Регистр лекарственных средств России / Г. Л. Вышковского. – М. : Веданта, 2013. – 1503 с.
47. Гаркави Л. Х. Диапазоны адаптационных реакций организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакин // Математич. моделирование биол. процессов. – М., 1979. – С 36–63.
48. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции организма и его резистентность в связи с мышечной деятельностью / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакин // Мед. проблемы физической культуры. – 1982. – вып. 8. – С. 24–32.
49. Гаркави Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия: монография / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакин, Т. С. Кузьменко – М. : ИМЕДИС, 1998. – 656 с.
50. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и уровни реактивности как эффективные диагностические показатели донозологических состояний / Л. Х. Гаркави, Г. Н. Толмачев, Н. Ю. Михайлов // Вестник Южного научного центра РАН. – 2007. – № 1 (3). – С. 61–66.
51. Гвиннер Э. Циркануальные системы // Биологические ритмы : в 2 т. / под ред. Ю. Ашоффа, Н. А. Агаджаняна. – М. : Мир, 1984. – Т. 2. – С. 55–81.
52. Гормональный статус и состояние системы перекисного окисления липидов в ткани мозга крыс при холодовом стрессе на фоне гипотиреоза / Глинник С. В. [и др.] // Изд. АН БССР. Сер. мед. наук. – 2007. – № 2. – С. 55–59.
53. Голенда И. Л. Модель хронических форм адаптации школьников при различном уровне активности кортизола / И. Л. Голенда, Р. Г. Драпезо, Д. А. Петроченко // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – Т. 90, № 8. – 2004. – С. 183.
54. Горанский А. И. Влияние освещенности на возрастные особенности функций почек у крыс / А. И. Горанский, И. А. Виноградова, Е. Ю. Барсукова // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Приложение 1.

Тезисы докладов V Сибирского физиологического съезда. – Томск, 2005. – С. 56.

55. Сезонные особенности содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс после физического переутомления в условиях десинхроноза Гостюхина А. А. [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 1. – С. 50–55.

56. Грей Дж. Нейропсихология эмоций и структура личности // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. – 1987. – Т. 37, № 6. – С. 1011–1024.

57. Грек О. Р. Уровень гормонов и метаболизм ксенобиотиков у крыс с различным фенотипом устойчивости к гипоксии / О. Р. Грек, А. В. Ефремов, О. О. Грек // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65, №1. – С. 53–55 .

58. Гумарова Л. Ж. О влиянии биологических ритмов на изменения уровня гормонов надпочечников при стрессе // Вестник КазНУ. Серия экологическая. – 2010. – № 2 (28). – С. 48–53.

59. Гуралюк В. М. Вплив фотоперіоду на циркадіанні ритми секреції кортикостерону в стресованих щурів // Буковинський медичний вісник. – 2006 – Т. 10, №4. – С. 37–40.

60. Давиденко Д. Н. Здоровье и образ жизни студентов : учеб. пособие / Д. Н. Давиденко, Ю. Н. Щедрин, В. А. Щеголев. – СПб. : СПбГУИТ-МО, 2005. – 124 с.

61. Дедов И. И. Биоритмы гормонов / И. И. Дедов, В. И. Дедов. – М. : Медицина, 1992. – 256 с.

62. Долгова В. В., Меньшикова В. В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.

63. Донников А. Е. Взаимосвязь переносимости физической нагрузки с показателями срочной адаптации иммунной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Е. Донников. – М., 2009. – 27 с.
64. Сравнительный анализ психофизиологических показателей системоквантов результативной деятельности физически тренированных и нетренированных лиц / Е. Н. Дудник [и др.] // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, № 4. – С. 101–108.
65. Егоров А. М. Теория и практика иммуноферментного анализа / А. М. Егоров, А. П. Осипов, Б. Б. Дзантиев. – М. : Высшая школа, 1991. – 288 с.
66. Ежов С. Н. Аспекты экологической физиологии: типы географических авиаперемещений и виды десинхронозов // Вестник ТГЭУ. – 2007. – № 2. – С. 77-83 .
67. Ежов С. Н. Хронорезистентность, биоритмы и функциональные резервы организма в фазах десинхроноза при временной адаптации / С. Н. Ежов, С. Г. Кривошеков // Бюлл. Сибирского отделения Рос. акад. мед. наук. – 2004. – № 4. – С. 78–85.
68. Ежов С. Н. Хронофизиология географических перемещений. – Владивосток: Изд-во ДВГАЭУ, 2003. – 74 с.
69. Об информативности некоторых гистохимических, цитологических и биоритмических показателей для оценки изменения функционального состояния организма / Г. В. Жукова [и др.] // Вестник Южного научного центра РАН. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 49–59.
70. Стресс и территориальная организация локального поселения водяной полевки / Е. Л. Завьялов [и др.] // Зоол. журн. – 2007. – № 2. – С. 242–251.
71. Зайцева М. С. Работоспособность крыс в тесте «Вынужденное плавание с грузом» и причины её вариабельности / М. С. Зайцева, Д. Г. Иванов, Н. В. Александровская // Биомедицина. – 2015. – № 4. – С. 19–23.

72. Замощина Т. А. Лития оксibuтират и ритмическая структура активно-поискового поведения и температуры тела крыс в условиях постоянного освещения // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 2. – С. 12–15.
73. Замощина Т. А. Особенности суточной динамики содержания натрия, калия, кальция и лития в крови, мозге и моче крыс в зависимости от сезона года и режима освещения / Т. А. Замощина, Е. В. Иванова // Вестник ОГУ. Приложение Биоэлементология. – 2006. – № 12. – С. 104–106.
74. Современные представления о десинхронозе / А. А. Зарипов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С.25–29.
75. Золотухин М. М. Эффекты триптофана, вводимого в темновую фазу, на содержание метаболитов гидроксидлазного пути обмена триптофана в плазме крови и в головном мозге крыс / М. М. Золотухин, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов // Журнал Гродненского ГМУ. – 2008. – № 3. – С. 57–61.
76. Зыков И. Ю. Адаптация студентов специальной медицинской группы к обучению в вузе / И. Ю. Зыков, Е. В. Чащина // Педагоги высшей школы. – 2011. – С 77–80.
77. Иванова И. К. Влияние иммобилизационного стресса на гистологическую структуру надпочечников белых крыс / И. К. Иванова, К. С. Лоншакова, Л. Н. Шантанова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2. – С. 258–260.
78. Ильин Е. П. Психофизиология состояний человека / Е. П. Ильин. – СПб. : Питер, 2005. – 412 с.
79. Ильин Е. П. Психология спорта / Е. П. Ильин. – СПб. : Питер, 2008. – 352 с.
80. Исаев А. П. Механизмы долговременной адаптации и дисрегуляция функций спортсменов к нагрузкам олимпийского цикла

подготовки: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / А. П. Исаев. – Челябинск, 1993. – 52 с.

