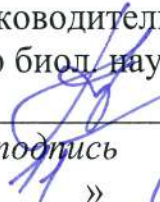


Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК

Руководитель ООП

д-р биол. наук, доцент

 Д.С. Воробьев

подпись

« 11 » июня 2021 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА БАКАЛАВРА

АДАПТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС
К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ИХ МОДУЛЯЦИЯ В ОСЕННИЙ ПЕРИОД
ГОДА

по направлению подготовки 06.03.01 Биология
направленность (профиль) «Биология»

Соколова Любовь Анатольевна

Руководитель ВКР

д-р биол. наук, профессор

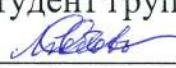
 Т.А. Замощина

подпись

« 11 » июня 2021 г.

Автор работы

студент группы № 01701

 Л.А. Соколова

подпись

« 11 » июня 2021 г.

Томск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
1. Обзор литературы.....	5
1.1 общий адаптационный синдром.....	5
1.2 роль биологических ритмов.....	9
1.3 фармакологическая характеристика мексидола	12
2. Материалы и методы	16
2.1 характеристика экспериментальных животных и общая структура эксперимента	16
2.2. Моделирование световых десинхронозов	17
2.3. Моделирование физической нагрузки	18
2.4. Определение уровня кортикостерона иммуноферментным методом ...	19
2.5. Определение уровня лактата в сыворотке крови у крыс	20
2.6 фармакологический агент	20
2.7. Статистическая обработка результатов	21
Результаты исследования и их обсуждение	23
Заключение	29
Выводы	31
Список использованной литературы.....	32

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в мире основными причинами временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности являются хронические неинфекционные заболевания, к которым относят хронические болезни сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и др. Установлено, что одной из существенных причин этих заболеваний является стресс. Стресс, или общий адаптационный синдром, это неспецифическая реакция организма на нарушение гомеостаза под действием внешних и внутренних факторов. Развитие стрессовой реакции является важным приспособительным механизмом к изменениям окружающей среды, именно она обеспечивает правильное функционирование всех систем организма в любых условиях.

В настоящий момент человек сталкивается с разными по характеру и степени воздействию факторами, способных провоцировать развитие стрессовых реакций. Известно, что десинхронизация биоритмов и физическая нагрузка до состояния утомления являются мощными стрессирующими факторами для организма и могут приводить к истощению его адаптивных резервов. Для профилактики истощающего действия таких нагрузок требуется разработка и использование фармакологических препаратов, которые могли бы оказывать стресспротекторное действие на организм. Отечественный препарат Мексидол представляет собой 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат. Он синтезирован Л. Д. Смирновым и К. М. Дюмаевым в ИБХФ РАН, изучен и разработан в НИИ фармакологии РАМН и Всесоюзном научном центре по безопасности биологически активных веществ. На данный момент Мексидол широко применяется в клинической практике и обладает широким спектром показаний к применению и оказываемым эффектам. Он активно используется при лечении различных невралгических, психических и сердечно-сосудистых заболеваний, при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Мексидол обладает

нейропротекторным, противо-гипоксическим, противоишемическим, ноотропным, вегетотропным, стресс-протекторным действием. Он оказывает позитивный эффект при профилактическом применении у здоровых людей, повышает резистентность организма к воздействию экстремальных факторов, в том числе и стрессу.

Целью настоящего исследования явилось изучение адаптивного потенциал крыс к физической нагрузке и возможности его коррекции в осенний период года в условиях естественного освещения и после световых десинхронозов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить адаптивные возможности крыс к физической нагрузке по динамике их работоспособности в плавательном тесте, уровням лактата и кортикостерона в сыворотке крови в осенний сезон при естественном освещении;
2. Оценить уровень стресса, интенсивность гликолитических процессов и работоспособность крыс в плавательном тесте после световых десинхронозов;
3. Исследовать влияние препарата Мексидол на работоспособность крыс в плавательном тесте, уровень лактата и кортикостерона в сыворотке крови в осенний период года в условиях естественного освещения и после световых десинхронозов

Работа выполнялась на базе Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства» под руководством профессора кафедры физиологии человека и животных НИ ТГУ, доктора биологических наук Замощиной Т.А и научного сотрудника, кандидата биологических наук А. А. Гостюхиной.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общий адаптационный синдром

Стресс характеризуется напряжением деятельности целого ряда органов и систем. Его могут инициировать любой внутренний или внешний фактор, что приводит к перестройке гомеостаза на новый уровень, более адекватный для конкретных условий. В роли таких стрессирующих факторов могут выступать колебания параметров внешней среды, а также нарушения физиологических функций организма. К ним можно отнести: температурные колебания, радиоактивное излучение, техногенный шум, изменение освещенности, гипокинезию и, напротив, интенсивные мышечные нагрузки, атаку болезнетворными агентами, десинхронозы, травмы, боль, ограничение питания, жажда и т. д.

Развитие стрессовой реакции является важным приспособительным механизмом к изменениям окружающей среды, именно она обеспечивает правильное функционирование всех систем организма в любых условиях.

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» [38].

Ганс Селье выделял три стадии стресса как процесса [38]:

1) стадия тревоги (непосредственная реакция на воздействие); 2) стадия резистентности (максимально эффективная адаптация); 3) стадия истощения (нарушение адаптационного процесса (нарушение адаптационного процесса) (Рисунок 1).

В регулировании механизмов стресса важную роль играют гормоны [39]. Показано, что в формировании адаптивных реакций организма на стрессорные воздействия участвуют симпато-адреналовая и гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковая системы. Они включают центральные звенья – это гипоталамус, гипофиз, и периферические – надпочечники, возбуждение которых ведет к накоплению кортикостероидов и катехоламинов, запускающих механизм реализации стресса и регулирующих деятельность других эндокринных желез и висцеральных систем [39, 23, 31, 22].

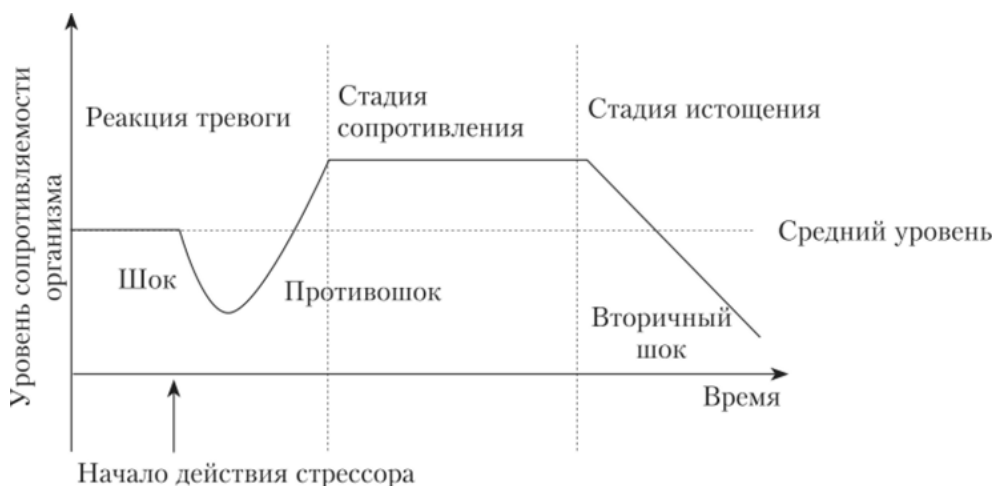


Рисунок 1 – Стадии развития общего адаптационного синдрома (ОАС) по Г.Селье

Стадия тревоги длится от 6 до 48 часов после воздействия стрессора на организм. На этом этапе развития стресс-реакции устойчивость организма к воздействию стрессоров снижается. В развитии этой фазы принято выделять стадию «шока» и «противошока».

