

Механизмы влияния антиоксидантов при физических нагрузках

Лариса Гунина

АННОТАЦИЯ

На основании данных научной литературы обобщены пути участия природных антиоксидантов в формировании метаболических основ физической работоспособности у спортсменов. Показано, что одним из главных системообразующих факторов, тормозящих прирост физической работоспособности, является окислительный стресс, опосредованный нагрузками тренировочного процесса. Освещены механизмы воздействия фармакологических средств с антиоксидантными свойствами на составляющие процесса стимуляции физической работоспособности и установлено, что, наряду с прямым антиоксидантным воздействием, этими составляющими является наличие мембранотропного (мембранопротекторного), детоксикационного, иммуно- и кардиопротекторного действия. Показано, что воздействие вышеприведенных факторов, участвующих в формировании метаболических основ физической работоспособности и связанных с наличием антиоксидантного воздействия на организм, может ассоциироваться с другими разнообразными сложными изменениями гомеостаза организма. Таким образом, использование антиоксидантных фармакологических средств в качестве эргогенных факторов должно быть строго обоснованным с учетом направленности нагрузок, выраженности окисного стресса и основных метаболических и патофизиологических его последствий для организма спортсмена.

Ключевые слова: физические нагрузки, работоспособность, окислительный стресс, антиоксидантные средства, структурно-функциональное состояние клеточных мембран, детоксикационные свойства, кардиотропное действие.

ABSTRACT

Based on the analysis of the data of scientific literature, the mechanisms of involvement of natural antioxidants in the formation of metabolic foundations of physical performance in athletes are summarized. It is shown that one of the key factors that impede increasing physical performance is oxidative stress mediated by the training loads. The mechanisms of the effect of antioxidant pharmacological drugs on the components of the process of stimulation of physical performance are discussed, and it was found that, in addition to the direct antioxidant action these substances produce the membranotropic (membranoprotective), detoxicating, immunoprotective, and cardioprotective action. It was demonstrated that the action of the above-mentioned factors, involved in the formation of metabolic foundations of physical performance and related to the antioxidant effect on the body, may be associated with other various complex changes in homeostasis.

Thus, the use of antioxidant pharmacological drugs as ergogenic aids should be strictly substantiated taking into account the focus of training load, the degree of oxidative stress and its major metabolic and pathophysiological consequences for the body of an athlete.

Keywords: physical loads, performance, oxidative stress, antioxidants, structural and functional state of the cell membranes, detoxifying abilities, cardiotropic effects.

© Лариса Гунина, 2016

III

Постановка проблемы. Повышение общей и специальной физической работоспособности спортсменов под влиянием интенсивных физических нагрузок при условии адекватного протекания процессов восстановления и предупреждение возникновения состояния перетренированности являются важными составляющими не только реализации спортсмена как профессионала, но и поддержания его здоровья и качества жизни [46].

Одна из компонент развития переутомления и снижения физической работоспособности – активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) при одновременном угнетении активности собственной (эндогенной) антиоксидантной системы, что постоянно сопровождает тренировочный процесс квалифицированных спортсменов и вызывает возникновение такого патофизиологического и патофизиологического явления как окисный (окислительный) стресс [21].

В условиях привычных стрессовых ситуаций и незначительной относительной гипоксии при физических нагрузках умеренной интенсивности активация ПОЛ ограничена, что обеспечивается постоянным функционированием достаточно надежной антиоксидантной системы, которая противодействует липопероксидации во всех звеньях. Однако характерные для спорта высших достижений сверхинтенсивные физические нагрузки в сочетании с выраженным эмоциональным стрессом, например, во время соревнований, вызывают значительную активацию ПОЛ, продукты которого даже расценивают как маркеры интенсивности предшествующей физической нагрузки [7].

Разрушение клеточных мембран накопленными в процессе ПОЛ свободными радикалами – один из важных факторов утомления с нарушением ресинтеза АТФ и замедления протекания восстановительных процессов. Кроме того, в последние годы показано, что длительные интенсивные физические нагрузки могут вызвать процесс апоптоза (клеточной смерти) клеток крови человека [51], что непременно негативно отразится на параметрах работоспособности, в частности аэробной. Подавление активности ферментных систем, в том

числе, антиоксидантных и детоксикационных, что происходит при физических нагрузках, на уровне целостного организма удлиняет период восстановления после тренировочных занятий и затрудняет формирование необходимой напряженности адаптационных механизмов у спортсменов [53].

Даже эти немногочисленные факты отражают метаболические основы необходимости применения антиоксидантных средств при физических нагрузках. Поскольку очень часто в схемах медикаментозной поддержки спортивной деятельности одновременно присутствуют 5–7, а иногда и больше лекарственных препаратов и диетических добавок, целесообразными являются попытки выяснения механизма действия таких антиоксидантных средств, которые, *ad minimum*, должны обладать комплексной направленностью действия [4, 52] для снижения фармакологической нагрузки на организм. Поскольку обычно их применение при подготовке спортсменов, за редким исключением, не сопровождается предшествующими исследованиями биохимических механизмов реализации эргогенных свойств таких фармакологических средств, применение антиоксидантов с целью стимуляции физической работоспособности требует выяснения механизма их действия с обязательным учетом влияния на организм спортсмена системообразующих факторов.

С нашей точки зрения, одним из таких главных факторов является соотношение прооксидантов и антиоксидантов. В результате анализа данных современной специальной литературы было установлено, что влияние на процессы ПОЛ является универсальным и одним из важнейших свойств эргогенных фармакологических субстанций. Проведение в модельных системах исследований по изучению действия фармакологических средств показало, что оценка эргогенного эффекта антиоксидантов в значительной степени базируется также на мембранотропном характере их влияния на организм, что неотъемлемо связано с наличием антиоксидантных свойств [5].

Цель исследования – систематизация механизмов влияния фармакологических средств антиоксидантной направленности,

в том числе природного происхождения, на физическую работоспособность спортсменов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПРИРОДНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ И ИХ УЧАСТИЕ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ СТИМУЛЯЦИИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

В результате анализа данных научной литературы и синтеза результатов стало понятно, что первичным механизмом воздействия эргогенных средств на организм спортсменов, по нашему мнению, является присущее им антиоксидантное действие [10, 18], прежде всего, на мембранном уровне. Предупреждение структурно-функциональной перестройки клеточных мембран является фактором, который способствует адекватному протеканию энергогенерирующих процессов, усиливает иммунную защиту организма и улучшает течение реакций, ответственных за снижение содержания лактата, накопленного при мышечной деятельности в динамике тренировочного и соревновательного процесса. Этот последний фактор является очень важным для торможения последующих биохимических и патофизиологических процессов, которые связаны с изменениями pH в организме, в частности, с нормализацией функционального состояния калликреин-кининовой системы и системы регуляции агрегатного состояния крови, что положительно влияет на адаптационные перестройки организма в ходе физических нагрузок [15]. Кроме того, в реализации механизмов эргогенного воздействия антиоксидантов очень важным является регуляторный эффект на уровне мембран эритроцитов, поскольку последний способствует стабилизации формы (shape) и размера красных клеток крови, что сопровождается соответствующим улучшением процессов переноса кислорода [41].