81. Исаев А. П. Стратегии адаптации человека / А. П. Исаев, С. А. Личагина, Р. У. Гаттаров. – Челябинск: Изд-во ЮУрГУ, 2003. – 187 с.

82. Исаев А. П. Полифункциональная мобильность и вариабельность организма спортсменов олимпийского резерва / А. П. Исаев, В. В. Эрлих. – Челябинск: Издат. центр ЮУрГУ, 2010. – 502 с.

83. Структурно-функциональная регуляция и асимметрия ведущих мышц спортсменов в период расслабления и напряжения / А. П. Исаев [и др.] // Вестник Курган. гос. ун-та. Серия «Естественные науки». – 2006. – вып. 1, № 4. – С. 95–98.

84. Стратегии формирования адаптационных реакций у спортсменов. основы теории адаптации и закономерности ее формирования в спорте высоких и высших достижений / А. П. Исаев [и др.] // Вестник ЮУрГУ. – 2012. – № 21. – С. 46–56.

85. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации / В. П. Казначеев. – Новосибирск : Наука, 1980. – 192 с.

86. Коновалова Г. М. Физиологические аспекты адаптации студенческой молодежи / Г. М. Коновалова, Г. А. Севрюкова // Вестник СГУТиКД. – 2011. – № 2 (16). – С. 144–156.

87. Калуев А. В. Груминг и стресс / А. В. Калуев. – М. : Авикс, 2002. – 161 с.

88. Камскова Ю. Г. Особенности поведенческого статуса и состояния ГАМК-ергической системы и церебральной моноаминооксидазной активности у крыс в динамике 30-ти суточной гипокинезии / Ю. Г. Камскова, И. В. Локтионова // Пат. физиол. и Экспер. тер. – 2003. – № 3. – С. 17–18.

89. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – 463 с.

90. Кассиль Г. Н. Адаптация к спортивной деятельности в свете нейро-(вегетативной) гуморально-гормональной регуляции функций // Физиология спорта: тез. докл. XVIII Всесоюз. науч.-практ. конф. – М., 1996. – С. 93.
91. Сезонные ритмы уровня гистамина, серотонина и кровоснабжения яичников у девушек с расстройствами менструальной функции / Д. А. Кашкалда [и др.] // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 6, №4. – С. 154–162.
92. Керя А. В. Физиологические эффекты воздействия наносекундных импульсных электромагнитных излучений на головной мозг и эпидидимальную жировую ткань мышей : дисс. ... канд. биол. наук / А. В. Керя. – Томск, 2015. – 175 с.
93. Кику П. Ф. Проблемы трансмеридиональных перелетов / П. Ф. Кику, М. Ю. Хотимченко, Л. Н. Нагирная // Экология человека. – 2015. – № 1. – С. 15–20.
94. Эндокринная регуляция физиологических функций / В. Г. Климин [и др.]. – Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 2001. – 102 с.
95. Климина Н. В. Физиологическая цена» обучения студентов с разным уровнем здоровья / Н. В. Климина, Е. В. Быкова, Е. А. Умрюхин // Эколого-физиологические проблемы адаптации: мат-лы X междунар. симп. РУДН. – М., 2001. – С. 232–233.
96. Колчинская А. З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте / А. З. Колчинская, Т. Н. Цыганова, О. А. Остапенко. – М. : Медицина, 2003. – 403 с.
97. Комаров Ф. И. Предмет, задачи и основные направления хронобиологических исследований в отечественной физиологии / Ф. И. Комаров, Н. И. Моисеева // Физиология человека. – 1989. – Т. 9. – № 6. – С. 1011–1022.

98. Комаров Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. – М. : Триада-Х, 2000. – 488 с.
99. Конвай В. Д. Роль острого нарушения метаболизма пуринов в развитии пострелизационной патологии печени / В. Д. Конвай, П. П. Золин // Омский науч. вестник. – 2003. – № 3. – С. 168–172.
100. Конорова И. А. Эмоциональный стресс изменяет концентрацию и состав циркулирующей в плазме крови внеклеточной ДНК у крыс в норме и при церебральной ишемии / И. А. Конорова, Н. Н. Вейко // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2012. – Т. 153, № 3. – С. 281–285.
101. Концевая Г. В. Активация мукозального иммунитета легких неинфекционными стимулами: дис. ... канд. биол. наук / Г. В. Концевая. – Новосибирск, 2013. – 134 с.
102. Костенко Е. В. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний / Е. В. Костенко, Т. М. Маневич, Н. А. Разумов // Лечебное дело. – 2013. – № 2. – С. 104–116.
103. Функциональное состояние супрахиазматического ядра гипоталамуса и щитовидной железы организмов разного пола в условиях измененных фоторежимов / С. В. Котельникова [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14. № 5-2. – С. 460–462.
104. Котельникова С. В. Влияние режима освещенности на интенсивность перекисного окисления липидов в норме и при кадмиевой интоксикации / С. В. Котельникова, А. В. Котельников, Д. Л. Теплый // Естественные науки. – 2014. – № 3. – С. 55–62.
105. Котельникова С. В. Нейроэндокринный гомеостаз в условиях токсического стресса при различных режимах освещенности: дис. ... д-ра биол. наук / С. В. Котельникова. – Астрахань, 2015. – 300 с.
106. Кривошеков С.Г. Методы выявления и профилактики десинхронозов – хронофизиологических и акклиматизационных нарушений,

связанных с дальними перемещениями человека и изменением поясного времени / Кривощек С.Г., Матюхин В.А., Разумов А.Н., Труфакин В.А. – М. : Здоровье здорового человека: Научные основы восстановительной медицины, 2007. – С. 501-513.