Во время «шока» снижается артериальное давление, уменьшается частота дыхания и сокращений сердечной мышцы, снижаются температура тела, тонус скелетных мышц, содержание глюкозы в крови, повышается проницаемость стенок капилляров, сгущается кровь, что сопровождается распадом белков и преобладанием катаболических реакций.

«Противошок» начинается мобилизацией общих защитных сил организма, возрастает секреция АКТГ и глюкокортикоидных гормонов (кортизола, кортикостерона). Учащаются дыхание, сердцебиение, повышаются температура тела, уровень глюкозы и ненасыщенных жирных кислот в крови, уменьшается содержание гликогена в печени, появляются геморрагические высыпания и изъязвления на слизистой оболочке желудка и

двенадцатиперстной кишки, что связано с активацией мозгового слоя и коры надпочечников и выбросом в кровь катехоламинов и глюкокортикоидов.

Стадия резистентности - наступает через 48 ч после действия стрессора и характеризуется гипертрофией коры надпочечников, секретирующей глюкокортикоиды. При этом, обычно, повышается устойчивость организма к действию ряда чрезвычайных раздражителей. Подобные эффекты связаны как с непосредственным действием кортикостероидов, так и со способностью их активировать симпатическую нервную систему. В стадии резистентности сохраняется усиленная секреция катехоламинов в мозговом слое и повышается их концентрации в крови. Отмечаются также гиперплазия щитовидной железы и некоторая атрофия гонад.

Если действие стрессора прекращается или оно незначительно по своей силе, вызванные им изменения постепенно нормализуются и происходит восстановление морфологии и функции органов до нормы. Если же воздействие сильного стрессирующего фактора продолжается, то наблюдается снижение резистентности к данному и другим раздражителям. На *стадии истощения* устойчивость к вредному фактору вновь снижается, и это может привести к заболеваниям организма, к раннему его старению и даже гибели.

Физическая нагрузка является самым часто встречаемым физиологическим стрессом. Она сопровождается стимуляцией разных функций организма, обеспечивающими устойчивость организмов к факторам внешней среды.

На сегодняшний день доказано, что крайне выраженные, интенсивные физические нагрузки (в том числе до полной иммобилизации) могут быть причинами возникновения реакций дистресса с повреждением внутренних органов [43]. При интенсивных физических нагрузках на фоне гипоксии происходит активация тормозных систем ЦНС и снижение ее возбудимости. Во время активных физических нагрузок происходит повышение температуры тела, что приводит к гиперемии, в следствии чего повышается нагрузка на

сердечную мышцу, уменьшение гликогена и связанное с этим психическое напряжение и активизация симпатoadреналовой системы. Также происходит активация митохондриальных ферментов, гликолиза. Их функционирование будет сопровождаться выделением лактата и H^+ , что обеспечивает максимальную скорость ресинтеза АТФ за счет дыхательного фосфорилирования (до момента существенного снижения рН). Но в то же время, приводит к быстрому истощению углеводных запасов организма, стимулирует высокую активность дыхательных мышц для респираторной компенсации ацидоза. Все эти факторы, как предполагается, могут вызывать «центральное утомление», что сопровождается накоплением ГАМК и серотонина в мозге и выражается, в частности, в нарушении координации. Пусковым моментом для этих факторов, приводящих к «центральному» утомлению, является продукция лактата из-за недостаточного окислительного потенциала основных мышечных групп.

Можно утверждать, что в каждый момент времени организм обладает определенными резервными возможностями, т. е. способностью отвечать на внешние воздействия динамическими перестройками, позволяющими перейти на новый функциональный уровень нейромоторных возможностей. Емкость текущего адаптационного резерва (ТАР) организма ограничена определенным целесообразным пределом, и в значительной мере обуславливается тем абсолютным уровнем адаптационных перестроек организма, на котором он уже находится. В случаях если индивидуальные количественные значения ниже объективно необходимой величины, ТАР организма не будет реализован, если превысят его, это приведет к чрезмерному истощению резервных возможностей. И в том, и в другом случае эффект подготовки будет низким.

Адаптация в спорте — фазовый долговременный процесс, обеспечивающий интеграцию и регуляцию звеньев и, таким образом, повышающим устойчивость организма к экзогенным воздействиям. Физическое переутомление может оказывать неблагоприятное воздействие на

функциональное состояние организма. Такое же влияние можно наблюдать и при воздействии десинхронозов на организм. На общее состояние организма могут влиять циркадные ритмы, при их рассогласовании и изменении временного взаимодействия между собой, возникает состояние, называемое десинхронозом.

1.2 Роль биологических ритмов

Фундаментальным свойством всех живых систем является биологическая ритмичность, которая обеспечивает приспособление организма к внешней среде. Адаптация организма к окружающей среде в процессе эволюционного развития шла в направлении как совершенствования их структурной организации, так и согласования во времени и пространстве деятельности различных функциональных систем.

Биологические ритмы – самоподдерживающиеся ритмические колебания функциональной активности систем организма, которые сохраняются на протяжении многих лет жизни человека даже в искусственно создаваемых постоянных условиях.

По классификации, предложенной в 1964 г. Ф. Халбергом [42], все биоритмы делятся на:

- 1) ультрадианные - с периодом от 1 – 19.9 часов,
- 2) циркадные – 20 – 27.9 часов (околосуточные ритмы),
- 3) инфрадианные – 1.16 – 5.99 суток,
- 4) циркосептанные от 6 до 8 суток/

Одними из наиболее интенсивно изучающихся, и распространенных биологических ритмов, бесспорно, являются циркадные (или околосуточные) ритмы. Циркадный биологический ритм генетически детерминирован, но полностью зависит от смены дня и ночи. Под суточными ритмами понимают эндогенные циркадные ритмы, синхронизированные 24 ч датчиками времени (свет-темнота). Этим ритмам подчинены порядка 300 функций в организме, в том числе, такие важные физиологические процессы как уровень белка в

отдельных клетках, общая температура тела, артериальное давление и даже настроение [37, 46].