Преимущественно через регуляцию структурно-функционального состояния мембран осуществляется эргогенное влияние таких природных антиоксидантов, как, например, церулоплазмин и омега(ω)-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Известно, что именно вследствие коррекции функционального состояния мембран красных клеток крови осуществляется оптимизация кровотока по сосудам микроциркуляторного русла и увеличение кислородной насыщенности тканей [45], что является очень важным фактором улучшения кислородтранспортной функции крови. Поэтому, обосновывая исследования природных

антиоксидантов как эргогенных средств, мы отталкивались от механизма регуляции кровообращения в скелетных мышцах и насыщенности их кислородом через положительные изменения в структуре и функциональном состоянии эритроцитов [20]. Данные о моделирующем воздействии на мембрану, поврежденную в результате действия окисного стресса при физических нагрузках, полученные в ходе квантово-химических, модельных и экспериментальных исследований, подтверждены в последующем *in vivo* результатами дальнейших исследований у спортсменов [3]. Установлено, что улучшение структурно-функционального состояния клеточных, в частности, эритроцитарных, мембран сопровождается ростом показателей общей и специальной работоспособности спортсменов [47]. Это совпадает с результатами исследований М. Clifford о наличии зависимостей между фармакологической эффективностью антиоксидантных средств и их способностью стимулировать физическую работоспособность и выносливость спортсменов [17].

Одним из самых мощных природных антиоксидантов является церулоплазмин – медьсодержащая оксидаза α_2 -глобулиновой фракции плазмы крови человека. Если антиоксидантное действие церулоплазмينا известно и достаточно широко описано в научной литературе [14, 36], то о его свойствах, связанных с нормализацией у спортсменов структурно-функционального состояния мембран, в том числе, эритроцитарных, известно гораздо меньше. Нужно заметить, что хотя сам высокоэффективный природный антиоксидант церулоплазмин не является запрещенной субстанцией, его применение (внутривенное введение) в настоящее время относится к запрещенным в спорте методам (Класс М 2, п. 2 Запрещенного списка WADA), и требует получения терапевтического разрешения на использование.

Традиционно в проблеме исследования метаболических аспектов адаптационных перестроек при физических нагрузках внимание уделяется перестройкам структуры скелетных мышц и ускорению процессов образования энергии в митохондриях [28]. Если же речь в научных работах при физических нагрузках идет о церулоплазмине, то почти исключительно о его антианемических свойствах, связанных с переносом железа [31]. Но существуют единичные исследо-

вания, в которых подчеркивается очень важная роль структурно-функциональных перестроек эритроцитарных мембран при состояниях, связанных с развитием тканевой гипоксии. В частности, показано, что в этом случае имеет место более высокая микровязкость плазматической мембраны эритроцитов, в которой регистрируется близкое расположение полярных групп липида; сниженное, по сравнению с референтными значениями, содержание оксигемоглобина, увеличение количества комплексов гемоглобина с окисью азота и изменение химических связей последнего с гемоглобином [11]. Потому, с нашей точки зрения, и в соответствии с признанием важной роли кислородтранспортной функции крови в процессах роста физической работоспособности, особенно аэробного характера, применение антиоксидантов с сопутствующими мембранопротекторными свойствами, к которым относится и церулоплазмин, является полностью обоснованным в процессе подготовки спортсменов (следует отметить, что это касается только антиоксидантов неферментативного характера, таких как восстановленный глутатион – в виде препарата TAD-600 и аналогичной диетической добавки Биотад).

Аналогичным механизмом влияния на физическую работоспособность обладает отечественный антиоксидантный препарат Эпадол, содержащий омега(ω)-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), прежде всего, эйкозапентаеновую и докозагексаеновую [9]. Препаратам на основе ω -3 ПНЖК, которые являются незаменимыми для человека, в последнее время уделяют все больше внимания. Фармакологические исследования ПНЖК интенсивно проводятся во всем мире [19], однако молекулярные механизмы развития их терапевтических эффектов окончательно не установлены, а в спорте такие исследования, к сожалению, малочисленны. Результаты проведенного квантово-фармакологического прогнозирования по методу QSAR-анализа со значительной долей вероятности позволили предположить, что количество и взаимное расположение ненасыщенных связей в молекулах ПНЖК, в качестве основных компонентов, входящих в состав украинского препарата Эпадол, – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой – определяют антиоксидантные и, соответственно, опосредованные эргогенные свойства данных соединений, что очень полезно при применении в практике

подготовки спортсменов [27]. Включение в программы фармакологического обеспечения лекарственных средств на основе ПНЖК, как свидетельствуют данные современных исследований, проведенных A. Ramel и соавторами, снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной коронарной смерти у спортсменов. Результаты данной работы доказывают, что включение в рацион спортсменов рыбьего жира способствует улучшению состояния эритроцитарных мембран за счет роста содержания в них ненасыщенных жирных кислот, что улучшает структурно-функциональное состояние мембран, улучшает механизмы энергообеспечения мышечной деятельности [42].

На сегодня одним из направлений поддержания гомеостаза организма является использование пробиотических субстанций на основе различных штаммов микроорганизмов, однако в области спортивной фармакологии этот аспект недостаточно разработан, поскольку не раскрыты основные механизмы воздействия на те метаболические звенья, которые отвечают за эргогенное действие медикаментозного препарата при физических нагрузках. Известно лишь, что пробиотики не только препятствуют возникновению дисбактериоза, но и обладают способностью продуцировать биологически активные вещества – витамины, аминокислоты, антитоксины и др., а также контролировать уровень pH среды, в которой они находятся. Считается, что одними из наиболее эффективных для поддержания микробиоценоза организма являются пробиотические средства на основе штамма *Enterococcus faecium* L-3 [2]. Было показано, что, под действием на организм спортсменов этих пробиотиков, параллельно с улучшением функционального состояния эритроцитарной мембраны снижается содержание токсичных веществ в сыворотке крови, т.е. уменьшается выраженность синдрома эндогенной интоксикации, характерного для интенсивных физических нагрузок [38]. Снижение проявлений эндогенной токсичности организма, в свою очередь, приводит к улучшению функции миокарда и повышению переносимости нагрузок, а также стимуляции иммунитета и повышению сопротивляемости к вирусным и бактериальным инфекциям, что является одной из метаболических основ эргогенного действия фармакологических пробиотических средств у спортсменов [46].

На электрокардиограммах спортсменов при применении пробиотика «Ламинолакт Спортивный» существенно реже отмечают различные изменения, указывающие на

развитие тканевой гипоксии и/или нарушение метаболических процессов, а также на 7,9 % снижается возникновение синдрома ранней реполяризации желудочков, что в комплексе указывает на улучшение сократительной способности миокарда и, следовательно, функционального состояния одной из основных лимитирующих физическую работоспособность систем организма спортсменов – сердечно-сосудистой [2, 32].

