

<https://doi.org/10.17116/jnevro201811811182>

Влияние мексидола на физическую работоспособность и уровень лактата в крови крыс в условиях световых десинхронозов

Т.А. ЗАМОШИНА^{1, 2*}, А.А. ГОСТЮХИНА¹, К.В. ЗАЙЦЕВ¹, М.В. СВЕТЛИК², О.Б. ЖУКОВА¹

¹ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА, Северск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Цель исследования. Изучение влияния мексидола на динамику работоспособности крыс после световой или темновой деприваций на модели плавательного теста с нагрузкой, а также оценка состояния гликолитических процессов в этих условиях. **Материал и методы.** Эксперимент выполнен весной на 70 крысах-самцах линии Wistar. Три группы (30 животных) находились в естественных условиях освещения. Одна группа не подвергалась никаким воздействиям. Двум другим группам предъявлялась физическая нагрузка и за 30 мин до нее вводился внутримышечно либо физиологический раствор, либо мексидол. Четыре другие группы (40 особей) 10 сут находились в условиях темновой или световой депривации до предъявления физической нагрузки и получали либо физиологический раствор, либо мексидол перед тестом после отмены депривации. Моделью физической нагрузки выбрана методика принудительного плавания крыс с дополнительным грузом ежедневно в течение 5 сут. В сыворотке крови определяли уровень лактата колориметрическим методом. **Результаты и заключение.** Мексидол повышал работоспособность крыс в плавательном тесте в естественных условиях освещения и при световых десинхронозах, способствовал формированию перекрестной адаптации к физической нагрузке в естественных условиях освещения и пролонгировал это состояние в условиях десинхронозов, не изменял содержание лактата в крови крыс после физической нагрузки в естественных условиях освещения и темновой депривации и предупреждал его подъем после световой депривации.

Ключевые слова: мексидол, световая и темновая депривация, работоспособность, лактат.

Effect of mexidol on physical working efficiency and level of lactat in blood rats in conditions of light desynchronizes

T.A. ZAMOSHCHINA, A.A. GOSTYUKHINA, K.V. ZAITSEV, M.V. SVETLIK, O.B. ZHUKOVA

Federal state budgetary institution «Siberian Federal science-clinical center of Federal medicobio-logical agency», Seversk, Russia; Siberian State Medical University SSMU, Tomsk, Russia

Objective. To study an effect of mexidol on the performance of rats after light or dark deprivations in the swimming test with a load and to evaluate the state of glycolytic processes under these conditions. **Material and methods.** The experiment was carried out in the spring on 70 Wistar male rats. Three groups (30 animals) were in natural light conditions. One of them was not affected. The other two groups were subjected to exercise and 30 minutes before it either saline or mexidol was administered intramuscularly. Four other groups (40 animals) for 10 days were under conditions of dark or light deprivation prior to the presentation of physical activity and received either saline or mexidol before the test after deprivation was canceled. A forced swimming test with an additional load, which was presented to animals every day at 10–11 am for five days in a row, was used as a model of physical activity. The level of lactate was determined by colorimetric method. **Results and conclusion.** Mexidol increased the performance of rats in the swimming test, both under natural lighting conditions and with light desynchronization, contributed to the formation of cross adaptation to physical activity under natural lighting conditions and prolonged this state under conditions of light deprivation, did not change the content of lactate in the blood of rats after exercise in natural lighting conditions and dark deprivation and prevented its rise after light deprivation.

Keywords: mexidol, light and dark deprivation, working capacity, lactate.