Колебательные процессы можно аппроксимировать до синусоиды и тогда их можно описать с помощью определенных характеристик. К таким характеристикам относят: период, амплитуда и акрофаза (Рисунок 2). Периодом называется время от начала до завершения колебания. Под амплитудой понимают максимальное отклонение от среднего значения (мезора). Фаза цикла, когда значение наблюдаемого параметра максимально, называется акрофазой.



Рисунок 2 – Основные параметры биоритмов

В организме человека и млекопитающих существует определенная циркадная система. Она обязана каждый день реагировать на фотопериод (продолжительность светового дня) для ежедневной синхронизации собственных околосуточных ритмов с длительностью фотопериода. Центральными элементами фотопериодической системы являются СХЯ гипоталамуса, эпифиз и ряд других структур мозга.

У всех млекопитающих СХЯ выполняют функцию биологических часов. Считается, что сигналы, генерируемые именно здесь, и регулируют все поведенческие и физиологические ритмы при помощи структур ЦНС и периферических тканей.

К афферентным проекциям СХЯ относится ретиногипоталамический тракт, по которому к ядрам гипоталамуса передается основная часть

зрительной информации. Доказано, что информация из сетчатки глаза поступает в эпифиз именно через зрительный путь. В результате эпифизом вырабатывается необходимое количество гормона – мелатонина. Известно, что на свету синтез мелатонина угнетается, а в темноте усиливается [25]. Мелатонин регулирует сезонную и суточную динамику нейроэндокринных функций, отвечает за организацию ритмов сон-бодрствование и температуры тела [54, 47, 18]. Помимо этого, мелатонин может менять характер и степень синхронизации одноименных ритмов между разными системами.

В момент, когда утрачивается взаимное совпадение частот колебаний разных осцилляторов и частоты, начинается процесс десинхронизации. По мнению Алякринского Б.С. (1972), десинхроноз – это нарушение естественного хода биологических ритмов, их взаимной согласованности и обязательный компонент общего адаптационного синдрома [2]. 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 [31].

Десинхронозы оказывают неблагоприятные эффекты на многие метаболические и гормональные процессы в организме [50]. 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 [3]. Длительное нарушение естественных ритмов сна и бодрствования неблагоприятно сказывается на женской репродуктивной системе [48,36]. Также, было показано, что различные условия освещения оказывают большое влияние на надпочечники. Экспозиция при ярком свете (10 000 лк) снижает плазменный уровень кортизола у людей [44]. 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 [58].

Таким образом, становится актуальным вопрос изучения скорости адаптации физиологических систем в условиях световых десинхронозов и их возможная коррекция. Важной задачей является нахождение препаратов, которые бы предотвращали развитие десинхроноза как стрессора и помогали бы предотвратить развитие нарушенных вызванных длительным действием данного патологического процесса.

1.3 Фармакологическая характеристика Мексидола

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) — известное фармакологическое средство с уникальным механизмом действия, обеспечивающим широкий спектр активности и показаний к применению.

Синтез и анализ физикохимических свойств производных 3-ОП осуществлен Л.Д. Смирновым, К.М. Дюмаевым, В.И. Кузьминым, а их фармакологическое изучение проведено в лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии РАМН под руководством профессора Т.А. Ворониной [14].

Мексидол обладает выраженным антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Мексидол своей по химической структуре имеет сходство с пиридоксином (витамин В6), играющим важную роль в жизнедеятельности организма. С другой стороны, в его состав входит сукцинат, который является субстратом для энергетического обмена в клетке, частности в ЦТК. Эффекты мексидола определяют два основных механизма — антиоксидантный и мембранопротекторный. Они обеспечивают ограничение разрушающего действия продуктов ПОЛ, стабилизацию биомембран клеток, сохранение их упорядоченной структурно-функциональной организации, в частности билипидного слоя, влияющего на

мембраносвязанные рецепторные комплексы, ферменты и ионные каналы [14]. Это может выражаться в аллостерическом изменении конформации рецептора, установлении новых возможностей связывания лигандов с наиболее оптимальными подтипами рецептора, улучшении сопряжения рецепторных комплексов, например, через G-белки или другие системы, в изменении движения ионов, функционировании мембраносвязанных ферментных систем [30, 40].

Мексидол обладает выраженным анксиолитическим действием, способностью устранять тревогу, страх, напряжение, беспокойство в условиях различных экспериментальных моделей (конфликтная ситуация, крестообразный лабиринт, темная-светлая камеры и др.) [9,28].

Анализ механизма анксиолитического действия мексидола осуществлялся с использованием анализаторов ГАМК-бензодиазепинового хлор-ионофорного рецепторного комплекса. Установлено, что антагонисты бензодиазепиновых рецепторов, пикротоксин (блокатор хлор-ионофора), пентилентетразол (ГАМК антагонист), бикукуллин (антагонист ГАМК-А рецептора) существенно и статистически достоверно ослабляли анксиолитический эффект Мексидола. Феназепам (агонист бензодиазепинового рецептора) и в меньшей степени b-карболин-3-арбоксиэтиловый эфир (агонист бензодиазепинового рецептора) усиливали анксиолитическое действие мексидола в условиях конфликтной ситуации. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении ГАМК-бензодиазепинового хлор-ионофорного рецепторного комплекса в реализацию анксиолитического действия мексидола [53].

Таким образом, не обладая прямым аффинитетом к бензодиазепиновым и ГАМК-рецепторам, мексидол оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию. Механизм действия мексидола можно представить, как эффект модулятора, аллостерически потенцирующего рецептор лиганда и активатора ионных каналов. Можно полагать, что под влиянием мексидола происходят конформационные изменения ГАМК-

бензодиазепинового рецепторного комплекса и его переход в конформацию открытого канала, что способствует токам хлора. Механизм реализации анксиолитического эффекта мексидола возможен также вследствие возникновения новых вариантов связывания эндогенных лигандов с наиболее оптимальными подтипами рецепторов, улучшения сопряжения ГАМК и бензодиазепинового рецепторов, что также оптимизирует функционирование хлорного канала [57].

Среди известных антиоксидантов Мексидол занимает особое положение, поскольку он оказывает влияние на разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки и не обладает прооксидантным действием [7].

С одной стороны, мексидол ингибирует процессы перекисного окисления липидов, активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов. Он снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге [34, 35]. С другой стороны, препарат повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы, ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода [8].

Важнейшим звеном в механизме, приводящем к гибели клетки, является возникновение глутаматной эксайтотоксичности, которая наблюдается при различных формах нейродегенерации и характеризуется повышенным высвобождением глутамата из окончаний нейронов в межклеточное пространство. В частности, при инсульте этот выброс происходит в очаге поражения и далее наблюдается его диффузия в зону ишемической полутени. Глутаматная эксайтотоксичность приводит к гибели клетки, которую называют «смертью от перевозбуждения». Избыточное накопление глутамата активирует ионотропные NMDA- и AMPA-подтипы глутаматных рецепторов, вызывая массивный приток и шоковое увеличение ионов Ca^{2+} в клетке постсинаптического нейрона. Кальций в клетке запускает активацию дыхательной цепи митохондрий с увеличением утечки супероксидного

анионрадикала и гидроксильного радикала; активацию НАДФН2-оксидазы, в результате чего повышается содержание супероксидного анион-радикала; возникает активация NO-синтазы (NOS), что приводит к накоплению NO; активация гемоксигеназы, которая переводит Fe^{3+} в Fe^{2+} [8].