107. Кривощек С.Г. Системные механизмы адаптации и компенсации при кратковременных стрессорных воздействиях // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 8. – С. 200.

108. Кривощек С. Г. Функциональные резервы и состояние организма (краткий курс лекций) : учеб. пособие / С. Г. Кривощек, М. И. Бочаров. – Ухта : УГТУ, 2010. – 79 с.

109. Круглов С. В. Основы метода иммуноферментного анализа / С. В. Круглов. – М. : Московский государственный медико-стоматологический университет, 2010. – 58 с.

110. Кубасов Р. В. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы регуляции у военнослужащих при различных уровнях профессиональной напряженности / Р. В. Кубасов, Ю. Ю. Юрьев, Ю. Е. Барачевский // Мир науки, культуры, образования. – 2011. – № 5. – С. 445–447.

111. Соотношение между уровнем поведенческой активности, концентрацией циркулирующего кортикостерона у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / О. В. Кузина [и др.] // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 54–58.

112. Кузьминова И. А. Влияние гипопинеализма на биоритмы показателей липидного спектра крови у кроликов / И. А. Кузьминова, Л. А. Бондаренко // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, №4. – С. 92–95.

113. Кулинский В. Н. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная / В. И. Кулинский, И. А. Ольховский // Успехи современной биологии. – 1992. – Вып. 5–6. – С. 697–714.

114. Курьянова Е. В. Возрастные, половые и типологические особенности механизмов регуляции сердечного ритма и свободнорадикальных процессов у нелинейных крыс: дис. ... д-ра биол. наук / Е. В. Курьянова. – Астрахань, 2012. – 320 с.

115. Лавров О. В. Адаптационные изменения показателей сердечно-сосудистой системы и сывороточного содержания ряда гормонов в условиях экзаменационного стресса / О. В. Лавров, В. Ф. Пятин, И. В. Широлапов // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 3. – С. 461–464.

116. Активность симпато-адреналовой системы в процессе адаптации организма человека к жизнедеятельности в замкнутом объеме / И. М. Ларина [и др.] // Физиология человека. – 2004. – Т. 30. – № 1. – С. 105–117.

117. Латенков В. П. Десинхроноз как признак дезадаптации // Материалы УП Всерос. симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации», 1994. – С. 149–150.

118. Надпочечники: ультраструктурная реорганизация при экстремальных воздействиях и старении / Е. Л. Лушникова [и др.]. – М. : Изд-во РАМН, 2009. – 336 с.

119. Лысов В. Ф. Принцип функциональной взаимосвязи и взаимозависимости серотонин-, гистамин- и адренергической систем у животных в онтогенезе / В. Ф. Лысов, В. А. Гудин, С. В. Гудин // Сельскохозяйств. биол. – 2006. – № 6. – С. 3–14.

120. Маркель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля» // Журн. высш. нервн. деят. – 1981. – Т. 31, № 2. – С. 301–307.

121. Матюхин В. А. Рекомендации по прогнозированию и профилактике десинхронозов (хронофизиологические аспекты географических перемещений) / В. А. Матюхин, А. А. Путилов, С. Н. Ежов. – Новосибирск: Изд-во СО АМН СССР, 1984. – 50 с.

122. Махонина М. М. Биологическое действие электромагнитного излучения крайне высокой частоты в условиях блокады опиоидных рецепторов / М. М. Махонина, Е. Н. Чуян // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2007. – Т. 20 (59), № 1. – С. 74–91.
123. Медведев В. И. Адаптация: моногр. / В. И. Медведев. – СПб. : Ин-т мозга человека РАН, 2003. – 584 с.
124. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессовым ситуациям и нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М. : Медицина, 1993. – 256 с.
125. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М. : Медицина, 1988.
126. Меерсон Ф. З. Физиология адаптивных процессов / Ф. З. Меерсон. – М.: Наука, 1986. – Гл. 1: Основные закономерности индивидуальной адаптации. – С. 10–76.
127. Выбор поведенческих тестов для оценки типологических особенностей поведения крыс / А. В. Мельников [и др.] // Журнал высш. нервн. деятельности. – 2004. – Т. 54, № 5. – С. 712–717.
128. Митин И. Н. Психофизиологическая адаптация как ведущий фактор обеспечения безопасности дорожного движения: дисс. ... канд. мед. наук / И. Н. Митин. – М, 2015. – 162 с.
129. Мищенко В. С. Реактивные свойства кардиореспираторной системы как отражение адаптации к напряженной тренировке в спорте: моногр. / В. С. Мищенко, Е. Н. Лысенко, В. Е. Виноградов. – Киев: Науковий свит, 2007. – 351 с.
130. Мозжухин А. С. Характеристика функциональных резервов человека // Проблемы резервных возможностей человека. – М., 1982. – С. 43–50.

131. Морозова О. Ю. Функциональные системы организма в норме и при патологии / О. Ю. Морозова, Т. Р. Багаева, Л. П. Филаретова // Функциональные системы организма в норме и при патологии : сб. науч. трудов / Под общей ред. В. С. Улащика и А. Г. Чумака. – Минск, 2008. – 453 с.
132. Мохан Р. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки / Р. Мохан, М. Глессон, П. Гринхафф. – Киев: Олимп. лит., 2001. – 295 с.
133. Мулик А. Б. Уровень общей неспецифической реактивности организма человека / А. Б. Мулик, М. В. Постнова, Ю. А. Мулик. – Волгоград : Волгогр. науч. изд-во, 2009. – 224 с.
134. Наркевич Е. М. Психология спортивной личности / Е. М. Наркевич, Е. Е. Ачкасов // Спортивная медицина: наука и практика. – 2010. – № 1 (1). – С. 16–21.
135. Несмелова Н. Н. Индивидуальные особенности и механизмы адаптации человека к информационной нагрузке // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2005. – № 7. – С. 170–175.
136. Николаева А. А. Дофамин – серотонин – соматостатин: изучение взаимодействий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике / А. А. Николаева, С. В. Королёва, И. П. Ашмарин // Экспер. и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, № 2. – С. 60–64.
137. Вопросы физиологии человека на Петербургской встрече нобелевских лауреатов «Наука и прогресс человечества» / А. Д. Ноздрачев [и др.] // Физиология человека. – 2004. – Т. 30, № 6. – С. 113–121.
138. Нотова С. В. Комплексный подход к определению уровня адаптации к условиям университета у студентов разных социальных групп / С. В. Нотова, Н. О. Давыдова, И. И. Черемушникова // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. – 2014. – № 2. – С. 56–62.