Профессиональная деятельность современного человека нередко связана с постоянной и быстрой сменой часовых поясов, ночным режимом работы, сменным или вахтовым характером труда. При этом в циркадианной системе человека неизменно развивается десинхронизация суточных биоритмов физиологических функций, или де-

синхроноз [1–4]. Являясь мощным стрессирующим фактором [5], особенно при частом возникновении, он «расшатывает» циркадианную систему человека и приводит к нарушению сопряженной деятельности физиологических систем [2, 3, 5], что может сопровождаться астеническим синдромом, нарушением сна, повышенной утомляемостью,

снижением работоспособности, возникновением патологических процессов [1, 3, 5]. Для нормальной жизнедеятельности в новых условиях необходимо достаточно длительное время (дни, недели) для перестройки пространственно-временных взаимодействий функций организма, поэтому на сегодняшний день актуальна разработка способов и средств, ускоряющих эти процессы [1, 3, 5, 6]. В этом плане перспективным является этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) — известное фармакологическое средство с уникальным механизмом действия, обеспечивающим широкий спектр активности и показаний к применению [7]. С одной стороны, препарат ингибирует свободнорадикальные процессы, а с другой — активизирует энергосинтетические функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке, утилизацию глюкозы и кислорода. Эти функции позволяют использовать препарат как актопротектор в различных видах спортивной деятельности для повышения работоспособности и адаптивных возможностей спортсменов [8], что имеет экспериментальное обоснование [9].

Цель исследования — изучение влияния мексидола на работоспособность крыс в плавательном тесте с нагрузкой до полного утомления после световой или темновой деприваций, а также оценка состояния гликолитических процессов в организме животных в этих условиях.

Материал и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 70 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 220—250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария на обычном рационе со свободным доступом к воде и пище. В более ранних наших работах [10] был выявлен для лабораторных крыс наиболее стрессочувствительный сезон, поэтому исследование проводилось в весеннее время года (март 2017 г.). Все процедуры с животными выполнялись в соответствии с международными правилами и нормами [11, 12].

Животные были разделены на семь групп по 10 особей. Три группы находились в естественных условиях освещения. Одна из них была интактная (группа 0) и не подвергалась никаким воздействиям. Животные 1-й и 2-й групп подвергались физической нагрузке. Кроме того, крысы 1-й группы получали физиологический раствор, животные 2-й группы — мексидол. Крысы 3-й и 4-й групп находились в условиях темновой депривации, крысы 5-й и 6-й групп — световой депривации до предъявления физической нагрузки и получали либо физиологический раствор (3-я и 5-я группы), либо мексидол (4-я и 6-я группы). Для индукции экспериментального десинхронизма животные 3—6-й групп в течение 10 сут круглосуточно находились при искусственном ярком освещении 150 LX либо полном затемнении 2—3 LX [6].

Моделью физической нагрузки выбрана методика принудительного плавания крыс с дополнительным грузом до полного утомления [11, 13] в собственной модификации [14]. О работоспособности судили по продолжительности плавания в секундах (с). Плавательный тест проводился на животных всех групп, кроме интактных, параллельно в одно и то же время суток (с 10:00 до 11:00) в течение 5 сут подряд сразу после помещения животных из депривированных условий освещения в естественные.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, «Фармасофт») вводили крысам (2, 4, 6-й групп) внутримы-

шечно в дозе 10 мг/кг в форме 0,5% раствора в объеме 0,5 мл на 100 г массы животного с 1 по 5 сут плавательно-го теста с нагрузкой за 30 мин до его предъявления. Животным 1, 3, 5-й групп в аналогичных условиях вводили физиологический раствор в соответствующем объеме.

После завершения плавательного теста проводился тест «открытое поле» [15]. Поведенческую активность животных оценивали количественно за 3 мин наблюдения в условных единицах. Затем все группы животных выводили из эксперимента одномоментным декапитированием под наркозом CO₂ [12].

У декапитированных животных собирали кровь для получения сыворотки с целью определения уровня лактата. Содержание лактата в сыворотке крови крыс (ммоль/л) определяли с использованием колориметрического метода и набора реагентов компании «Ольвекс диагностика» (Санкт-Петербург). Измеряли оптическую плотность с помощью биохимического анализатора Biochem SA («High technology», США), при длине волны 500 нм [16].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ Statistica v 8.0 («StatSoft», США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q_{25%}; Q_{75%}]. Проводился анализ множественных сравнений непараметрическими тестами Фридмана и Крускала—Уоллиса. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни, используемого для двух независимых выборок и критерий Вилкоксона, используемого для проверки различий между зависимыми выборками ($p < 0,05$) [17]. Для оценки характера распределений между группами применяли критерий χ^2 .