Все перечисленные процессы интенсифицируют ПОЛ, в ответ происходит активация АОС защиты клетки. При длительной гипоксии наблюдается ее истощение, что приводит к развитию окислительного стресса и гибели нервных клеток путем апоптоза или некроза в зависимости от степени их повреждения [5,13].

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика экспериментальных животных и общая структура эксперимента

Для эксперимента использовали 80 половозрелых крыс-самцов линии «Wistar» массой 200–250 грамм, которых случайным образом распределяли на 8 групп (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая схема эксперимента

№ группы	Название группы	Количество крыс	Описание манипуляций
1	Интактная	10	Без воздействия
2	Контрольная (ЕО + ФН)	10	Предъявление плавательного теста в условиях естественного освещения
3	ЕО + ФН + ФР	10	Введение инъекции физиологического раствора, предъявление плавательного теста
4	ЕО + ФН + Мексидол	10	Введение инъекции Мексидола, предъявление плавательного теста
5	СС + ФН + ФР	10	Темновая депривация, введение инъекции физиологического раствора, предъявление плавательного теста
6	СС + ФН + Мексидол	10	Темновая депривация, введение инъекции Мексидола, предъявление плавательного теста
7	ТТ + ФН + ФР	10	Световая депривация, введение инъекции физиологического раствора, предъявление плавательного теста
8	ТТ + ФН + Мексидол	10	Световая депривация, введение инъекции Мексидола, предъявление плавательного теста
Примечание: ЕО – естественное освещение, ФН – физическая нагрузка, ФР – физиологический раствор, СС – режим темновой депривации, ТТ – режим световой депривации.			

Животных содержали в стандартных условиях вивария филиала Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства» (ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА) по 10 особей в клетке, на стандартном питании и свободном доступом к воде, пище. Все процедуры с животными выполнялись в соответствии с международными правилами и нормами обращения с лабораторным животными, не противоречившими Женевской конвенции 1985 г. О «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных» [10].

Основным действующим веществом исследуемого препарата является этилметилгидроксипиридина сукцинат, его содержание в 1 мл раствора составляет 50 мг. В качестве вспомогательных веществ препарат содержит метабисульфит натрия и воду для инъекций. Имевшуюся ампулу в 2 мл разбавляли 8 мл воды для инъекций. Получившийся раствор вводили из расчета 0.1 мл на 100 гр крысы, т.е. 10 мг\кг. Группам контроля (3-я, 5-я, 7-я группа крыс) вводились инъекции физиологического раствора в объемах, аналогичных опытным группам крыс.

Для моделирования физической нагрузки использовалась методика принудительного плавания крыс до полного утомления в модификации [33]. После введения препаратов животных подвергали принудительному плаванию с грузом массой 10% от массы тела. Тест проводился ежедневно в течении пяти дней. Затем группы животных выводили из эксперимента одномоментным декапитированием под CO₂ наркозом. У декапитированных животных кровь собирали в чистую сухую пробирку для получения сыворотки с целью дальнейшего биохимического и иммуноферментного анализа.

2.2. Моделирование световых десинхронозов

Для индукции экспериментального десинхроноза, животных опытных групп помещали на 10 дней в условия круглосуточного искусственного освещения 150 LX либо, в условия полного затемнения 2 – 3 LX [17].

Кормление и уход за животными, которые находились в условиях световой депривации, проводили исключительно при красном свете в разное время суток.

2.3. Моделирование физической нагрузки

Для измерения динамики времени плавания использовали методику принудительного плавания крыс до полного утомления [6] в модификации. Плавательный тест проводится в специальной боксированной установке, представляющей собой стеклянный аквариум прямоугольной формы размерами 100 см × 100 см × 20 см, разделенный на пять отсеков, соединяющихся у дна, и снабженный двумя вентилями – по одному сверху и снизу одной из боковых стенок. Плавание крыс осуществляется с утяжеляющим грузом, равным по весу 10% от массы тела конкретной особи, при температуре воды 26°-28°C [33].

Критериями 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 проводили ежедневно в течение пяти дней подряд на всех исследуемых группах животных (кроме интактной) параллельно в одно и то же время суток (с 10:00 до 11:00 часов утра).

Критическим условием при выполнении используемого теста является интенсивность предъявленной нагрузки. Известно, что при плавании крыс с грузом около 4,95% от массы тела, устанавливается «устойчивое состояние», при котором уровень лактата в крови находится на уровне 7 ммоль/л [55]. Согласно литературным данным, плавание с грузом меньшим или равным 5% от массы тела в течение 30 минут не приводит к увеличению уровня молочной кислоты в крови, соответствующего «устойчивому состоянию» и не влияет на белковый обмен 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% от массы тела является преимущественно анаэробной нагрузкой [55].

2.4. Определение уровня кортикостерона иммуноферментным методом

Для определения возможного уровня стресса в организме животных после экспериментального десинхрониза (в виде круглосуточной темноты или круглосуточного освещения), физической нагрузки (принудительного плавания крыс до полного утомления в модификации), измеряли содержание кортикостерона в сыворотке крови. Содержание исследуемого гормона после размораживания сыворотки, определяли с помощью твердофазного иммуноферментного «сэндвич» метода (ELISA) [15, 21]. Процедура выполнения иммуноферментного анализа проводили по инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («IBL», Германия).

Перед использованием все реагенты прогревали до комнатной температуры. Каждый флакон с реагентом аккуратно перемешивали, избегая образования пены. Иммуноферментный анализ проводили с использованием поликлональных антител кортикостерона, нанесенных на внутреннюю поверхность полистирола в микротитровальных ячейках. В ячейки микропланшета добавляли по 100 мкл исследуемой сыворотки крови, стандартов кортикостерона с известными концентрациями и контрольного раствора из набора. Затем в каждую лунку вносили по 100 мкл ферментного конъюгата и инкубировали 16–20 ч при 2–8 °С. После трехкратной автоматической промывки буфером, в каждую ячейку добавляли по 200 мкл раствора субстрата с красителем. Пробы инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем раскапывали по 50 мкл «стоп-реагента».

Измерения проводили с помощью планшетного фотометра «StatFax 303 Plus» (США) при длине волны 450 нм. Концентрация гормона вычисляли по калибровочной кривой из прилагаемого набора.