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ВЛИЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ СРЕДСТВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

Созданная нами в результате анализа биохимических механизмов действия антиоксидантов схема реализации их эргогенного действия включает как прямое, так и опосредованное влияние этих субстанций на физическую работоспособность спортсменов (рис. 1). На наш взгляд, первичным звеном реализации эргогенного действия таких средств является торможение активности процессов ПОЛ с одновременным увеличением степени антиоксидантной защиты, прежде всего на уровне клеточных мембран. Это, в свою очередь, приводит к улучшению структурно-функциональных свойств цитоплазматических мембран. Например, для эритроцитов, которые являются адекватной моделью общего пула клеточных мембран организма, это означает нормализацию формы и объема клеток [30] с последующим снижением их агрегационных свойств [12]. Было установлено, что улучшение структурно-функционального состояния мембран красных клеток крови, которое сопровождается ростом содержания АТФ в них [22], является одним из важнейших факторов продуктивной функциональной деятельности эритроцитов [48]. Эти два фактора являются непосредственными составляющими улучшения микроциркуляционных процессов, за счет которых, в основном, и обеспечивается доставка кислорода к скелетным мышцам [25, 50]. С одной стороны, было показано, что, поскольку АТФ является мощным вазодилататорным средством, эта молекула может быть ключевым косвенным регулятором микрососудистой реакции в различных тканях при изменениях насыщенности их кислородом, то есть исследователи полностью обоснованно связывают перенос кислорода в сосудах микроцирку-

ляторного русла с изменениями содержания АТФ в эритроцитах [20, 45]. С другой стороны, рост содержания АТФ в клетках как фактор улучшения их функционального состояния и производительности работы, в частности ионной проницаемости и сократительной способности, характерен при физических нагрузках и для клеток скелетных мышц и кардиомиоцитов, что подтверждается данными современных исследований, проведенных с использованием новейших технологий [53]. То есть улучшение структурно-функционального состояния клеточных мембран, как эритроцитарных, так и клеток поперечно-полосатой скелетной мускулатуры и миокарда, а, возможно, и клеток гладкой мускулатуры, обеспечивающих регуляцию тонуса кровеносных сосудов, является опосредованным через ускорение транспорта кислорода и приводит к росту физической работоспособности спортсменов во время тренировочных и соревновательных нагрузок.

Данные последних лет убедительно свидетельствуют, что интенсивные физические нагрузки, в частности, у высококвалифицированных представителей циклических видов спорта с аэробным механизмом энергообеспечения, с высокой частотой встречаемости приводят к возникновению нарушений экспрессии большинства генетических маркеров митохондриального биогенеза, что сопровождается в дальнейшем изменениями в процессах энергообеспечения. Опосредуются эти процессы путем сдвига активности матричной РНК (mRNA) [40]. Также показано, что при интенсивных физических нагрузках, особенно присущих этапу непосредственной подготовки к соревнованиям, уровень транскрипции генов, определяющих активность аутофагоцитоза, возрастает на 49–57 %; одновременно активность mRNA одного из лизосомальных энзимов – катепсина L – достоверно увеличивается на 23 % [29], что указывает на ускорение процессов ограниченного протеолиза с помощью лизосомальных протеиназ, поступающих в повышенном количестве в кровеносное русло. Это свидетельствует в пользу данных относительно роста под влиянием физических нагрузок содержания продуктов незавершенного протеолиза – молекул средней молекулярной массы, которые являются маркерами эндогенной интоксикации [2]. Нельзя не остановиться и на факте нормализации под влиянием антиоксидантов индуцируемой при интенсивных физических

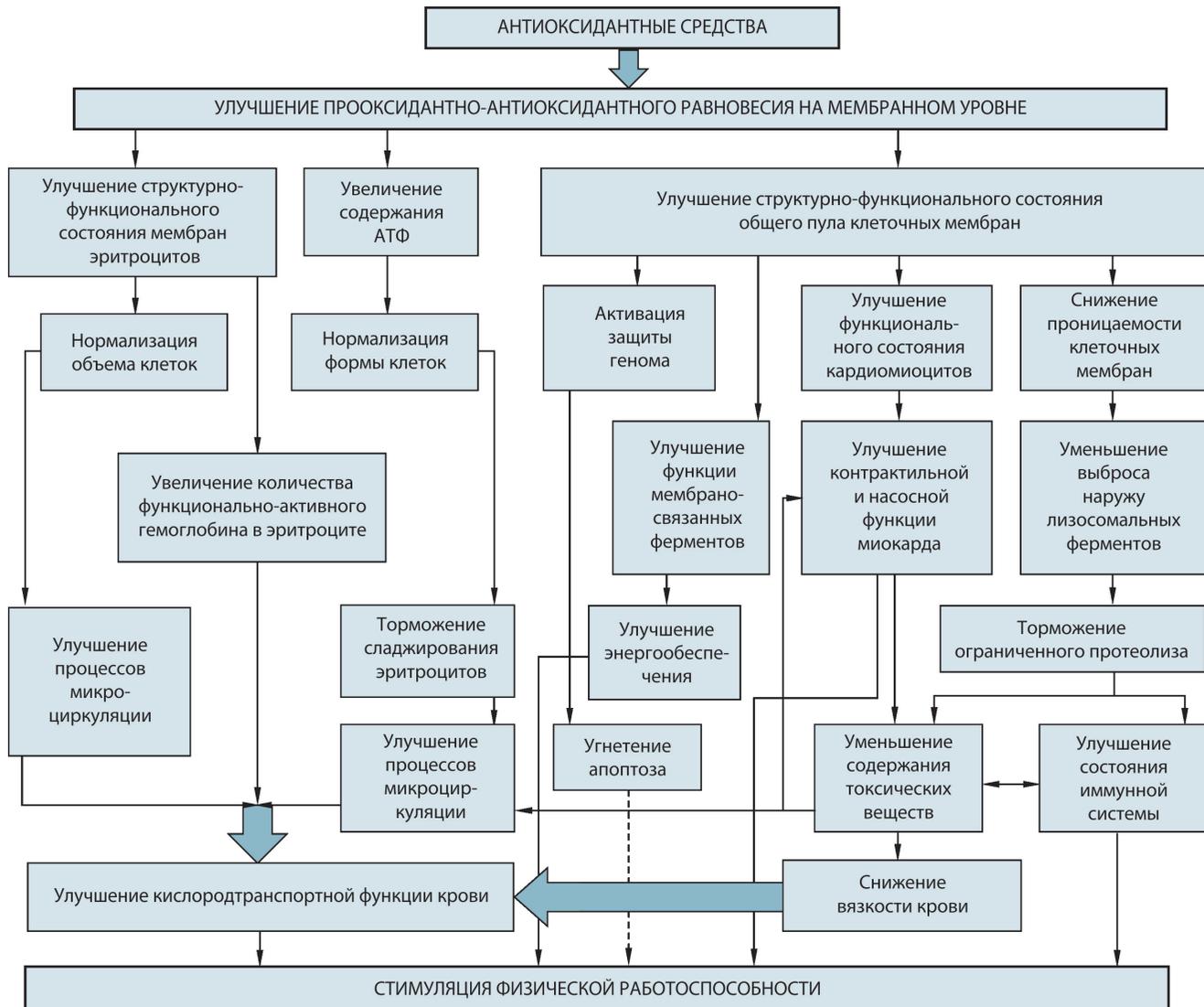


РИСУНОК 1 – Схема опосредованных механизмов влияния антиоксидантных фармакологических средств на физическую работоспособность

нагрузках проницаемости цитоплазматических мембран, поскольку это также является фактором, помогающим предотвратить выброс наружу избытка накопленных при метаболических перестройках лизосомальных ферментов [35]. Выброс лизосомальных протеиназ в экстрацеллюлярный матрикс и, в конечном итоге – в кровь, сопровождается гиперактивацией многих гуморальных регуляторных факторов, в частности, калликреин-кининовой системы, различных – про- и антикоагулянтных – звеньев системы регуляции агрегатного состояния крови, ренин-ангиотензиновой системы и др. [24], что приводит к неконтролируемым нарушениям гомеостаза и возникновению утомления спортсменов с последующим снижением физической работоспособности [26].