Результаты

Результаты настоящего исследования показали статистически значимые отличия динамики работоспособности крыс 1-й группы от изменения аналогичного показателя у животных остальных групп ($p < 0,05$). Так, у крыс 1-й группы, получавших физиологический раствор, при ежедневной плавательной нагрузке до полного утомления к 5-м суткам эксперимента происходило волнообразное изменение времени активного плавания между 57 и 67 с и нарастание показателя к 4-м и 5-м суткам плавательного теста (**см. таблицу**). Однако достоверных различий между парными сравнениями выявлено не было. Прием мексидола в этих условиях (2-я группа) к 3-м суткам теста неизменно способствовал увеличению времени активного плавания животных с 55 с до 78 с ($p_{2гр} < 0,01$), и к 5-м суткам работоспособность увеличивалась на 29% в сравнении с аналогичным показателем в 1-е сутки тестирования ($p < 0,01$) (**см. таблицу**).

Темновая депривация сопровождалась постепенным уменьшением времени активного плавания крыс с 72 до 53 с ($p_{2гр} < 0,02$), и к 4—5-м суткам их работоспособность снижалась на 25—29% в сравнении с аналогичным показателем в 1-е сутки плавательного теста ($p < 0,02$). Мексидол предупреждал понижение физической работоспособности животных, она оставалась более или менее стабильной и относительно высокой на протяжении всего эксперимента, изменяясь в пределах 72—82 с ($p_{1гр} < 0,01$) (**см. таблицу**).

Световая депривация вызывала волнообразное изменение работоспособности крыс, как и у животных 1-й группы, но с тенденцией не к повышению, а к понижению к

Влияние мексидола на работоспособность, показатели теста «открытое поле» и уровень лактата в сыворотке крови крыс в условиях световых десинхронозов

Группа	Работоспособность в плавательном тесте, с					Уровень лактата, ммоль/л	Тест «открытое поле», усл. ед.	
	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки		вертикальная активность	горизонтальная активность
Группа 0			—			3,2 [2,1; 3,5]	7 [5; 16]	33 [24; 46]
1-я	54 [47; 71]	63 [27; 78]	52 [34; 88]	67 [47; 89]	64 [50; 79]	3,6 [1,2; 4,2]	3 [0; 6]*	18 [4; 40]*
2-я	55 [31; 73]	60 [48; 80]	74 [41; 108] [#]	69 [40; 96]	78 [47; 93] [#]	4,0 [2,1; 4,7]	7 [4; 14]**	24 [12; 47]
3-я	72 [52; 127]**	78 [58; 95]	70 [53; 100]	53 [33; 79] [#]	59 [40; 80] [#]	3,9 [2,3; 5,0]	4 [0; 8]	23 [11; 39]
4-я	78 [60; 149]**	82 [64; 165]**	73 [55; 102]**	72 [31; 106]	70 [41; 180]	3,2 [1,9; 3,9]	2 [0; 6]	18 [4; 25]
5-я	59 [51; 83]	70 [51; 83]	66 [56; 90]	51 [44; 86]	63 [49; 91]	5,6 [3,3; 8,2]* **	3 [0; 15]	30 [9; 48]
6-я	88 [36; 98]**	84 [50; 117]**	83 [50; 140]	97 [53; 240]	91 [50; 160]	3,6 [2,3; 5,2]	2 [1; 18]	17 [9; 37]

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к интактной группе; ** — $p < 0,05$ по отношению к 1-й группе соответствующих суток; [#] — $p < 0,05$ по отношению к 1-м суткам соответствующей группы.