2.5. Определение уровня лактата в сыворотке крови у крыс

Для оценки уровня гликолитических процессов определяли содержание лактата (молочной кислоты) в сыворотке крови крыс. Известно, что уровень лактата в крови отражает интенсивность анаэробных процессов (в основном, гликолиза), и эффективность выполненных физических нагрузок [52, 45].

Определение концентрации лактата в сыворотке крови у животных проводили колориметрическим методом [19] с использованием набора реагентов «Ольвекс диагностикум» (Санкт-Петербург, Россия).

Определение уровня лактата в сыворотке крови основано на проведении сопряжённых реакций, катализируемых лактатоксидазой и пероксидазой. Молочная кислота под действием фермента лактатоксидазы окисляется до аллантаина, перекиси водорода и двуокиси углерода. Образующаяся в данной реакции перекись водорода при участии фермента пероксидазы способствует окислительному азосочетанию хлорфенола и 4-аминоантипирина с образованием окрашенного соединения - хинонимина.

Интенсивность окраски реакционной среды пропорциональна содержанию молочной кислоты в пробе и определяется фотометрически при длине волны 500 нм.

В эксперименте измеряли оптическую плотность опытной и калибровочной проб, против контрольной пробы с помощью биохимического анализатора «BiochemSA» (High Technology, США).

2.6 Фармакологический агент

В нашем исследовании в качестве профилактики стресса, использовался лекарственный препарат Мексидол – производное 3- оксипиридина (3-ОП).

Этот препарат вводится парентерально и внутримышечно. Мексидол легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Эффект развивается быстро. Метаболизируется мексидол в печени путем глюкуронконъюгирования при достаточной активности микросомальных ферментов и выводится почками.

Мексидол является препаратом с поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и мультифакторным механизмом действия. Наиболее важными компонентами механизма действия Мексидола являются его антиоксидантные, мембранотропные эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс.

Установлено, что мексидол активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, повышает активность супероксиддисмутазы (СОД) и других антиоксидантных ферментов [8]. Он ингибирует свободнорадикальное окисление липидов биомембран, сохраняя их упорядоченность; снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге [34,35].

В эксперименте на животных показан высокий эффект Мексидола на моделях ишемического и геморрагического инсультов. Под влиянием препарата наблюдается уменьшение зоны поражения мозга при инсульте (морфологические исследования), резко увеличивается процент выживших после инсульта животных, восстанавливается функциональная активность мозга, что выражается в улучшении когнитивных функций, показателей неврологического дефицита и психоэмоционального состояния [8].

2.7. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных результатов проводили на основе пакета программ Statistica 10.0. (Stat Soft, США).

Нормальность распределения определяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. При обработке результатов установлено, что исследуемые признаки не подчинялись закону нормального распределения. Достоверность различий между независимыми выборками определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверность различий между зависимыми выборками определяли с помощью Т-критерия Уилкоксона непараметрического аналога критерия t-Стьюдента. Числовые данные, приводимые в таблице и текстовом описании результатов, представлены в

виде: среднее арифметическое (M) $\pm$ ошибка среднего (m). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованиях Т. А. Замощиной, А. А. Гостюхиной и др. [12, 16] было установлено, что работоспособность крыс в плавательном тесте имеют самые высокие показатели в летний и весенний период, а самые низкие – осенью. При этом самые высокие показатели лактата в сыворотке крови, выявляются, наоборот, осенью и самые низкие – весной и летом. Также известно, что весенний период характеризуется изначально высоким показателем уровня кортикостерона в крови, и, следовательно, обеспечивает хорошую тренированность животных и подготовку всех метаболических процессов к повышенной физической нагрузке.

В нашем исследовании, проведенном в осенний период года работоспособность крыс контрольной группы в плавательном тесте достоверно не изменялась по отношению к первому дню плавания (Таблица 2), что свидетельствует об отсутствии у крыс в этот период года тренировочного процесса [12]. Однако, средний уровень лактата в сыворотке крыс, которым предъявляли физическую нагрузку, увеличивался по сравнению с интактной группой до $4,9 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$), а уровень сывороточного кортикостерона – основного гормона стресс-реализующей системы [27], также достоверно изменялся в сравнении с аналогичным показателем интактных животных ($p < 0,05$). В совокупности, последние результаты указывают на значительное напряжение механизмов адаптации, которые, однако, не достигают своей результативности, судя по динамике изменения работоспособности.

В тоже время, у третьей группы крыс, получавших инъекции физиологического раствора, монотонно нарастало время активного плавания. К 4-му, 5-му дню теста работоспособность повышалась, как по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$), так и в соответствии с первым днем плавательного теста ($p < 0,05$). Кроме того, уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс заметно снижался с $187,5 \pm 16,6$ нг/мл, у контрольной

группы крыс, до $82,1 \pm 37,9$, у крыс 3-ей группы ($p < 0,05$), но был достоверно выше, чем у интактных животных.

Таблица 2 – Влияние мексидола на работоспособность крыс в плавательном тесте, уровень лактата и кортикостерона в сыворотке крови

Группы животных <i>n</i> =10	Продолжительность плавания (М ± m), с					Исследуемые показатели (М ± m)	
	Дни исследования работоспособности						
	1	2	3	4	5	Уровень лактата, ммоль/л	Содержание кортикостерона, нг/мл
Группа 1 интакт-тная	—	—	—	—	—	3,4 ± 0,3	43,5 ± 6,6
Группа 2 (ЕО + ФН)	39 ± 4	48 ± 4	57± 8	54 ± 7	52 ± 7	4,9 ± 0,3*	187,5 ± 16,6*
Группа 3 (ЕО + ФН + ФР)	55 ± 9	64 ± 9	63 ± 9	80 ± 8** #	86 ± 12** #	5,3 ± 0,6**	82,1 ± 37,9**
Группа 4 (ЕО + ФН + М)	57 ± 6	71 ± 5	90 ± 20#	102 ± 15#	95 ± 15#	6,2 ± 1,4	146,0 ± 14,4*
Группа 5 (СС + ФН + ФР)	54 ± 10	53 ± 12	58 ± 11	57 ± 9	68 ± 11	6,5 ± 0,4*	74,3 ± 44,5
Группа 6 (СС + ФН + М)	56 ± 6	65 ± 3	74 ± 6	68 ± 6	61 ± 2	6,4 ± 0,9*	64,4 ± 30,3
Группа 7 (ТТ + ФН + ФР)	51 ± 8	34 ± 4	52 ± 5	45 ± 10	59 ± 4**	3,6 ± 0,19	233,6 ± 20,2**
Группа 8 (ТТ + ФН + М)	70 ± 6	62 ± 7**	108 ± 17** #	83 ± 16	64 ± 8	4,8 ± 0,5**	231,2 ± 39,9**
Примечание: ЕО — естественное освещение, ФН — физическая нагрузка, ФР — инъекция физиологического раствора, М – мексидол, СС — режим темновой депривации, ТТ — режим световой депривации; * — <i>p</i> <0,05 по отношению к интактной группе; ** — <i>p</i> <0,05 по отношению к контрольной группе соответствующих суток; # — <i>p</i> <0,05 по отношению к 1-м суткам соответствующей группы.							