139. Овчаренко Н. Д. Биоритмы эндокринных желез марала / Н. Д. Овчаренко. – Барнаул, 2004. – 95 с.

140. Парахонский А. П. Роль гормонов и рецепторов в адаптационных стратегиях при неблагоприятных условиях // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 65.

141. Поборский А. Н. Функциональные возможности организма студентов, начинающих обучение в неблагоприятных климатогеографических условиях среды / А. Н. Поборский, М. А. Юрина, В. С. Павловская // Экология человека. – 2010. – № 12. – С. 27–31.

142. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма / В. М. Покровский. – Краснодар : Кубань-книга, 2010. – 244 с.

143. Порядина Г. В. Стресс и патология / Г. В. Порядина. – М. : РГМУ, 2009. – 23 с.

144. Павлов С. Е. Адаптация / С. Е. Павлов. М. : Паруса, 2000. – 282 с.

145. Паршина С. С. Сезонные биоритмы систем гемостаза, фибринолиза и вязкости крови у здоровых лиц / С. С. Паршина, Л. К. Токаева // Физиология адаптации: Мат-лы 2-й Всероссийской научно-практической конференции. Волгоград, 22–24 июня 2010 г. / Науч. ред. А. Б. Мулик. – Волгоград, 2010. – С.73–76.

146. Пат. 1745209 Российская Федерация. Способ отбора животных в хронический эксперимент / Э. П. Педенко, И. А. Хрипаченко, Е. Д. Якубенко, Н. В. Ковальчук, И. И. Зинкович – № 4843661 заявлено 14.02.1990; опубл. 07.07.1992, Бюл. № 25. – 7с.

147. Роль серотонина и гистамина в повышении устойчивости организма к некоторым экстремальным воздействиям / В. А. Переверзев [и др.] // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1992. – Т. 78, № 6. – С. 48–53.

148. Перцов С. С. Влияние эмоциональной стрессорной нагрузки на содержание биогенных аминов в сенсомоторной коре головного мозга у крыс с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием / С. С. Перцов, Н. О. Иванникова, В. В. Крылин // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2012. – Т. 154, № 10. – С. 412–416.

149. Перцов С. С. Сравнительный анализ действия цитокинов на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс с разными поведенческими характеристиками / С. С. Перцов, Е. В. Коплик, Л. С. Калиниченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 9. – С. 244–247.

150. Писаренко С. С. Состояние мужской репродуктивной функции человека и млекопитающих в зоне радиоактивного загрязнения : дис. ... докт. биол. наук / С. С. Писаренко. – М., 2003. – 250 с.

151. Платонов В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте / В. Н. Платонов. – М.: Совет. спорт, 2005. – 820 с.

152. Полина Ю. В. Уровень кортизола и морфология надпочечников под воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения и при стрессе / Ю. В. Полина, Е. Б. Родзаевская, Л. И. Наумова // Саратовский научно-медицинский журн. – 2008. – № 1. – С. 127–130.

153. Потапова Т. В. Сравнительные значения кортизоинтервалографии, функции внешнего дыхания и периферической крови у спортсменов ходяков в различных условиях адаптации / Т. В. Потапова, А. П. Исаев // Вестник ЮУрГУ. – 2009. – № 27. – С. 128–134.

154. Пошивалов В. П. Этологический атлас для фармакологических исследований на лабораторных грызунах / В. П. Пошивалов. – М. : ВИНТИ, 1978. – 43 с.

155. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31.

156. Пшенникова М. Г. Адаптация к физическим нагрузкам. Физиология адаптационных процессов / М. Г. Пшенникова. – М. : Наука, 1986. – С. 124–221.

157. Радзиевский П. А. Адаптация к гипоксии как способ повышения эффективности и экономичности кислородных режимов организма и работоспособности // Журнал гипоксической медицины. – 1994. – № 2. – С. 57–86.

158. Адаптивные гормональные изменения у здоровых женщин в различные сезоны года / И. В. Радыш [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2011. Т.1, № 37. – С. 91–94.

159. Роженцов В. В. Утомление при занятиях физической культурой и спортом: проблемы, методы исследования / В. В. Роженцов, М. М. Полевщиков. – М. : Советский спорт, 2006. – 280 с.

160. Романов Ю. А. Хронобиология как одно из важнейших направлений современной теоретической биологии // Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. – М. : Триада-Х, 2000. – С. 9–24.

161. Румянцева Э. Р. Влияние физических нагрузок силовой направленности на резистентность организма спортсменок // Физическая культура, спорт, туризм: наука, образование, технологии: сб. мат. Всерос. науч.-метод. конф. – Чайковский, 2004. – Ч. 1. – С. 170–174.

162. Румянцева Э. Р. Спортивная подготовка тяжелоатлетов. Механизмы адаптации / Э. Р. Румянцева, П. С. Горулев. – М. : Теория и практика физической культуры, 2005. – 260 с.

163. ГОСТ Р-53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. М. : Стандартинформ, 2010. – 16с.

164. Соколов А. Я. Показатели физического развития и кардиореспираторной системы у студентов СМУ в зависимости от

особенностей телосложения / А. Я Соколов, И. В. Суханова // Валеология. – 2006. – № 1. – С. 46–50.

165. Саваневский Н. К. Физиология человека и животных [Электронный ресурс CD ROM] / Н. К. Саваневский, Г. Е. Хомич. – Электр. Дан. Учебно-методические указания. – Брест : БрГУ им. А.С. Пушкина, 2008. – 34 с.

166. Сельверова Н. Б. Развитие системы нейроэндокринной регуляции / Н. Б. Сельверова, Т. А. Филиппова // Физиология развития ребенка: теоретические и прикладные аспекты / под ред. М. М. Безруких, Д. А. Фарбер. – М. : Образование от А до Я, 2000. – С. 10–127.

167. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М. : Медгиз, 1960. – 254 с.

168. Селье Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – М.: Прогресс, 1982. – 124 с.

169. Сигида Р. С. Особенности организации ритмостаза у подростков с различной адаптацией к учебным нагрузкам : дис. ... канд. биол. наук / Р. С. Сигида. – Ставрополь, 2004. – 155 с.

170. Сидоров П. И. Психосоциальная дезадаптация студентов, имеющих хроническую соматическую патологию / П. И. Сидоров, А. Г. Соловьев, И. А. Новикова // Гигиена и санитария. – 2001. – № 4. – С. 46.

171. Сидоров А. В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов на уровень нейрогормонов при моделировании сердечной недостаточности у крыс // Вестник Нижегородского университета им. И.Н. Лобачевского. – 2012. – № 2 (3). – С. 230–235.

172. Симонов П. В. Мотивированный мозг / П. В. Симонов. – М. : Наука, 1987. – 105 с.

173. Ситдииков Ф. Г. Влияние учебной нагрузки и условий производства на функциональное состояние симпато-адреналовой системы и

показатели регуляции сердечного ритма у девушек 17–18-летнего возраста / Ф. Г. Ситдигов, М. В. Шайхелисламова, И. Р. Валеев // Физиология человека. – 2001. – Т. 27. – № 5. – С. 60–67.

174. Смирнов А. Н. Элементы эндокринной регуляции / А. Н. Смирнов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 94–100.

175. Солодков А. С. Физическая работоспособность спортсменов и общие принципы её коррекции // Научно-теоретический журнал «Ученые записки». – 2014. – № 3 (109). – С.148-158.

176. Солодков А. С. Физическая работоспособность спортсменов и общие принципы её коррекции (часть 1) // Научно-теоретический журнал «Ученые записки». – 2014. – № 3(109). – С. 148–157.

177. Солодков А. С. Физиология спорта : учеб. пособие / А. С. Солодков, Е. Б. Сологуб. – СПб : СПбГАФК им. П. Ф. Лесгафта, 1999. – 231 с.

178. Солодков А. С. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная: учеб. пособие / А. С. Солодков, Е. Б. Сологуб. СПб : СПбГАФК им. П. Ф. Лесгафта, 2017. – 231 с.

179. Оптимизация психофункционального состояния спортсменов при предельных физических нагрузках в жарком климате с помощью дополнительного мертвого пространства / И. Н. Солопов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8. – С 900–904.

180. Сонькин В. Д. Физическая работоспособность и энергообеспечение мышечной функции в постнатальном онтогенезе человека // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, № 3. – С. 81–99.

181. Сонькин В. Д. Проблема оценки физической работоспособности // Вестник спортивной науки. – 2010. – № 3. – С. 37–42.

182. Соха Т. Женский спорт (новое знание – новые методы тренировки) / Т. Соха // Теория и практика физ. культуры. – 2002. – С.203-208.

183. Степанова С. И. Космическая биоритмология / С. И. Степанова, В. А. Галичий // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. – М. : Триада-Х, 2000. – С. 266–298.
184. Степанчук В. В. Хроноритмологічна структура екскреторної функції нирок впродовж циклу місяця за умов змін фізіологічного стану шишкоподібної залози // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 162–165.
185. Степанян Ю. С. Структурные изменения надпочечников при холодовой травме // Проблемы экспертизы в медицине. – 2009. – Т. 36, № 4. – С. 21–23.
186. Судаков К. В. Теория функциональных систем / К. В. Судаков. – М. : РАМН, 1996. – 89 с.
187. Судаков К. В. Функциональные системы / К. В. Судаков. – М. : РАМН, 2011. – 320 с.
188. Системокванты физиологических процессов / К. В. Судаков [и др.]. – М. : РАМН, 1997. – 152 с.
189. Кванты жизнедеятельности / К. В. Судаков [и др.]. – М. : Моск. мед. академия, 1993. – 260 с.
190. Такоева З. А. Десинхронозы. Новые технологии их коррекции: автореф. дис... канд. мед. наук / З. А. Такоева. – Владикавказ, 1999. – 23 с.
191. Тодоров И. Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / И. Н. Тодоров, Г. И. Тодоров. – М. : Наука, 2003. – 479 с.
192. Влияние карбахолина и глицилпролина (GLY-PRO) на секреторную функцию желудка в зависимости от реактивности ЦНС у крыс Т. А. Томова [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. – 2015. – Т. 78, № 3. – С. 13–16.
193. Тухтаев Т. М. Современные представления о физиологических механизмах адаптации мышечной работы / Т. М. Тухтаев, М. Д. Сайдалиев // Известия ВУЗов Кыргызстана. – 2016. – № 8-2. – С. 6–8.

194. Уилмор Дж. Х. Физиология спорта и двигательной активности : пер. с англ. / Дж. Х. Уилмор, Д. Л. Костил. – Киев: Олимпийская литература, 1997. – 504 с.

195. Умрюхин П. Е. Кортикостерон крови и ликвора у крыс с различным поведением в открытом поле при стрессорной нагрузке / П. Е. Умрюхин, П. Е. Умрюхин, О. С. Григорчук // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 11-3. – С. 372–374.

196. Урумова Л. Т. Стрессовые патологические десинхронозы. разработка и патофизиологическое обоснование новых хрономедицинских восстановительных технологий: автореф. дис... д-ра мед. наук / Л. Т. Урумова. – Владикавказ, 2009. – 35 с.

197. Федоров А. И. Особенности вегетативной и эндокринной регуляции процессов адаптации учащихся к условиям среды в различные возрастные периоды: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук / А. И. Федоров. – Томск, 2008. – 40 с.

198. Федоров В. И. Классификация управляющих функциональных систем организма, дополнение к теории функциональной системы П.К. Анохина // Успехи современной биологии. – 2000. – Т. 120, № 1. – С. 3–11.

199. Федотчев А. И. Адаптивное биоуправление с обратной связью и контроль функционального состояния человека / А. И. Федотчев, А. Т. Бондарь, Е. В. Ким // Успехи физиологических наук. – 2002. – Т. 33, № 3. – С. 79–96.