последним суткам тестирования. Время активного плавания изменялось в незначительных пределах (59—70 с), начиная с более высоких значений и к 4-м суткам достигая самых низких значений данного показателя. Мексидол, как и в случае с темновой депривацией, предупреждал понижение работоспособности, особенно на 2-е и 4-е сутки плавательного теста ($p_{гр} < 0,02$). Под влиянием препарата время активного плавания изменялось в пределах 83—97 с, т.е. работоспособность крыс на протяжении всего эксперимента оставалась на достаточно высоком уровне.

При проведении теста «открытое поле», который осуществлялся через сутки после завершения плавательного теста, в сравнении с интактными животными, не подвергавшимися никаким воздействиям, изменялись только два показателя — горизонтальный и вертикальный компоненты в 1-й группе животных, не подвергавшихся десинхронозу, а только физической нагрузке и получавших физиологический раствор в виде инъекций. Оба показателя понижались в 2—3 раза ($p_0 < 0,01$), что указывает на угнетение активно-поисковой компоненты поведения в этой группе крыс, видимо, вследствие ослабления процессов возбуждения. В этих условиях мексидол восстанавливал уровень активно-поискового поведения до аналогичного показателя интактных животных, воздействуя в основном на вертикальную активность ($p_{гр} < 0,01$). В остальных группах крыс показатели теста «открытое поле» не изменялись по отношению как к интактным животным, так и между собой.

Уровень лактата достоверно изменялся только у животных 5-й группы (крысы, подвергавшиеся световой депривации и получавшие физиологический раствор). Уровень лактата в сыворотке крови этой группы крыс увеличился в 1,2—1,5 раза как по отношению к интактным ($p_0 < 0,05$), так и животным 1-й группы ($p_{гр} < 0,05$).

Таким образом, мексидол оказывал стресспротективное и актопротективное действие в эксперименте на крысах при содержании животных как в условиях естественного освещения, так и подвергшихся десинхронозу световой или темновой депривацией.

Обсуждение

Результаты ранее проведенных исследований [18] показали, что в весенний сезон в условиях естественного ос-

вещения у крыс при ежедневной плавательной нагрузке в течение 5 последовательных суток уже к 3-м суткам формировалось состояние тренированности и резистентности к нагрузке [19], о чем свидетельствовало и повышение уровня лактата к концу тестирования [8, 20].

В отличие от описанного выше эксперимента, в настоящем исследовании животные аналогичной (1-я) группы перед каждым плавательным тестом получали инъекцию физиологического раствора в течение 5 сут, что существенно повлияло на динамику плавательного теста. Она изменялась волнообразно и не достигала стабилизации. Очевидно, инъекция физиологического раствора тормозила процесс тренировки и формирование резистентности к физической нагрузке. На это указывает и отсутствие изменений в содержании лактата. Видимо, процедура инъекций, являясь сильным болевым стрессором для крыс [6], активировала одновременно ноцицептивную, симпатно-адреналовую и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы, приводила к истощению гликолитических процессов в скелетной мускулатуре [8, 20], что явилось причиной «невыхода» животных в состояние тренированности, и угнетения активно-поискового поведения в «открытом поле». Мексидол в этом плане продемонстрировал противоэстрессорные и актопротективные свойства в силу своей антиоксидантной и ГАМК-позитивной активности [7, 9, 21], которые, очевидно, ограничили стресс-реакции, являясь эндогенными стресс-лимитирующими системами [19]. Об этом свидетельствуют, во-первых, восстановление препаратом психофизиологического состояния животных в «открытом поле», во-вторых, динамика изменения работоспособности в плавательном тесте, указывающая на формирование тренировки и резистентности к физической нагрузке, и, в-третьих, более высокий уровень лактата, чем в 1-й группе и группе «0», хотя и достоверно. С учетом вмешательства мексидола в энергетический метаболизм клетки и его способности к повышению утилизации лактата [7, 9, 21], вполне возможно, что после нагрузки в условиях действия препарата активно шли процессы восстановления, поэтому через сутки была обнаружена только тенденция к повышению лактата на фоне состоявшейся перекрестной адаптации.