А вот уровень лактата в сыворотке крови данной группы крыс еще более увеличивался, как в сравнении с интактными, так и контрольными животными. Исходя из полученных данных можно заключить, что умеренная

стресс-нагрузка в виде внутримышечного введения физиологического раствора способствовала увеличению адаптивных возможностей крыс к физической нагрузке в условиях естественного освещения.

Согласно представлениям Ф. С. Меерсона о перекрестной адаптации [27], один стрессирующий фактор, в данном случае — процедура введения физиологического раствора, повышал устойчивость к другому стрессирующему фактору — плавательному тесту. Таким образом, у крыс третьей группы процедура инъекции физиологического раствора способствовала развитию тренировки и формированию резистентности к физической нагрузке. Аналогичные результаты были получены в весенний период года другими авторами [11].

Введение мексидола четвертой группе крыс способствовало повышению их работоспособности начиная с 3-го дня теста ($p < 0,05$). В сравнении с предыдущей группой, получавших инъекции физиологического раствора, содержание лактата не изменялось, и его значение у данной группы крыс составило $6,2 \pm 1,4$ ммоль/л. Уровень сывороточного кортикостерона, по отношению ко 2-ой группе достоверно уменьшался с $187,5 \pm 16,6$ до $146,0 \pm 14,4$ нг/мл, но не изменялся по отношению к своему контролю, т.е. к группе 3. Следовательно, введение мексидола крысам, в условиях естественного освещения способствовало ускорению наступления тренировки с равнении с соответствующим контролем, т.е. к 3 дню плавательного теста, что связано с собственным актопротекторным действием препарата. Такое влияние обусловлено антигипоксической, а также антиоксидантной активностью мексидола. Он активирует энергоситезирующие функции митохондрий за счёт восстановления митохондриальных окислительно-восстановительных процессов [24]. Кроме того, в условиях гипоксии мексидол вызывает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, стабилизирует клеточные мембраны за счёт нормализации соотношения холестерина/липопротеинов высокой плотности в мембранных структурах.

В условиях темновой депривации и введения физиологического раствора крысам пятой группы, никаких достоверных изменений работоспособности обнаружено не было. Так, в сравнении с контрольной группой крыс (3-я группа), где активно шло нарастание времени активного плавания, у данной группы дополнительный стрессирующий фактор в виде СС-режима дал сбой — никакого улучшения работоспособности не происходило. Средний уровень лактата составил $6,5 \pm 0,4$ ммоль/л и отличался от аналогичного показателя у интактных крыс ($p < 0,05$), но не контрольных. Достоверных изменений содержания кортикостерона в сравнении с контрольной и интактной группами крыс обнаружено не было. Таким образом, темновая депривация, в качестве дополнительно воздействующего на крыс фактора нивелировала положительное воздействие процедуры введения физиологического раствора на работоспособность крыс в плавательном тесте, которое наблюдалось у животных 3-ей группы. Поскольку содержание кортикостерона в сыворотке крови не изменялось в сравнении с интактными животными, видимо, расширение светлой фазы суток до максимума в осенний период, в отличие от весеннего, для крыс не является стрессорным воздействием. Более того, на этом режиме они становятся малочувствительными к стрессу (инъекциям физиологического раствора).

При этом введение мексидола в условиях темновой депривации (6-я группа) никакого улучшения на работоспособность и состояние тренированности крыс не оказало. Достоверных различий между 6-ой и 5-ой группой (контроль) обнаружено не было. Уровень лактата в сыворотке крови также не отличался от аналогичного показателя у контрольных, но в сравнении с интактными - повышался ($p < 0,05$) и составил $6,4 \pm 0,9$ ммоль/л.. Статистически значимых отличий по уровню кортикостерона, который составил $64,4 \pm 30,3$ нг/мл, так же, как и в предыдущей группе, установлено не было. Таким образом, мексидол в условиях темновой депривации не оказал никакого влияния на работоспособность и тренированность крыс, не изменял уровень кортикостерона и лактата в сыворотке. Учитывая, что препарат

оказывает выраженный противострессорный эффект [7], отсутствие какого-либо эффекта на изучаемые показатели в условиях нашего эксперимента, подтверждает наше предположение, высказанное ранее, что расширение светлой фазы суток в осенний период для крыс не является стрессорным фактором и темновая депривация понижает чувствительность крыс к любым воздействиям.

В условиях световой депривации (7-я группа крыс) ТТ-режим не только не оказал никакого положительного воздействия на работоспособность крыс в плавательном тесте, но и скорее ухудшил ситуацию. Так, к пятому дню плавания, в сравнении с контрольной группой (3-я группа), наблюдалось статистически значимое понижение времени активного плавания с 86 ± 12 до 59 ± 4 с ($p < 0,05$). Т.е. никакой положительной тенденции от введения физиологического раствора, которое наблюдалось у третьей группы крыс, содержащихся при естественном освещении, обнаружено не было. Содержание лактата в сыворотке крови данной группы крыс не отличался от такового у интактных. Однако, уровень кортикостерона, наоборот, заметно повышался в сравнении с аналогичным показателем у крыс, содержащихся на естественном режиме освещения ($p < 0,05$) - $233,6 \pm 20,2$ нг/мл. Отсутствие тренировки и даже ухудшение работоспособности на пятые сутки в сравнении с соответствующим контролем при одновременном росте содержания кортикостерона и отсутствие динамики содержания лактата указывают на нарастание напряжения в стресс-реализующей системе, которая уже переходит в фазу истощения.

В этих условиях мексидол, вводившийся крысам, содержащимся в условиях световой депривации (8-я группа) улучшил показатели работоспособности крыс в плавательном тесте. На вторые (62 ± 7) и особенно на третьи сутки (108 ± 17) наблюдалось стойкое увеличение времени активного плавания в сравнении с 7-ой группой крыс ($p < 0,05$), получавших инъекции физиологического раствора. Однако, динамика активного плавания к последним дням теста заметно снижалась, и достигала аналогичных

показателей работоспособности у предыдущей группы крыс. К пятому дню теста средний уровень лактата в сыворотке крови данной группы крыс увеличивался по отношению аналогичного показателя у крыс 7-ой группы ($p < 0,05$), а уровень кортикостерона не изменялся, т.е. уровень стресса у последних двух групп был одинаков. Исходя из этих данных, можно заключить, что в условиях световой депривации мексидол оказал прямое влияние на работоспособность крыс в плавательном тесте, и кроме того, способствовал ускорению тренировочного процесса, как и в случае естественного освещения (4-я группа). Таким образом, в условиях ТТ-режима, соответствующего естественному переходу к зимнему режиму освещения (СТ6:18) мексидол оказал актопротекторное действие, но не предупредил падение работоспособности к последним дням плавательного теста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты эксперимента показали, что в условиях естественного освещения в осенний период (СТ12:12) у крыс контрольной группы при ежедневной плавательной нагрузке не формировалось состояние тренированности и резистентности к нагрузке, о чем свидетельствовал низкий уровень работоспособности крыс в плавательном тесте, хотя повышение уровней кортикостерона и лактата указывают на напряжение адаптивных процессов.