200. Фомин Н. А. Адаптация: общебиологические и психофизиологические основы / Н. А. Фомин. – М. : Теория и практика физической культуры, 2003. – 383 с.

201. Фомина Н. В. Годовые биологические ритмы показателей смертности, характера течения острых и хронических форм ишемической

болезни сердца и эффективности лечения: дисс. ... д-ра мед. наук / Н. В. Фомина. – Кемерово, 2008. – 240 с.

202. Медико-биологические технологии в спорте / Н. А. Фудин [и др.]. – М. : Известия, 2011. – 460 с.

203. Методология теории функциональных систем как новый подход к управлению тренировочным процессом / Н. А. Фудин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 118–122.

204. Новые подходы к физиологической оценке результативных системоквантов деятельности спортсменов при этапно-дозированных физических нагрузках / Н. А. Фудин [и др.] // Теория функциональных систем: концептуальные и экспериментальные аспекты: Тр. научн. совета по экспер. и прикл. физиологии РАМН. – М., 2009. – Т. 15. – С. 235–252.

205. Фудин Н. А. Системная организация спортивной деятельности / Н. А. Фудин, Ю. Е. Вагин // Вестник новых мед. технологий. – 2013. – № 1. – С. 2–82.

206. Фудин Н. А. Теория функциональных систем и результативная деятельность спортсменов / Н. А. Фудин, Ю. Е. Вагин, М. Ю. Вагина // Спортивная медицина: наука и практика. – 2013. – № 2. – С. 17–22.

207. Халберг Ф. Биологические часы / Ф. Халберг. – М. : Мир, 1964. – С. 460–474.

208. Хитозан и неспецифическая резистентность организма / Э. И. Хасина [и др.] // Вестник ДВО РАН. – 2005. – № 1. – С. 61–71.

209. Отсутствие фотопериодизма нарушает функционирование физиологических систем в постнатальном онтогенезе крыс / Е.А. Хижкин [и др.] // Труды Карельского научного центра РАН. – 2013. – № 3. – С. 149–158.

210. Черепкина Л. П. Физиология спорта (на примере хоккея) / Л. П. Черепкина, В. Г. Тристан. – Омск: СибГУФК, 2006. – 80 с.

211. Черкасова О. П. Пролонгированный лимитирующий стресс-реактивность эффект дегидроэпиандростерон-сульфата // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 1. – С. 35–37.
212. Шафиева Л. Н. Способы оценки и коррекции дезадаптационных состояний студентов / Л. Н. Шафиева, А. Ф. Каюмова // Эколого-физиологические проблемы адаптации: мат-лы XIII междунар. симп. Где проходил, когда проходил. – М., 2009. – С. 458–460.
213. Шаляпина В. Г. Реактивность гипофизарно-адренкортикальной системы на стресс у крыс с активной и пассивной стратегиями поведения / В. Г. Шаляпина, В. В. Ракицкая // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 5. – С. 585–590.
214. Шевелев Г. Е. Проблемы адаптации иностранных студентов к обучению в России / Г. Е. Шевелев, О. Г. Берестнева, Х. Б. Нгуен // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С.29-34
215. Шибкова Д. З. Адаптационно-компенсаторные реакции системы кроветворения при хроническом радиационном воздействии / Д. З. Шибкова, А. В. Аклеев. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2006. – 328 с.
216. Шклярчук В. Я. Адаптация человека к отрицательным воздействиям окружающей среды // Вестник ТГУ. – 2009. – вып. 7 (75). – С. 159–164.
217. Шмидт Т. Г. Физиология человека : в 3 т. / Т. Г. Шмидт, Г. Тевс. – М. : Мир, 1996. – Т. 1. – 323 с.
218. Энциклопедический словарь медицинских терминов. – М. : Советская энциклопедия. – 1982. – 138 с..
219. Яницкий М. С. Комплексная модель оценки показателей психологической адаптации студентов вуза и ее апробация в условиях перехода на уровневую систему образования // Вища освіта України. – 2010. – № 3 (38). – С. 118–127.

220. Circadian rhythms in isolated brain regions / M. Abe [et al.] // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22, № 1. – P. 350–356.
221. Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men / J. P. Ahtiainen [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 89, № 6. – P. 555–563.
222. Seasonal variability in behavioral despair in female rats / A. Aksoy [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1513–1520.
223. Amirat Z. Seasonal changes in vivo cortisol response to ACTH and in plasma and pituitary concentrations of ACTH in a desert rodent, the sand rat (*Psammomys obesus*) / Z. Amirat, R. Brudieux // *Comparative Biochemistry Physiology.* – 1993. – Vol. 104A, № 1. – P. 29–34.
224. Antonaccio M. Cardiovascular effects of 5-hydroxy-tryptophan in anesthetized dogs / M. Antonaccio, R. Robson // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1973. – Vol. 25. – P. 495.
225. Aton S. J. Come together, right... now: synchronization of rhythms in a mammalian circadian clock / S. J. Aton, E. D. Herzog // *Neuron.* – 2005. – Vol. 48. – P. 531–534.
226. Barrett J. The influence of trait anxiety on autonomic response and cognitive performance during an anticipatory anxiety task / J. Barrett, J. L. Armony // *Depress Anxiety.* – 2006. – Vol. 23, № 4. – P. 210–219.
227. Bhat S. Seasonal variations in markers of stress and oxidative stress in rats/ S. Bhat, G. Rao, K. Dilip Murthy // *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* - 2008. – Vol. 23, № 2. – P. 191–194.
228. Billat V. L. Differential modeling of anaerobic and aerobic metabolism in the 800-m and 1,500-m run / V. L. Billat, J. P. Koralsztejn, R. H. Morton // *J Appl Physiol.* – 2009. – Vol. 107, № 2. – P. 478–487.
229. The concept of maximal lactate steady state: a bridge between biochemistry, physiology and sport science / V. L. Billat [et al.] // *Sports Med.* – 2005. – Vol. 33. – P. 407–426.