Известно, что световая или темновая депривация на протяжении 10 сут и более [4, 6] сопровождается мощным внутренним десинхронозом многих физиологических

функций. Как и следовало ожидать, в настоящем эксперименте световой десинхроноз в сочетании с инъекцией физиологического раствора нарушал динамику физической работоспособности. Если в первые 3 сут теста наблюдалось увеличение работоспособности на 25–29% по сравнению с аналогичным показателем в этот срок в 1-й группе, то на 4–5-е сутки отмечалось значимое уменьшение времени активного плавания. Напротив, в группе животных, содержащихся на круглосуточном затемнении, работоспособность колебалась на протяжении 5 сут в незначительных пределах, понижаясь к 4-м суткам тестирования и восстанавливаясь до средних значений к 5-м суткам. При проведении теста «открытое поле» ни в одной группе с десинхронозом и инъекцией физиологического раствора поведение крыс не менялось после 5-суточной физической нагрузки до полного утомления.

Любопытно сравнить результаты настоящего эксперимента с данными [18], полученными нами ранее в экспериментах на крысах, содержащихся при аналогичных световых режимах, но не получавших инъекций физиологического раствора перед плавательным тестом. В ранних исследованиях было показано, что оба световых десинхроноза адаптировали крыс к последующему стрессу в виде плавательного теста, но только при первых его предъявлениях [19]. Последующие физические нагрузки сопровождались срывом адаптации к ней, выражающемся в прогрессирующем уменьшении времени плавания крыс. Об этом срыве свидетельствовали и результаты анализа гликолитических процессов в организме крыс после цикла плавательных нагрузок в течение 5 сут [18].

В настоящем исследовании, применяя инъекции физиологического раствора, анализировали сочетанное последовательное воздействие трех стрессорных нагрузок на крыс. В случае темновой депривации получили сравнимые результаты как в отношении динамики изменения работоспособности, так и уровня лактата в сыворотке крови. Несколько неожиданными были показатели, полученные при световой депривации. При сочетании десинхроноза и инъекции работоспособность крыс в плавательном тесте изменялась в пределах, достигнутых в 1-й группе к 4–5-е суткам тестирования плавательного теста, и только на 4-е сутки тестирования наблюдали падение работоспособности. Однако

уже на 5-е сутки происходило возвращение показателя к исходным величинам. При этом уровень лактата достоверно повышался, что, с учетом функциональной значимости этого показателя, можно рассматривать как результат состоявшейся тренировки и резистентности к физической нагрузке. Следовательно, световая депривация в сочетании с инъекционным болевым стрессом вызывает у крыс более длительное состояние перекрестной адаптации к физической нагрузке, чем темновая депривация в аналогичном сочетании. Следует подчеркнуть, что в обоих случаях психофизиологическое состояние животных не отличалось от аналогичного показателя интактных крыс, т.е. ЦНС не страдала в данных ситуациях.

Мексидол на фоне обоих десинхронозов продемонстрировал себя как стрессопротектор и актопротектор одинаково эффективно. Он пролонгировал состояние адаптивности, т.е. тренированности и резистентности к физической нагрузке как при световой, так и темновой депривациях, сохраняя работоспособность в плавательном тесте на высоком уровне, предупреждая падение этого показателя. Кроме того, уровень лактата под влиянием мексидола существенно не менялся в сравнении с аналогичным показателем интактных животных и крыс 1-й группы. Более того, препарат предупреждал подъем лактата после световой депривации. Учитывая показанный в настоящем исследовании стимулирующий эффект мексидола на работоспособность крыс и все возможные механизмы его цитопротективного действия [7, 9, 21], неизменность уровня лактата в указанных выше условиях не может свидетельствовать об истощении энергетических ресурсов организма на фоне мексидола. Активируя энергетику клетки и утилизацию лактата, препарат быстро восстанавливал метаболизм в мышечной, нервной и других тканях, нормализуя как аэробные, так и анаэробные процессы в них.