Еще одной важной стороной негативно-го влияния изменений структурно-функционального состояния клеточных мембран организма является нарушение сократительной способности миокарда. Было показано, что мембрана миокардиоцитов, как и мембрана эритроцитов, является очень чувствительной к проявлениям окисного стресса и сопутствующей тканевой гипоксии [54], и это негативно отражается на функциональном состоянии миокарда со снижением таких важнейших гемодинамических показателей как фракция выброса, ударный и минутный объем крови, и, напротив, ростом конечного диастолического объема [16], что еще более ухудшает параметры гемодинамики. При этом выраженность кардиальной дисфункции коррелирует с выраженностью про-

явлений окисного стресса (накоплением в миокарде продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой – малонового диальдегида, а в крови – метилгуанидина и малонового диальдегида и ростом содержания общепотребительного маркера дисфункции миокарда – МВ-фракции креатинфосфокиназы [30]. Очень важно, что такого рода проявления кардиальной дисфункции, как свидетельствуют данные цитируемых выше экспериментальных исследований, а также данные клинических наблюдений [43], можно предупредить путем применения аскорбиновой кислоты, α-токоферола, куркумина, полифенолов (в первую очередь, ресвератрола), кверцетина, рутина и др., относящимся к различным природным антиоксидантам. Таким образом, многочисленные данные

современной литературы согласуются в том, что, поскольку окислительный стресс является одним из наиболее распространенных и универсальных механизмов возникновения утомления у спортсменов, то, предупреждая его метаболические последствия путем применения фармакологических антиоксидантных средств, можно опосредованно управлять эргогенными свойствами самого организма.

Нельзя не остановиться на таком аспекте негативных последствий активации окисного стресса, как выброс катехоламинов с последующим спазмом коронарных артерий. При возникновении окисного стресса нарушается естественный баланс между про- и антиоксидантными системами организма, что является причиной деструктивного действия активных форм кислорода, которые, вполне вероятно, самостоятельно могут быть индукторами спазма венечных артерий [6, 7]. В результате замыкается своеобразный порочный круг: повышение концентрации катехоламинов приводит к свойственному активации процессов ПОЛ резкому усилению продукции активных форм кислорода, а последние, в свою очередь, могут индуцировать коронарораспизм, истощение антиоксидантных резервов, что вызывает у спортсменов проявления перенапряжения сердечной мышцы, в конечном итоге опять же приводя к усилению свободнорадикальных процессов в миокарде. Таким образом, активация эндогенных механизмов генерации активных форм кислорода сопровождается напряжением антиоксидантной защиты и развитием окисного стресса – важного звена патогенеза повреждения миокарда при физических нагрузках, что подтверждено результатами экспериментальных исследований и наблюдений за спортсменами [34] и является одним из важнейших факторов снижения физической работоспособности [36]. Этот факт, основанный на механизме активации биологически активных аминов (катехоламинов) при иницировании нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме, дополнительно обосновывает необходимость применения антиоксидантных средств для предотвращения изменений сократительной способности сердечной мышцы спортсменов.

И, в конечном итоге, поскольку известно, что активные формы кислорода, которые накапливаются при окисном стрессе различного генеза, могут выступать как апоптоген-

ные стимулы [33], опосредованное действие которых приводит к нарушению структуры различных клеток организма (миоцитов, кардиомиоцитов, макрофагов, тимоцитов, эритроцитов и др.), целесообразность применения антиоксидантов не вызывает сомнения и для модификации такого важного для существования живого организма процесса, как программируемая клеточная смерть (апоптоз) [37]. Показано, что увеличение концентрации во время тренировочных нагрузок реакционно-способных форм кислорода, например, в красных волокнах скелетных мышц, приводит к снижению антиапоптотической способности клеток [32, 33]. Применение ингибиторов каспазы или блокаторов реакционно-активных форм кислорода, которые накапливаются при окисном стрессе, приводит к предупреждению возникновения апоптоза [49]. Неконтролируемый апоптоз в отношении миокарда означает нарушение сократительной способности этой ткани, а, следовательно, снижение физической работоспособности.

Также известно участие процесса гибели нормальных кардиомиоцитов в развитии патологической гипертрофии миокарда во время физических нагрузок [67], что является одной из важнейших причин не только снижения физической работоспособности, но и фактором внезапной коронарной смерти спортсменов [1, 6]. Показано, что маркерами апоптоза в скелетных мышцах и миокарде по физическим нагрузкам (в эксперименте) могут выступать фрагментированные моно- и олигонуклеосомы, расщепленные фрагменты PARP, расщепленные каспазы-3, расщепленные / активные каспазы-9, белок теплового шока (HSP 70) и др. [44, 52]. При этом интенсивность апоптотических изменений зависит от интенсивности физических нагрузок, т. е. выраженности окисного стресса. Это доказывает, что применение в случае необходимости (снижение активности собственных антиоксидантных систем организма) фармакологических антиоксидантных средств открывает путь к торможению процесса программируемой клеточной смерти и росту физической работоспособности в ходе годового макроцикла.

Кроме того, нельзя оставить в стороне такие факты, что в процессе адаптации специфические физические нагрузки значительной продолжительности и связанный с ними окисный стресс могут вызвать торможение экспрессии определенных генов, в частно-

сти, mRNA интерлейкина 6 (IL-6), рецептора IL-6, инсулиноподобного фактора роста, фосфофруктокиназы и транспорта глюкозы, конечным результатом активации которых становится улучшение механизмов энергообеспечения и резистентности организма к негативным внешним факторам [23]. Вполне резонно допустить, что применение антиоксидантных средств и нормализация нарушенного под влиянием физических нагрузок про-антиоксидантного баланса в организме, положительно повлияет на тонкие механизмы реализации проявлений возникающих сдвигов окисного гомеостаза.

Таким образом, окисный стресс, сопровождающий интенсивные физические нагрузки у спортсменов, приводит к перестройке структурно-функционального состояния клеточных и субклеточных мембран, является фактором ускорения выброса за пределы клеток лизосомальных энзимов с протеиназной активностью и накопления в циркуляции токсических продуктов обмена веществ, с одной стороны, и нарушения генетических процессов, которые способны регулировать эти гомеостатические перестройки, с другой. Это обосновывает не только целесообразность применения антиоксидантов при существовании окисного стресса у спортсменов, но и позволяет более детально осветить разносторонние, до сих пор мало изученные, механизмы реализации положительного влияния этих фармакологических субстанций на физическую работоспособность. Установленные факты могут служить основой для раскрытия более тонких аспектов метаболического воздействия на организм спортсменов антиоксидантов и их эргогенной активности в динамике тренировочного и соревновательного процесса.

На основе проведенного анализа данных современной литературы можно резюмировать, что антиоксидантные препараты вызывают многогранное положительное влияние на организм спортсменов, которое опосредуется в первую очередь, нормализацией структурно-функционального состояния клеточных мембран, что для эритроцитов означает улучшения функции переноса кислорода, а для других клеток – улучшение работы мембраносвязанных ферментов, снижение экскреции лизосомальных протеиназ в экстрацеллюлярный матрикс, уменьшение проявлений эндогенной токсичности, улучшение сократительной способности миокарда и, в конечном итоге, торможение

процесса апоптотических гибели клеток. Этот метаболический комплекс является, по нашему мнению, достаточным для улучшения процессов энергообразования и потому управление выраженностью таких метаболических, опосредованных окисным стрессом перестроек, открывает пути для стимуляции физической работоспособности спортсменов в динамике тренировочного процесса.