230. Intensity of in vitro incorporation of 3H-melatonin in the thyroid gland of rabbits with pineal gland hypofunction / L. A. Bondarenko [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2011. – V. 150, № 6. – P. 753–755.
231. Brancaccio P. Biochemical markers of muscular damage / P. Brancaccio, G. Lippi, N. Mffulli // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 757–767.
232. Breuner C. W. Seasonal regulation of membrane and intracellular corticosteroid receptors in the house sparrow brain / C. W. Breuner, M. Orchinik // *Journal of Neuroendocrinology.* – 2001. – Vol.13, № 5. – P. 412–420.
233. Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle / G. A. Brooks [et al.] // *PNAS.* – 1999. – Vol. 96. – P. 1129–1134.
234. Charnay Y. Brain serotonergic circuitries / Y. Charnay, L. Léger // *Dialogues in Clin. Neuros.* – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 471–486.
235. Anxiety in mice: a principal component analysis study / Y. Clement [et al.] // *Neural Plast.* – 2007. – Vol. 2007. – P. 35457.
236. Coffey V. G. The molecular bases of training adaptation / V. G. Coffey, J. A. Hawley // *Sport. Med.* – 2007. – Vol. 37, № 9. – P. 737–763.
237. Corbett J. Effect of task familiarisation on distribution of energy during a 2000 m cycling time trial / J. Corbett, M. J. Barwood, K. Parkhouse // *Br. J. Sports Med.* – 2009. – Vol. 43, № 10. – P. 770–774.
238. Dark-phase light contamination disrupts circadian rhythms in plasma measures of endocrine physiology and metabolism in rats / R. T. Dauchy [et al.] // *Comp. Med.* – 2010. – V. 60, № 5. – P. 348–356.
239. Davis J. A. Anaerobic threshold // *Med. and Science in Sports and Exercise.* – 1985. – Vol. 17, № 1. – P. 1–18.
240. Davis J. A. Validation and determination of the anaerobic threshold // *J. Appl. Physiol.* – 1984. – Vol. 57, № 1. – P. 611.

241. Lactate accumulation following isometric exercise training and its relationship with reduced resting blood pressure / G. R. Devereux [et al.] // *J. Sports Sci.* – 2012. – Vol. 30, № 11. – P. 1141–1148.
242. The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis // R. El-Merahbi [et al.] // *FEBS Letters.* – 2015. – № 589. – P. 1728–1734.
243. Enoka R. M. Neurobiology of muscle fatigue / R. M. Enoka, D. A. Stuart // *J. Appl. Physiol.* – 1992. – Vol. 72. – P. 1631–1648.
244. Foss M. *Physiological Basis for Exercise and sport* / M. Foss, Keteyan S.J. – Boston : McGraw-Hill, 1998. – 620 p.
245. Gallway A. Cardiovascular and metabolic responses to heat stress // *J. Physiol. Proc.* – 1999. – № 521. – P. 108–120.
246. Respiratory gas exchange indices for estimating the threshold / S. Geir [et al.] // *Journal of Sports Science and Medicine.* – 2005. – № 4. – P. 29–36.
247. Goldbeter A. Temporal selforganization in biochemical systems: periodic behaviour vs chaos / A. Goldbeter, O. Decroly // *Am. J. Physiol.* – 1983. – Vol. 245. – № 4. – P.478–484.
248. Gollnick P. Anaerobic metabolism / P. Gollnick, L. Hermansen // *Biochemical adaptation to exercise* / ed. J. Willmore. – N.Y.–London: Acad. Press, 1983. – P.143.
249. Gonzalez M. M. Light deprivation damages monoamine neurons and produces a depressive behavioral phenotype in rats / M. M. Gonzalez, G. Aston-Jones // *PNAS.* – 2008. – Vol. 105, № 12. – P. 4898–4903.
250. Green H. G. Muscular adaptations at extreme altitude: metabolic implications during exercise // *Int. J. Sports Med.* – (1992). – № 13. – P. 163–165.
251. Halberg F. Chronobiology // *Annual Review Physiology.* – 1969. – № 31. – P. 675–725.
252. Halberg F. Chronobiologic glossary of the study of biological rhythms / F. Halberg, G. S. Katinas // *Ind. J. Chronobiol.* – 1973. – № 1. – P.31–63.

253. Halberg F. Human circannual rhythms over a broad spectrum of physiological processes / F. Halberg, M. Lagogyuey, A. Reinberg // *Int. J. Chronobiol.* – 1983. – Vol. 8, № 4. – P.225–268.

254. Hildebrand T. The time structure of adaptation / T. Hildebrand, A. Gunther // *Chronobiology International.* – 1981. – № 4. – P. 7.

255. Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis / E. O. Johnson [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 1992. – Vol.16. – P.115–130.

256. Acute effects of bright light exposure on cortisol levels. / C. M. Jung, S. B. Khalsa, F. A. Scheer, C. Cajochen, S. W. Lockley, C. A. Czeisler, K. P. Jr. Wright // *J. Biol. Rhythms.* – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 208–216.

257. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease / S. M. Korte [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* – 2005. – Vol. 29, № 1. – P. 3–6.

258. Fonken L. K. The effects of light at night on circadian Clocks and metabolism / L. K. Fonken, R. J. Nelson // *Endocrine Reviews.* – 2014. – Vol. 35. – P. 648–670.

259. Anxiety and depression symptoms in psychometrically identified schizotypy / K. Lewandowski [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2006. – Vol. 83, № 2–3. – P. 225–235.

260. Lack of estradiol modulation of sleep deprivation-induced c-Fos in the rat brain / R. Mashoodh [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2008. – Vol. 95, № 4. – P. 562–569.

261. Maughau R. Biochemistry of exercise and training / R. Maughau, M. Cleeson, P. L. Greenhalff. – Oxford: Oxford. Univ. Press, 1997. – 234 p.

262. McEwen B. S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance // *Brain Research.* – 2000. – Vol. 886, №1–2. – P. 172–189.