Таким образом, мексидол повышал работоспособность крыс в плавательном тесте как в естественных условиях освещения, так и при световых десинхронозах, способствуя формированию перекрестной адаптации к физической нагрузке в естественных условиях освещения и пролонгируя это состояние в условиях десинхронозов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арушанян Э.Б., Батурич В.А., Ованесов К.Б. *Основы хрономедицины и хронофармакологии*. Ставрополь: СтГМУ; 2016. [Arushanyan EB, Baturin VA, Ovanesov KB. *Osnovy khronomeditsiny i khronofarmakologii*. Stavropol: STMU; 2016. (In Russ.)].
2. Ежов С.Н. *Хронофизиология географических перемещений*. Владивосток: ДВГАЭУ; 2003. [Ezhov SN. *Khronofiziologiya geograficheskikh peremeshcheniy*. Vladivostok: DVGAEU; 2003. (In Russ.)].
3. Загускин С.Л. *Ритмы клетки и здоровье человека*. Ростов-на-Дону: ЮФУ; 2010. [Zaguskin SL. *Ritmy kletki i zdorov'e cheloveka*. Rostov-na-Donu: YUFU; 2010. (In Russ.)].
4. Котельникова С.В., Котельников А.В., Теплый Д.Л. Влияние режима освещенности на интенсивность перекисного окисления липидов в норме и при кадмиевой интоксикации. *Естественные науки*. 2014;3(48): 55-62. [Kotel'nikova SV, Kotel'nikov AV, Teplyy DL. Vliyaniye rezhima osveshchennosti na intensivnost' perekisnogo okisleniya lipidov v norme i pri kadmievoy intoksikatsii. *Estestvennyye nauki*. 2014;3:55-62. (In Russ.)].
5. Степанова С.И., Галичий В.А. *Космическая биоритмология. Хронобиология и хрономедицина*. Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И. М.: Триада-Х; 2000. [Stepanova SI, Galichiy VA. *Kosmicheskaya bioritmologiya*. In: Komarov F.I., Rapoport S.I., eds. *Khronobiologiya i khronomeditsina*. M.: Triada-X; 2000. (In Russ.)].
6. Замошина Т.А. Лития оксибутират и ритмическая структура активно-поискового поведения и температуры тела крыс в условиях постоянного освещения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2000;63(2):12-15. [Zamoshchina TA. Litiya oksibutirat i ritmicheskaya struktura aktivno-poiskovogo povedeniya i temperatury tela krysv v usloviyakh postoyannogo osveshcheniya. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2000;63(2):12-15. (In Russ.)].
7. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *Российский медицинский журнал. Неврология*. 2016;7:434-438. [Voronina TA. Pioneer antioksidantnoy neuroprotektitsii. 20 let v klinicheskoy praktike. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal. Nevrologiya*. 2016;7:434-43. (In Russ.)].
8. Billat VL, Koralsztein JP, Morton RH. Differential modeling of anaerobic and aerobic metabolism in the 800-m and 1.500-m run. *J Appl Physiol*. 2009;2(107):478-487. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91296.2008>
9. Воронина Т.А., Капица Е.А., Иванова Е.А. Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в

- эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):71-74. [Voronina TA, Kapitsa EA, Ivanova EA. Sravnitel'noe issledovanie vliyaniya meksidola na fizicheskuyu rabotosposobnost' v eksperimente. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):71-74. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174171-74>
10. Гостюхина А.А., Зайцев К.В., Замощина Т.А., Жукова О.Б., Светлик М.В., Абдулкина Н.Г. Сезонные особенности содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс после физического переутомления в условиях светового десинхроноза. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;1(102):50-55. [Gostyukhina AA, Zaitsev KV, Zamoshchina TA, Zhukova OB, Svetlik MV, Abdulkina NG. Sezonnnye osobennosti sodержaniya kortikosterona v syvorotke krovi krysov posle fizicheskogo pereutomleniya v usloviyakh svetovogo desinkhronoza. *Rossiyskiy Fiziologicheskij Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2016;1(102):50-55. (In Russ.)].
 11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К; 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Part I. Pod red. Mironova A.N. M.: Grif i K; 2012. (In Russ.)].
 12. *Принципы надлежащей лабораторной практики*. ГОСТ Р-53434-2009. М.: Стандартинформ; 2010. [Prinsipy nadlezhashchey laboratornoy praktiki. State Standard R-53434-2009. M.: Standartinform; 2010. (In Russ.)].
 13. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Целикман В.Е. *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*. Челябинск: ЧГПУ; 2000. [Volchegorsky IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Tseylikman VE. *Ekspierimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma*. Chelyabinsk: ChGPU; 2000. (In Russ.)].
 14. Гостюхина А.А., Зайцев К.В., Замощина Т.А., Светлик М.В., Жукова О.Б., Абдулкина Н.Г., Зайцев А.А., Воробьев В.А. *Способ моделирования физического переутомления у крыс в условиях десинхронозов*. Патент №2617206, Российской Федерации МПК G09B 23/28 (2006/01)/ №2015133700; заяв. 11.08.2015; опубл. 21.04.2017 бюл. №12. [Gostyukhina AA, Zaitsev KV, Zamoshchina TA, Svetlik MV, Zhukova OB, Abdulkina NG, Zaitsev AA, Vorob'ev VA. *Sposob modelirovaniya fizicheskogo pereutomleniya u krysov v usloviyakh desinkhronozov*. Patent №2617206, Rossiyskoy Federatsii MPK G09B 23/28 (2006/01, №2015133700; заяв. 11.08.2015; opubl. 21.04.2017 byul. №12. (In Russ.)].
 15. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*. М.: Высшая школа; 1991. [Buresh Ya, Bureshova O, Houston D. *Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya*. M.: Vysshaya shkola; 1991. (In Russ.)].
 16. Долгова В.В., Меньшикова В.В. *Клиническая лабораторная диагностика*. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Dolgoval VV, Men'shikova VV. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.)].
 17. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. *Статистика в медицине и биологии*. М.: Медицина; 2001. [Medik VA, Tokmachev MS, Fishman BV. *Statistika v meditsine i biologii*. M.: Meditsina; 2001. (In Russ.)].
 18. Гостюхина А.А., Замощина Т.А., Зайцев К.В., Жукова О.Б., Светлик М.В., Абдулкина Н.Г., Зайцев А.А. Влияние световой или темновой депривации на работоспособность и уровень лактата в крови крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;5(102):584-589. [Gostyukhina AA, Zamoshchina TA, Zaitsev KV, Zhukova OB, Svetlik MV, Abdulkina NG, Zaitsev AA. Vliyaniye svetovoy ili temnovoy deprivatsii na rabotosposobnost' i uroven' laktata v krovi krysov. *Rossiyskiy Fiziologicheskij Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2016;5(102):584-589. (In Russ.)].
 19. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. *Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам*. М.: Медицина; 1988. [Meerson FZ, Pshennikova MG. *Adaptatsiya k stressornym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam*. M.: Meditsina; 1988. (In Russ.)].
 20. Billat VL, Sirvent PG, Koralsztein JP, Mercier JA. The concept of maximal lactate steady state: a bridge between biochemistry, physiology and sport science. *Sports Med*. 2003;33(6):407-426.
 21. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Возможности активации митохондриальной активности у спортсменов мексидолом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;2:2-8. [Fudin NA, Khadartsev AA, Nesmeyanov AA. Vozmozhnosti aktivatsii mitokhondrial'noy aktivnosti u sportsmenov meksidolom. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*. 2015;2:2-8. (In Russ.)].