Выводы

Снижение физической работоспособности спортсменов ассоциируется с возникновением окисного стресса, который проявляется активацией процессов перекисного окисления липидов с одновременным угнетением активности собственной антиоксидантной системы организма. Проявления этого процесса на уровне клеточных мембран адекватно отражают общий уровень окисного стресса в организме.

Обязательным условием отнесения антиоксидантных фармакологических средств к эргогенным является наличие у них мембранопротекторного эффекта.

Нарушение вследствие окисного стресса структурно-функционального состояния мембран эритроцитов приводит к нарушению их формы и объема, что косвенно отражается на процессе транспорта кислорода в мышечной ткани спортсменов и таким образом снижает физическую работоспособность.

Увеличение проницаемости клеточных и субклеточных мембран сопровождается выбросом лизосомальных протеиназ за пределы клеток и активизирует процесс ограниченного протеолиза, что приводит к накоплению токсичных продуктов незавершенного метаболизма, и это негативно отражается на стимуляции работоспособности.

Накопление прооксидантных факторов может приводить к неконтролируемому апоптозу клеток, что при физических нагрузках становится дополнительным фактором снижения работоспособности.

Наличие установленного у пробиотиков антиоксидантного действия создает дополнительные метаболические предпосылки для роста физической работоспособности спортсменов при использовании этих незаменимых фармакологических средств.

Применение различных по структуре природных антиоксидантов метаболитотропного характера, относящихся к различным фармакологическим классам, сопровождается стимуляцией физической работоспособности, в первую очередь, вследствие улучшения состояния клеточных и субклеточных мембран, что и является одной из основополагающих позиций рациональности их применения у спортсменов.

Литература

1. Гаврилова Е. А. Внезапная сердечная смерть и гипертрофия миокарда у спортсменов / Е. А. Гаврилова, Э. В. Земцовский // *Вестн. аритмологии*. – 2010. – № 62. – С. 59–61.
2. Гунина Л. М. Оценка эффективности пробиотического функционального продукта «Ламинолакт Спортивный» при интенсивных физических нагрузках / Л. М. Гунина // *Пробл. екол. та мед. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць*. – 2012. – Вып. 6 (114). – С. 334–342.
3. Гунина Л. М. Біохімічні та структурно-функціональні особливості мембран еритроцитів і анемія у спортсменів / Л. М. Гунина, С. А. Олійник, С. В. Іванов // *Фізіол. журн.* – 2007. – Т. 53, № 3 – С. 43–50.
4. Гунина Л. М. Вплив метаболічного поліпротектора Кардонат на показники спеціальної тренуваності та гомеостазу у важкоатлетів високої кваліфікації / Л. М. Гунина, С. В. Олішевський, П. В. Петрик // *Ліки України*. – 2010. – № 4 (140). – С. 83–88.
5. Гунина Л. М. Квантово-хімічний аналіз властивостей та оцінка доцільності застосування Омега-3 поліненасичених жирних кислот за фізичних навантажень / Л. М. Гунина, І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна, Н. О. Горчакова // *Фізіол. журн.* – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 68–77.
6. Козирев А. В. Антиоксиданти як засіб підвищення фізичної працездатності у спортсменів-веслувальників під час відновлювального періоду / А. В. Козирев, О. І. Цебржинський // *Спорт. наука України*. – 2010. – № 3. – С. 3–10.
7. Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и соавт.]. – М.: «Слово», 2006. – 556 с.
8. Стаценко Е. А. Характеристики перекисного окисления липидов и маркеров эндогенной интоксикации в мониторинге физических нагрузок при тренировках гребцов / Е. А. Стаценко // *Вопр. курортологии, физиотерапии, лечеб. физкультуры*. – 2011. – № 3. – Р. 41–45.
9. Фещенко Ю. И. Омега-3 ПНЖК. Новый лекарственный препарат Теком / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк. – К., 1996. – 124 с.
10. Чекман И. С. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопroteкции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, Е. А. Нагорная. – К., 2009. – 155 с.
11. Шереметьев Ю. А. Изучение взаимосвязи между изменением формы и агрегацией эритроцитов человека / Ю. А. Шереметьев, А. Н. Поповичева, М. Н. Егорихина, Г. Я. Левин // *Биофизика*. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 264–268.
12. Antonova N. Experimental evaluation of mechanical and electrical properties of RBC suspensions in Dextran and PEG under flow II. Role of RBC deformability and morphology /

References

1. Gavrilo E. A. Sudden cardiac death and myocardial hypertrophy in athletes / E. A. Gavrilo E. A. Zemtsovskii // *J. of arrhythmology*. – 2010. – N 62. – P. 59–61.
2. Gunina L. M. Evaluation of the efficacy of probiotic functional product «Laminolakt Sporting» under conditions of intense physical exercise / L. M. Gunina // *Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi imunologii*. – 2012. – N 6 (114). – P. 334–342.
3. Gunina L. M. Biochemical and structural and functional features of red cell membrane and anemia in athletes / L. M. Gunina, S. A. Oliynyk, S. V. Ivanov // *Fiziolohichnyi zhurnal*. – 2007. – Vol. 53, N3. – P. 43–50.
4. Gunina L. M. Influence of metabolic multiprotector Kardonat on the indicators of special performance and homeostasis in elite weightlifters / L. M. Gunina, S. V. Olishkevskiy, P.V. Petryk // *Medicine of Ukraine*. – 2010. – N4 (140). – P. 83–88.
5. Gunina L. M. Quantum chemical analysis of properties and evaluation of appropriateness of the administration of Omega-3 unsaturated fatty acids under physical loads / L. M. Gunina, I. S. Chekman, T. Yu. Nebesna, N. O. Gorchakova // *Fiziolohichnyi zhurnal*. – 2013. – Vol. 59, N1. – P. 68–77.
6. Koziriev A. V. Antioxidants as a tool for enhancing physical performance in rowers during recovery period / A. V. Koziriev, O. I. Cebrzhynskiy // *Sports Science of Ukraine*. – 2010. – N 3. – P. 3–10.
7. Menshchikova E. B. Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants / E. B. Menshchikova, B. Z. Lankin, N. K. Zenkov [et al.]. – Moscow: Slovo, 2006. — 556 p.
8. Statsenko E. A. Characteristics of the peroxidation of lipids and markers of endogenous intoxication in monitoring physical exertion during training of rowers / E. A. Statsenko // *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. – 2011. – № 3. – P. 41–45.
9. Feshchenko Yu. I. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. New drug Tecom / Y. I. Feshchenko, V. K. Gavrisiuk. – Kiev, 1996. – 124 p.
10. Chekman I. S. Metabolic and metabolic tropic drugs in the system of cardio- and organoprotection / I. S. Chekman, N. A. Gorchakova, S. B. Frantsuzova, E. A. Nagornaya. – Kiev, 2009. – 155 p.
11. Sheremetiev Yu. A. Study of the relationship between the change of shape and aggregation of human red cells // Yu. A. Sheremetiev, A. N. Popovicheva, M. N. Egorikhina, G. Ya. Levin // *Biophysics*. – 2013. – Vol. 58, N2. – P. 264–268.
12. Antonova N. Experimental evaluation of mechanical and electrical properties of RBC suspensions in Dextran and PEG under flow II. Role of RBC deformability and morphology /