Любопытно, что в тех же условиях, динамика работоспособности крыс, получавших инъекции физиологического раствора заметно улучшалась в сравнении с контрольной группой. Такая перекрестная адаптация, где один стрессирующий фактор (инъекция физиологического раствора) повышал устойчивость к другому (плавательный тест), способствовала увеличению адаптивных возможностей крыс, их резистентности к физической нагрузке.

Известно, что световая или темновая депривации на протяжении 10 суток и более [17] сопровождаются мощным внутренним десинхронозом многих физиологических функций. Выраженность десинхроноза зависит от предыстории, т.е. каков был световой режим до деприваций [17], а также от величины и направления фазового сдвига [4]. Поскольку величина сдвига одинакова у опытных групп, подвергшимся депривациям, выраженность десинхроноза будет определяться только направлением фазового сдвига.

Так, у животных содержащихся в условиях темновой депривации, не соответствующей естественной программе роста освещенности, наблюдалось понижение работоспособности. Кроме того, сочетанное действие трех стрессорных факторов в виде физической нагрузки, СС-режима и инъекции физиологического раствора уже не вызвало перекрестной адаптации, наблюдавшейся у третьей группы животных, содержащихся в условиях естественного освещения. Более того, они, по-видимому в этих условиях становились малочувствительными к любым воздействиям.

Мексидол, вводимый крысам, содержащимся при естественном освещении, способствовал ускорению тренировочного процесса к 3-м суткам плавательного теста и понижал уровень сывороточного кортикостерона, проявляя тем самым свое стресс-протективное действие. В условиях темновой депривации препарат не оказал никакого влияния на работоспособность крыс. Кроме того, по показателям кортикостерона наблюдался большой разброс данных внутри группы. Так или иначе, какие-то животные хорошо реагировали на введение препарата - уровень кортикостерона был близок к аналогичному показателю у крыс, содержащихся при естественном освещении. Другие животные реагировали на препарат слабо - уровень кортикостерона указывал на фазу истощения ОАС. В условиях световой депривации мексидол, так же, как и в группе, содержащихся при естественном освещении, ускорял наступление тренировки ко 2-м и 3-м суткам принудительного плавания, однако не улучшал в последующие. Таким образом, введение мексидола крысам, содержащимся в условиях круглосуточной темноты, оказывал прямое влияние на работоспособность крыс в плавательном тесте, хотя и не предупреждал ее падение к последним суткам теста.

ВЫВОДЫ

1. В осенний период при естественном освещении и после световой депривации работоспособность крыс в плавательном тесте не изменялась в течение 5 дней предъявления теста, в то время как уровни кортикостерона и лактата в сыворотке крови повышались.
2. После темновой депривации в осенний сезон работоспособность крыс в плавательном тесте не изменялась в течение 5 дней предъявления плавательного теста, также, как и уровни кортикостерона и лактата в сыворотке крови.
3. Мексидол повышал работоспособность крыс в плавательном тесте и способствовал формированию резистентности к физической нагрузке как в условиях естественного режима освещения, так и после световой депривации в осенний период.

Следовательно, в осенний период года для крыс характерен невысокий адаптивный потенциал, который поддается фармакологической коррекции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н. А. Этнос, здоровье и проблемы адаптации / Н. А. Агаджанян, Г. М. Коновалова, Р. Ш. Ожева // Новые технологии – 2010. – № 3. – С. 88–92.
2. Алякринский Б.С. Проблемы скрытого десинхроза / Б.С. Алякринский // Космическая биология и медицина. – 1972. – Т.6. – №1. – С. 32–37.
3. 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.
4. Ашофф, Ю. Свободнотекущие и захваченные циркадианные ритмы / Ю. Ашофф // Биологические ритмы / Под ред. Ю. Ашоффа. – М.: Мир, – 1984. – Т. 1. – С. 54–69.
5. Башкатова В.Г. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата/ В.Г. Башкатова, К.С. Раевский // Биохимия, 1998 – Т.63. – №7 – С. 1020–1028.
6. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И. А. Волчегорский [и др.]. – Челябинск: ЧГПУ, 2000. – 112 с.
7. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакол. Биол.Наркол., 2001. – Т. 1. – № 1. – С. 2–12.
8. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов / Т.А. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии, 2012 – № 12 – С. 86–90.
9. Воронина Т.А. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, 2000 – С. 253–263.

10. ГОСТ Р-53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ, 2010. – 16 с.
11. Гостюхина А.А. Поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физического переутомления./ А.А. Гостюхина, Т.А., Замощина, М. В. Светлик [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2016; – С. 16–23
12. Гостюхина А.А. Сезонные особенности содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс после физического переутомления в условиях светового десинхроноза / Гостюхина А.А., Зайцев А.А., Замощина Т.А., Жукова О.Б., Светлик М.В., Абдулкина Н.Г. // Российской журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. -№1, Том 102. – С. 50–55.
13. Давыдова О.Н. . Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем / О.Н. Давыдова, А.А. Болдырев А.А. // Научный обзор, 2007 – Т.1. – № 4 – С. 28–34.
14. Дюмаев К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС/ К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л.Д. Смирнов – М.: Изд-во ин-та биомед. химии, 1995. – 271 с
15. Егоров А. М. Теория и практика иммуноферментного анализа / А. М. Егоров, А. П. Осипов, Б. Б. Дзантиев. – М.: Высшая школа, 1991. – 288 с.
16. Замощина Т. А. Динамика работоспособности и уровень лактата в сыворотке крови лабораторных крыс в зависимости от сезона года / Т. А. Замощина, А. А. Гостюхина, К.В. Зайцев, О.Б. Жукова, М. В. Светлик, Н. Г. Абдулкина, А. В. Прокопова // Экология человека. 2020. № 10. С. 17–22.
17. Замощина Т. А. Лития оксibuтират и ритмическая структура активно-поискового поведения и температуры тела крыс в условиях постоянного освещения / Т.А. Замощина // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. -Т. 63, № 2. – С. 12–15.

18. Замощина Т.А. Хронобиологические основы нейротропных эффектов солей лития: дис. докт. биол. наук // Т. А. Замощина. – Томск, 1997. – С. 3 – 30.
19. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – 463 с.
20. 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.
21. Круглов С. В. Основы метода иммуноферментного анализа / С. В. Круглов. – М.: Московский государственный медико-стоматологический университет, 2010. – 58 с.
22. 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.
23. 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.
24. Лукьянова Л. Д. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина / Л. Д. Лукьянова, Э.Л. Германова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148. – № 10. – С. 388 – 392.
25. Малышева О. А. Клинико – патогенетическое значение гормона эпифиза – мелатонина в неврологии // Неврология. – 1999. – №.2. – С. 3–7.