263. Timed maternal melatonin treatment reverses circadian disruption of the fetal adrenal clock imposed by exposure to constant light / N. Mendez [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 42713.
264. Morris C. J. Circadian system, sleep and endocrinology / C. J. Morris, D. Aeschbach, F. A. Scheer // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 349, № 1. – P. 91–104.
265. How the Serotonin Story is Being Rewritten By New Gene-Based Discoveries Principally Related to SLC6A4, the Serotonin Transporter Gene, Which Functions to Influence All Cellular Serotonin Systems / D. L. Murphy [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2008. – Vol. 55, № 6. – P. 932–960.
266. Nebel B. J. *Environmental Science* / B. J. Nebel, R. T. Wright. – N. Y. : Prentice Hall, 1996. – 159 p.
267. Newman E. M. Corticosterone and dehydroepiandrosterone in songbird plasma and brain: effects of season and acute stress / E. M. Newman, K. K. Soma // *European Journal of Neuroscience*. – 2009. – Vol. 29, № 9. – P. 1905–1914.
268. Nicolaidis M. J. The effect of muscle-damaging exercise on blood and skeletal muscle oxidative stress: magnitude and time-course considerations / M. J. Nicolaidis, A. Z. Jamurtas, V. Paschalis // *Sports Med.* – 2008. – Vol. 38, № 7. – P. 579–606.
269. Acute treatment of constant darkness increases the efficiency of ATP synthase in rat liver mitochondria / A. L. Ramírez-Iñiguez [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2009. – V. 8, № 4. – P. 371–376.
270. Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial / A. Ramos [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 2008. – Vol. 193, № 2. – P. 277–288.
271. Rea M. S. Phototransduction for human melatonin suppression / M. S. Rea, I. D. Bullough, M. Y. Figueiro // *J. of Pineal Res.* – 2002. – Vol. 32, № 4. – P. 209–213.

272. Seasonal glucocorticoid responses to capture in wild free-living mammals / L. M. Romero [et al.] // *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. –2008. – Vol.63, Is. 2. – P. R614–R622.

273. Rosen J. From normal fear to pathological anxiety /J. Rosen, J. Schulkin // *Psychol. Rev.* – 1998. – Vol. 105, № 2. – P. 325–350.

274. Seasonal changes in circadian peripheral plasma concentrations of melatonin, serotonin, dopamine and cortisol in aged horses with Cushing's disease under natural photoperiod / S. J. Haritou [et al.] // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 20. – P. 988–996.

275. Selye H. Hormones and resistance // *J. Pharm. Sci.* – 1971. – Vol. 60. – P. 1–28.

276. Can Halberg's approach to chronotherapy improve world health? R. B. Singh [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. 3–5.

277. Tesch P. A. Blood lactate accumulation during arm exercise in world class kayak paddlers and strength trained athletes / P. A. Tesch, S. Lindeberg // *J. Appl. Physiol.* – 1984. – Vol. 52, № 1. – P. 441–445.

278. Age related changes in rat blood leucocyte count and morphometrical parameters of large granular lymphocytes under different light regimens / L. B. Uzenbaeva [et al.] // *Adv. Gerontol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 79–84.

279. Varadinova M. Effects of anthocyanins on active avoidance test of rats exposed to disruption of diurnal rhythm / M. Varadinova, D. Docheva-Drenska, N. Boyadjieva // *Am. J. Ther.* – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 172–177.

280. Serotonin, a possible intermediate between disturbed circadian rhythms and metabolic disease / R. Versteeg [et al.] // *J. Neuros.* – 2015. – Vol. 301. – P. 155–167.

281. Vollestad N. Effect of varying exercise intensity on glycogen depletion in human muscle fibers / N. Vollestad, P. Blom // *Acta Physiol. Scand.* – 1985. – Vol. 125, № 3. – P. 395–405.

282. Voltarelli F. F. Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test / F. F. Voltarelli, C. A. Gobatto, M. A. R. de Mello // *Braz. J. Boil. Res* – 2002. – Vol. 35, № 11. – P. 1389–1394.

283. Voltarelli F. F. Minimum blood lactate and muscle protein of rats during swimming exercise / F. F. Voltarelli, C. A. Gobatto, M. A. R. de Mello // *Biol. Sport*. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 23–24.

284. Welsman J. R. Assessing postexercise lactates in children and adolescents / J. R. Welsman, N. Armstrong // *Pediatric anaerobic performance* / ed. E. Van Praagh. – Champaign (IL) : Human Kinetics, 1998. – P. 137–153.

285. Wideman C. H. Constant light induces alterations in melatonin levels, food intake, feed efficiency, visceral adiposity, and circadian rhythms in rats / C. H. Wideman, H. M. Murphy // *Nutr. Neurosci.* – 2009. – Vol. 12, № 5. – P. 233–240.

286. Wilmore J. *Physiology of sport and exercise* / J. Wilmore, D. Costill // Human Kinetics. – Champaign, 1995. – P. 340–347.

287. Winder W. Endurance training attenuates stress hormone responses to exercise in fasted rats / W. Winder, M. Beattie, R. Holman // *Amer. J. Physiol.* – 1982. – Vol. 243. – P. R179–R184.

288. Wirz-Justice A. Как измерять циркадианные ритмы у человека? // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2008. – № 2. Напечатано по *Medicographia*. – 2007. – V. 29. – P. 84–90.

289. Enhanced cardiac response to catecholamines in physically trained cats / H. Wyatt [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 1978. – Vol. 234. – P. H608–H613.

290. Wyatt H. Influences of physical conditioning and deconditioning on coronary vasculature of dogs / H. Wyatt, J. Mitchell // *J. Appl. Physiol.* – 1978. – Vol. 45, № 4. – P. 619–625.

291. Yan L. Reorganization of suprachiasmatic nucleus networks under 24-h LDLD conditions / L. Yan, R. Silver, M. Gorman // *J. Biol. Rhythms*. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 19–27.

292. Negligible direct lactate oxidation in subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria obtained from red and white rat skeletal muscle / Y. Yoshida [et al.] // *J Physiol.* – 2007. – Vol. 584, № 2. – P. 705–706.

Благодарности

Высказываю слова благодарности и признательности руководителю экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России к.м.н. Константину Васильевичу Зайцеву за организацию, проведение экспериментальных исследований и за полезные советы.

Сердечно благодарю ведущего научного сотрудника экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России д.м.н. Оксану Борисовну Жукову за помощь при выполнении экспериментальной части работы и за консультации в ходе обсуждения полученных результатов.

Благодарю научного сотрудника экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России к.м.н. Сергея Сергеевича Гутора за консультативно-методическую помощь при выполнении гистологического анализа.