- N. Antonova, P. Riha, I. Ivanov, Y. Gluhcheva // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2011. – Vol. 49, N 1–4. – P. 441–450.
13. Balla E. Characterization and cloning of the genes encoding enterocin 1071A and enterocin 1071B, two antimicrobial peptides produced by *Enterococcus faecalis* BFE1071 / E. Balla, L. M. Dicks, du M. Toit // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2000. – Vol. 66. – P. 1298–1304.
 14. Bento I. Ceruloplasmin revisited: structural and functional roles of various metal cation-binding sites / I. Bento, C. Peixoto, V. N. Zaitsev, P. F. Lindley // *Acta Cryst.* – 2007. – Vol. 63. – P. 240–248.
 15. Bryant J. W. Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters / J. W. Bryant, Z. Shariat-Madar // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2009. – Vol. 7, N 3. – P. 234–250.
 16. Chen T. H. Curcumin treatment protects against renal ischemia and reperfusion injury-induced cardiac dysfunction and myocardial injury / T. H. Chen, Y. C. Yang, J. C. Wang, J. J. Wang // *Transplant. Proc.* – 2013. – Vol. 45, N 10. – P. 3546–3549.
 17. Clifford M. Ellagitannins – nature, occurrence and dietary burden / M. Clifford, A. Scalbert // *J. Sci. Food. Agric.* – 2000. – Vol. 80, N 7. – P. 1118–1125.
 18. Deminice R. Oxidative stress biomarker responses to an acute session of hypertrophy-resistance traditional interval training and circuit training / R. Deminice, T. Sicchieri, M. S. Mialich [et al.] // *J. Strength Cond. Res.* – 2011. – Vol. 25, N 3. – P. 798–804.
 19. Din Jehangir N. Effect of ω -3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in patients with a previous myocardial infarction: a randomised controlled trial / N. Din Jehangir, Jaydeep Sarma, Scott A. Harding [et al.] // *BMJ Open.* – 2013. – Vol. 3, N 9. – e003054.
 20. Dufour S. P. Erythrocyte-dependent regulation of human skeletal muscle blood flow: role of varied oxyhemoglobin and exercise on nitrite, S-nitrosohemoglobin, and ATP / S. P. Dufour, R. P. Patel, A. Brandon [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, N 6. – P. 1936–1946.
 21. Fisher-Wellman K. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history / K. Fisher-Wellman, R. J. Bloomer // *Dyn. Med.* – 2009. – Vol. 8. – P. 1–12.
 22. Forsyth A. M. The effects of membrane cholesterol and simvastatin on red blood cell deformability and ATP release / A. M. Forsyth, S. Braunmüller, J. Wan, T. Franke, H. A. Stone // *Microvasc. Res.* – 2012. – Vol. 83, N 3. – P. 347–351.
 23. Friedmann-Bette B. Similar changes of gene expression in human skeletal muscle after resistance exercise and multiple fine needle biopsies / B. Friedmann-Bette, F. R. Schwartz, H. Eckhardt // *J. Appl. Physiol.* – 2012. – Vol. 112, N 2. – P. 289–295.
 24. Gerondopoulos A. BLOC-3 mutated in Hermansky-Pudlak syndrome is a Rab32/38 guanine nucleotide exchange factor / A. Gerondopoulos, L. Langemeyer, J. R. Liang, A. Linford, F. A. Barr // *Curr. Biol.* – 2012. – Vol. 22, N 2. – P. 2135–2139.
 25. Ghonaim N. W. Modeling steady state SO_2 -dependent changes in capillary ATP concentration using novel O_2 micro-delivery methods / N. W. Ghonaim, G. M. Fraser, C. G. Ellis, J. Yang, D. Goldman // *Front. Physiol.* – 2013. – Vol. 4, N 260. – P. 321–329.
 26. Grabs V. The effects of oral hydrolytic enzymes and flavonoids on inflammatory markers and coagulation after marathon running: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / V. Grabs, D. C. Nieman, B. Haller, M. Halle, J. Scherr // *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* – 2014. – Vol. 22, N 6(1). – P. 8–11.
 27. Gunina Larysa M. Efficiency of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids at Physical Exercise / L. M. Gunina, S. Ivan Chekman, Tetyana Yu. Nebesna, Nadia O. Gorchakova // *Int. J. Physiol. Pathophysiol.* – 2013. – Vol. 4, iss. 4. – P. 273–283.
 28. Hawley J. A. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training / J. A. Hawley // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2002. – Vol. 29, N 3. – P. 218–222.
 29. Jamart C. Autophagy-related and autophagy-regulatory genes are induced in human muscle after ultraendurance exercise / C. Jamart, N. Benoit, J. M. Raymackers // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2012. – Vol. 112, N 8. – P. 3173–3177.
 30. Karanth J. Oxidative stress and antioxidant status in rat blood, liver and muscle: effect of dietary lipid, carnitine and exercise / J. Karanth, K. Jeevaratnam // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2005. – Vol. 75, N 5. – P. 333–339.
 31. Kenyon C. L. Influence of endurance exercise on serum concentrations of iron and acute phase proteins in racing sled dogs / C. L. Kenyon, R. J. Basaraba, A. A. Bohn // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 2011. – Vol. 239, N 9. – P. 1201–1210.
 32. Liu W. Y. Exhaustive training increases uncoupling protein 2 expression and decreases Bcl-2/Bax ratio in rat skeletal muscle / W. Y. Liu, W. He // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2013. – P. 780719.
 33. Magenta A. miR-200c is upregulated by oxidative stress and induces endothelial cell apoptosis and senescence via ZEB1 inhibition / A. Magenta, C. Cencioni, P. Fasanaro // *Cell Death. Differ.* – 2011. – Vol. 18, N 10. – P. 1628–1639.