26. Медик В. А. Статистика в медицине и биологии: учебное пособие для среднего профессионального образования: в 2 т. / В.А. Медик, М.С. Токмачев, Б.Б. Фишман. – М.: Издательство Юрайт, 2000. – Том 1. – 528 с.
27. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988.
28. Молодавкин Г.М. Многоканальная установка для поиска транквилизаторов и изучения механизма их действия по методу конфликтная ситуация/ Г.М. Молодавкин, Т. А. Воронина // Эксперим. и клин. Фармакол, 1995. – Т. 58. – № 2. – С. 54–56.
29. 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.
30. Муранов К.О. Изменение уровня циклических нуклеотидов и торможение агрегации тромбоцитов человека при действии 3_оксипиридинов/К.О. Муранов, Н.Б. Полянский, А.А. Шведова//Бюл. эксперим. биол. и мед.,1986. – Т. 101. – № 10. – С. 430–434.
31. Парахонский А. П. Роль гормонов и рецепторов в адаптационных стратегиях при неблагоприятных условиях // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 65.
32. Порядина Г. В. Стресс и патология / Г. В. Порядина. – М.: РГМУ, 2009. – 23 с.
33. Патент № 2617206, Российской Федерации МПК G09B 23/28 (2006/01), Способ моделирования физического переутомления у крыс в условиях десинхронозов / Гостюхина А.А. (RU), Зайцев К.В. (RU), Замощина Т.А. (RU), Светлик М.В. (RU), Жукова О.Б. (RU), Абдулкина Н.Г. (RU), Зайцев А.А. (RU), Воробьев В.А. (RU). – № 2015133700; заяв. 11.08.2015; опубл. 21.04.2017 бюл. № 12. – 7 с.

34. Поздняков О.М. Коррекция синтетическими антиоксидантами нарушений в регуляторной и микроциркуляторной системах на ранних стадиях экспериментального атеросклероза / О.М. Поздняков и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993. – № 3. – С. 242–244.
35. Полянский Н.Б Ингибирование фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов из сердца кролика оксипиридинами / Н.Б. Полянский и др. // Вопр. мед. хим., 1983. – Т. 28. – № 1. – С. 123–127.
36. Адаптивные гормональные изменения у здоровых женщин в различные сезоны года / И. В. Радыш [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2011. Т.1, № 37. – С. 91–94.
37. Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? // Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 73–75.
38. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М. : Медгиз, 1960. – 254 с.
39. Ситдилов Ф. Г. Влияние учебной нагрузки и условий производства на функциональное состояние симпатно-адреналовой системы и показатели регуляции сердечного ритма у девушек 17–18-летнего возраста / Ф. Г. Ситдилов, М. В. Шайхелисламова, И. Р. Валеев // Физиология человека. – 2001. – Т. 27. – № 5. – С. 60–67.
40. Смирнов Л.Д. Влияние антиоксидантов из класса 3_оксипиридина на активность фосфодиэстеразы циклического 3,5_аденозинфосфата/ Л.Д. Смирнов, Л.С. Малихина, В.Г. Лазаревич // Бюл. эксперим. биол. и мед., 1983. – Т. 96. – № 9. – С. 40–42
41. Смирнов Л.Д. Оксипроизводные шестичленных гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства/ Л.Д. Смирнов, К.М. Дюмаев // Хим._фарм. журн., 1982. – Т. 16 – № 4. – С. 28–44
42. Халберг Ф. Биологические часы / Ф. Халберг. – М. : Мир, 1964. – С. 460–474.

43. Шахматов И.И. Изменения в системе гемостаза в ответ на однократную физическую нагрузку различной интенсивности / ИИ. Шахматов, В.М. Вдовин // ВНМТ. – 2011. – С. 12-45.
44. 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.
45. Brancaccio P. Biochemical markers of muscular damage / P. Brancaccio, G. Lippi, N. Mffulli // Clin. Chem. Lab. Med. – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 757–767.
46. Davis J.A. Synchronized time-keeping is key to healthy mood regulation (Commentary on Landgraf et al) / J.A. Davis, K.L. Gamble // European journal of neuroscience. – 2016. – P. 1307–1308.
47. Edabi M. Pineal gland in synchronizing and refining physiological events / M. Edabi, M. Samejima, R.F. Pfeiffer // News physiol. Sci. – 1993. – P. 30.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Nebel B. J. Environmental Science / B. J. Nebel, R. T. Wright. – N. Y. : Prentice Hall, 1996. – 159 p.
52. 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.

53. Seredenin S.B. A pharmacogenetic approach to the design of new selective, anxiolytic drugs/ S.B. Seredenin, Y.A. Blednov // Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. Edinburgh, 1995. – P. 25–38.
54. Vanderkar L. D. Serotonergic neurons and neuroendocrine function / L.D. Vanderkar, M.S. Brownfield // News physiol. – 1993. – P. 202
55. 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.
56. 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.
57. Voronina T.A. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative / T.A. Voronina, S.B. Seredenin // Annali dell'Istituto superiore di sanita, 1988. – Vol. 24. P. – 461–466.
58. 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.

Отчет о проверке на заимствования №1



Автор: amorefalconk19@gmail.com / ID: 6252747

Проверяющий: (amorefalconk19@gmail.com / ID: 6252747)

Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - users.antiplagiat.ru

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 26
Начало загрузки: 18.06.2021 09:56:29
Длительность загрузки: 00:00:01
Имя исходного файла: ВКР КОНЕЧНЫЙ.pdf
Название документа: ВКР КОНЕЧНЫЙ
Размер текста: 58 кБ
Символов в тексте: 59090
Слов в тексте: 6839
Число предложений: 778

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 18.06.2021 09:56:30
Длительность проверки: 00:00:22
Комментарии: не указано
Модули поиска: Интернет



ЗАИМСТВОВАНИЯ

24,8%

САМОЦИТИРОВАНИЯ

0%

ЦИТИРОВАНИЯ

0%

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ

75,2%

Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.

Самоцитирования — доля фрагментов текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа, по отношению к общему объему документа.

Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общеупотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.

Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.

Заимствования, самоцитирования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Доля в тексте	Источник	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте
[01]	16,74%	16,74%	https://esu.citis.ru/dissertation/C93QHVU09OO2RL1TETYKYYSZ https://esu.citis.ru	20 Мар 2018	Интернет	78	78
[02]	5,77%	5,77%	АНТИОКСИДАНТ МЕКСИДОЛ. Основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия https://cyberleninka.ru	05 Мая 2020	Интернет	27	27
[03]	2,29%	2,29%	Учебник подготовлен коллективом авторов ведущими патофизиологами России и стран СНГ Украина Грузия http://samzan.ru	06 Янв 2017	Интернет	11	11