 - N. Antonova, P. Riha, I. Ivanov, Y. Gluhcheva // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2011. – Vol. 49, N 1–4. – P. 441–450.
 13. Balla E. Characterization and cloning of the genes encoding enterocin 1071A and enterocin 1071B, two antimicrobial peptides produced by *Enterococcus faecalis* BFE1071 / E. Balla, L. M. Dicks, du M. Toit // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2000. – Vol. 66. – P. 1298–1304.
 14. Bento I. Ceruloplasmin revisited: structural and functional roles of various metal cation-binding sites / I. Bento, C. Peixoto, V. N. Zaitsev, P. F. Lindley // *Acta Cryst.* – 2007. – Vol. 63. – P. 240–248.
 15. Bryant J. W. Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters / J. W. Bryant, Z. Shariat-Madar // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2009. – Vol. 7, N 3. – P. 234–250.
 16. Chen T. H. Curcumin treatment protects against renal ischemia and reperfusion injury-induced cardiac dysfunction and myocardial injury / T. H. Chen, Y. C. Yang, J. C. Wang, J. J. Wang // *Transplant. Proc.* – 2013. – Vol. 45, N 10. – P. 3546–3549.
 17. Clifford M. Ellagitannins – nature, occurrence and dietary burden / M. Clifford, A. Scalbert // *J. Sci. Food. Agric.* – 2000. – Vol. 80, N 7. – P. 1118–1125.
 18. Deminice R. Oxidative stress biomarker responses to an acute session of hypertrophy-resistance traditional interval training and circuit training / R. Deminice, T. Sicchieri, M. S. Mialich [et al.] // *J. Strength Cond. Res.* – 2011. – Vol. 25, N 3. – P. 798–804.
 19. Din Jehangir N. Effect of ω -3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in patients with a previous myocardial infarction: a randomised controlled trial / N. Din Jehangir, Jaydeep Sarma, Scott A. Harding [et al.] // *BMJ Open.* – 2013. – Vol. 3, N 9. – e003054.
 20. Dufour S. P. Erythrocyte-dependent regulation of human skeletal muscle blood flow: role of varied oxyhemoglobin and exercise on nitrite, S-nitrosohemoglobin, and ATP / S. P. Dufour, R. P. Patel, A. Brandon [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, N 6. – P. 1936–1946.
 21. Fisher-Wellman K. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history / K. Fisher-Wellman, R. J. Bloomer // *Dyn. Med.* – 2009. – Vol. 8. – P. 1–12.
 22. Forsyth A. M. The effects of membrane cholesterol and simvastatin on red blood cell deformability and ATP release / A. M. Forsyth, S. Braunmüller, J. Wan, T. Franke, H. A. Stone // *Microvasc. Res.* – 2012. – Vol. 83, N 3. – P. 347–351.
 23. Friedmann-Bette B. Similar changes of gene expression in human skeletal muscle after resistance exercise and multiple fine needle biopsies / B. Friedmann-Bette, F. R. Schwartz, H. Eckhardt // *J. Appl. Physiol.* – 2012. – Vol. 112, N 2. – P. 289–295.
 24. Gerondopoulos A. BLOC-3 mutated in Hermansky-Pudlak syndrome is a Rab32/38 guanine nucleotide exchange factor / A. Gerondopoulos, L. Langemeyer, J. R. Liang, A. Linford, F. A. Barr // *Curr. Biol.* – 2012. – Vol. 22, N 2. – P. 2135–2139.
 25. Ghonaim N. W. Modeling steady state SO_2 -dependent changes in capillary ATP concentration using novel O_2 micro-delivery methods / N. W. Ghonaim, G. M. Fraser, C. G. Ellis, J. Yang, D. Goldman // *Front. Physiol.* – 2013. – Vol. 4, N 260. – P. 321–329.
 26. Grabs V. The effects of oral hydrolytic enzymes and flavonoids on inflammatory markers and coagulation after marathon running: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / V. Grabs, D. C. Nieman, B. Haller, M. Halle, J. Scherr // *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* – 2014. – Vol. 22, N 6(1). – P. 8–11.
 27. Gunina Larysa M. Efficiency of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids at Physical Exercise / L. M. Gunina, S. Ivan Chekman, Tetyana Yu. Nebesna, Nadia O. Gorchakova // *Int. J. Physiol. Pathophysiol.* – 2013. – Vol. 4, iss. 4. – P. 273–283.
 28. Hawley J. A. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training / J. A. Hawley // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2002. – Vol. 29, N 3. – P. 218–222.
 29. Jamart C. Autophagy-related and autophagy-regulatory genes are induced in human muscle after ultraendurance exercise / C. Jamart, N. Benoit, J. M. Raymackers // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2012. – Vol. 112, N 8. – P. 3173–3177.
 30. Karanth J. Oxidative stress and antioxidant status in rat blood, liver and muscle: effect of dietary lipid, carnitine and exercise / J. Karanth, K. Jeevaratnam // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2005. – Vol. 75, N 5. – P. 333–339.
 31. Kenyon C. L. Influence of endurance exercise on serum concentrations of iron and acute phase proteins in racing sled dogs / C. L. Kenyon, R. J. Basaraba, A. A. Bohn // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 2011. – Vol. 239, N 9. – P. 1201–1210.
 32. Liu W. Y. Exhaustive training increases uncoupling protein 2 expression and decreases Bcl-2/Bax ratio in rat skeletal muscle / W. Y. Liu, W. He // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2013. – P. 780719.
 33. Magenta A. miR-200c is upregulated by oxidative stress and induces endothelial cell apoptosis and senescence via ZEB1 inhibition / A. Magenta, C. Cencioni, P. Fasanaro // *Cell Death. Differ.* – 2011. – Vol. 18, N 10. – P. 1628–1639.

34. Marin D. P. Oxidative stress and antioxidant status response of handball athletes: implications for sport training monitoring / D. P. Marin, A. P. Bolin, T. R. Campoio [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2013. – Vol. 17, N 2. – P. 462–470.
35. Mila-Kierzenkowska C. Effects of thermal stress on the activity of selected lysosomal enzymes in blood of experienced and novice winter swimmers / C. Mila-Kierzenkowska, A. Woźniak, M. Szpinda // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2012. – Vol. 72, N 8. – P. 635–641.
36. Oshiro S. Microglia and astroglia prevent oxidative stress-induced neuronal cell death: implications for aceruloplasminemia / S. Oshiro, K. Kawamura, C. Zhang // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1782, N 2. – P. 109–117.
37. Park M. Y. Nitric oxide-induced apoptosis of human dental pulp cells is mediated by the mitochondria-dependent pathway / M. Y. Park, Y. J. Jeong, G. C. Kang [et al.] // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 18, N 1. – P. 25–32.
38. Peters E. M. Nutritional aspects in ultra-endurance exercise. Review / E. M. Peters // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2003. – Vol. 6, N 4. – P. 427–434.
39. Picatoste B. Sitagliptin reduces cardiac apoptosis, hypertrophy and fibrosis primarily by insulin-dependent mechanisms in experimental type-II diabetes. Potential roles of GLP-1 isoforms / B. Picatoste, E. Ramirez, A. Caro-Vadillo // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 10. – e78330.
40. Psilander N. Mitochondrial gene expression in elite cyclists: effects of high-intensity interval exercise / N. Psilander, L. Wang, J. Westergren, M. Tonkonogi, K. Sahlin // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 110, N 3. – P. 597–606.
41. Rajasekar P. I. Effects of L-carnitine on RBC membrane composition and function in hyperinsulinemic rats / P. I. Rajasekar, K. Balasaraswathi, C. V. Anuradha // *Ital. J. Biochem.* – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 53–60.
42. Ramel A. Moderate consumption of fatty fish reduces diastolic blood pressure in overweight and obese European young adults during energy restriction / A. Ramel, J. A. Martinez, M. Kiely, N. M. Bandarra, I. Thorsdottir // *Nutrition.* – 2010. – Vol. 26, N 2. – P. 168–174.
43. Schwedhelm E. Clinical pharmacokinetics of antioxidants and their impact on systemic oxidative stress / E. Schwedhelm, R. Maas, R. Troost, R. H. Böger // *Clin. Pharmacokinet.* – 2003. – Vol. 42, N 5. – P. 437–459.
44. Siu P. M. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles / P. M. Siu, R. W. Bryner, J. K. Martyn, S. E. Alway // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18, N 10. – P. 1150–1152.
45. Sprague R. S. Deformation-induced ATP release from the red blood cells requires CFTR activity / R. S. Sprague, M. L. Ellsworth, A. H. Stephenson, M. E. Kleinhenz, A. J. Lonigro // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275, Pt 52. – H 1726–1732.
46. Stephens F. B. Metabolic limitations to performance / F. B. Stephens, P. L. Greenhaff. – *The Olympic textbook of science in sport*; Ed. by R.J. Maughan. – Wiley-Blackwell, 2009. – P. 324–339.
47. Teległów A. Effects of cold water swimming on blood rheological properties and composition of fatty acids in erythrocyte membranes of untrained older rats / A. Teległów, Z. Dabrowski, A. Marchewka [et al.] // *Folia Biol. (Krakow).* – 2011. – Vol. 59, N 3-4. – P. 203–209.
48. Tokarska-Schlattner M. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects / M. Tokarska-Schlattner, R. F. Epanand, F. Meiler // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 8. – e43178.
49. Vandenabeele P. Caspase inhibitors promote alternative cell death pathways / P. Vandenabeele, T. Berghe Vanden, N. Festjens // *Sci STKE.* – 2006. – N 358. – P. 44.
50. Weinberg J. A. The deleterious effect of red blood cell storage on microvascular response to transfusion / J. A. Weinberg, P. A. MacLennan, M. J. Vandromme-Cusick // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – Vol. 75, N 5. – P. 807–812.
51. Wang J.-S. Effects of exercise intensity on lymphocyte apoptosis induced by oxidative stress in men / J.-S. Wang, Y.-H. Huang // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 290–291.
52. Zapata-Sudo G. Docking, synthesis and anti-diabetic activity of novel sulfonylhydrazone derivatives designed as PPAR-gamma agonists / G. Zapata-Sudo, L. M. Lima, S. L. Pereira [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 12, N 19. – P. 2037–2048.
53. Zhu Z. Sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels modulate skeletal muscle function under low-intensity workloads / Z. Zhu, A. Sierra, C. M. Burnett // *J. Gen. Physiol.* – 2014. – Vol. 143, N 1. – P. 119–134.
54. Zingman L. V. Exercise-induced expression of cardiac ATP-sensitive potassium channels promotes action potential shortening and energy conservation / L. V. Zingman, Z. Zhu, A. Sierra // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2011. – Vol. 51, N 1. – P. 72–81.
34. Marin D. P. Oxidative stress and antioxidant status response of handball athletes: implications for sport training monitoring / D. P. Marin, A. P. Bolin, T. R. Campoio [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2013. – Vol. 17, N 2. – P. 462–470.
35. Mila-Kierzenkowska C. Effects of thermal stress on the activity of selected lysosomal enzymes in blood of experienced and novice winter swimmers / C. Mila-Kierzenkowska, A. Woźniak, M. Szpinda // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2012. – Vol. 72, N 8. – P. 635–641.
36. Oshiro S. Microglia and astroglia prevent oxidative stress-induced neuronal cell death: implications for aceruloplasminemia / S. Oshiro, K. Kawamura, C. Zhang // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1782, N 2. – P. 109–117.
37. Park M. Y. Nitric oxide-induced apoptosis of human dental pulp cells is mediated by the mitochondria-dependent pathway / M. Y. Park, Y. J. Jeong, G. C. Kang [et al.] // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 18, N 1. – P. 25–32.
38. Peters E. M. Nutritional aspects in ultra-endurance exercise. Review / E. M. Peters // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2003. – Vol. 6, N 4. – P. 427–434.
39. Picatoste B. Sitagliptin reduces cardiac apoptosis, hypertrophy and fibrosis primarily by insulin-dependent mechanisms in experimental type-II diabetes. Potential roles of GLP-1 isoforms / B. Picatoste, E. Ramirez, A. Caro-Vadillo // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 10. – e78330.
40. Psilander N. Mitochondrial gene expression in elite cyclists: effects of high-intensity interval exercise / N. Psilander, L. Wang, J. Westergren, M. Tonkonogi, K. Sahlin // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 110, N 3. – P. 597–606.
41. Rajasekar P. I. Effects of L-carnitine on RBC membrane composition and function in hyperinsulinemic rats / P. I. Rajasekar, K. Balasaraswathi, C. V. Anuradha // *Ital. J. Biochem.* – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 53–60.
42. Ramel A. Moderate consumption of fatty fish reduces diastolic blood pressure in overweight and obese European young adults during energy restriction / A. Ramel, J. A. Martinez, M. Kiely, N. M. Bandarra, I. Thorsdottir // *Nutrition.* – 2010. – Vol. 26, N 2. – P. 168–174.
43. Schwedhelm E. Clinical pharmacokinetics of antioxidants and their impact on systemic oxidative stress / E. Schwedhelm, R. Maas, R. Troost, R. H. Böger // *Clin. Pharmacokinet.* – 2003. – Vol. 42, N 5. – P. 437–459.
44. Siu P. M. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles / P. M. Siu, R. W. Bryner, J. K. Martyn, S. E. Alway // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18, N 10. – P. 1150–1152.
45. Sprague R. S. Deformation-induced ATP release from the red blood cells requires CFTR activity / R. S. Sprague, M. L. Ellsworth, A. H. Stephenson, M. E. Kleinhenz, A. J. Lonigro // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275, Pt 52. – H 1726–1732.
46. Stephens F. B. Metabolic limitations to performance / F. B. Stephens, P. L. Greenhaff. – *The Olympic textbook of science in sport*; Ed. by R.J. Maughan. – Wiley-Blackwell, 2009. – P. 324–339.
47. Teległów A. Effects of cold water swimming on blood rheological properties and composition of fatty acids in erythrocyte membranes of untrained older rats / A. Teległów, Z. Dabrowski, A. Marchewka [et al.] // *Folia Biol. (Krakow).* – 2011. – Vol. 59, N 3-4. – P. 203–209.
48. Tokarska-Schlattner M. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects / M. Tokarska-Schlattner, R. F. Epanand, F. Meiler // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 8. – e43178.
49. Vandenabeele P. Caspase inhibitors promote alternative cell death pathways / P. Vandenabeele, T. Berghe Vanden, N. Festjens // *Sci STKE.* – 2006. – N 358. – P. 44.
50. Weinberg J. A. The deleterious effect of red blood cell storage on microvascular response to transfusion / J. A. Weinberg, P. A. MacLennan, M. J. Vandromme-Cusick // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – Vol. 75, N 5. – P. 807–812.
51. Wang J.-S. Effects of exercise intensity on lymphocyte apoptosis induced by oxidative stress in men / J.-S. Wang, Y.-H. Huang // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 290–291.
52. Zapata-Sudo G. Docking, synthesis and anti-diabetic activity of novel sulfonylhydrazone derivatives designed as PPAR-gamma agonists / G. Zapata-Sudo, L. M. Lima, S. L. Pereira [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 12, N 19. – P. 2037–2048.
53. Zhu Z. Sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels modulate skeletal muscle function under low-intensity workloads / Z. Zhu, A. Sierra, C. M. Burnett // *J. Gen. Physiol.* – 2014. – Vol. 143, N 1. – P. 119–134.
54. Zingman L. V. Exercise-induced expression of cardiac ATP-sensitive potassium channels promotes action potential shortening and energy conservation / L. V. Zingman, Z. Zhu, A. Sierra // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2011. – Vol. 51, N 1. – P. 72–81.