

**Abstract****Gunina L. M.**

*Scientific Institute of National  
University of Physical Education  
and Sport of Ukraine  
1, Fizkultury str., Kiev, 03680,  
Ukraine*

**MECHANISMS OF STIMULATION OF PHYSICAL PERFORMANCE UNDER INFLUENCE OF ANTIOXIDANT PHARMACOLOGICAL AGENTS (REVIEW)**

**Introduction.** The enhancement of the general and special physical workabilities of sportsmen under the influence of significant physical loads and under conditions of the fast course of the processes of rehabilitation and the prevention of the state of overtraining are the important components for the realization of the sportsman as a professional and for the support of his/her health and life quality. One of the very weighty factors in the appearance of an overstrain and in a decrease of the physical workability is the activation of the lipid peroxidation at the simultaneous damping of the activity of the endogenous antioxidant system, which accompanies permanently the physical loads and causes the development of such pathobiochemical and pathophysiological phenomenon as the oxidative stress. On the level of a holistic organism, the damping of the activity of enzymatic systems (first of all, antioxidative ones) under the action of physical loads prolongs the period of rehabilitation after trainings and complicates the formation of a necessary level of adaptation mechanisms inherent in sportsmen. It is clear that, at high-intensity physical loads, there is a necessity to use antioxidant pharmacological preparations that are not forbidden. A large number of such preparations available at the modern sport-pharmaceutical market do not allow a physician to independently clarify the mechanisms of action of certain preparations or dietary additives on the physical workability. This leads to the groundless use of several preparations together and can be accompanied by the appearance of their cross interaction and by secondary effects. One of the ways to solve this complicated task is the application of antioxidant preparations of the metabolitotropic character.

**Purpose** – to determine the fine mechanisms of effect of pharmacological preparations with antioxidant directivity on the physical workability.

**Materials and Methods.** Analysis and generalization of data of the modern scientific literature, the Internet, and author's own results of studies.

**Discussion.** The study showed that presented survey of the literature generalizes the ways of participation of natural antioxidants in the formation of a metabolic basis of the physical workability of sportsmen. It is shown that one of the main system-forming factors that hamper an increase in the physical workability is the oxidative stress mediated by loads of the training. This is related to the fact that the distortion of a structural-functional state of cell membranes, particularly the membranes of erythrocytes, due to the oxidative stress causes the changes in their shape and volume, which affects mediately the process of oxygen transport to the muscular tissue of sportsmen and, thus, decreases the physical workability. The antioxidant properties of the studied pharma-

colological preparations of the natural origin and the metabolotropic character are related to the presence of a membranotropic action, which allows one to refer the preparations with such biological effects to ergogenic ones. The executed analysis has clarified the mechanisms of influence of the pharmacological preparations with antioxidant properties such as ceruloplasmin, omega-3-polyunsaturated fatty acids, and probiotic products on components of the process of stimulation of the physical workability. It is shown that, along with the direct antioxidant action, the presence of membranotropic (membranoprotective), detoxifying, immuno- and cardioprotective actions, etc. is of great importance for the manifestation of ergogenic properties of a pharmacological preparation. It is proved that the influence of the indicated factors, which participate in the formation of metabolic foundations of the physical workability and are related to the presence of the antioxidant effect for organism, can be associated with other various complex changes in the homeostasis of organism, by starting from the exhaustion of the stores of ATP in cells and the accumulation of catecholamines to the expression of genetic markers of the mitochondrial biogenesis and the apoptosis of cells. Based on the results of the executed analysis, we may consider that the various mechanisms inherent in pharmacological antioxidant preparations of the mainly metabolotropic character must be taken into account at their prescription to sportsmen on various stages of the training process.

**Keywords:** exercise, oxidative stress, antioxidant agents, structural and functional state of cell membranes, detoxic properties, cardiotropic effect.

**Corresponding author:** \*gunina-sport@yandex.ru

#### Резюме

Гуніна Л.М.

Науково-дослідний інститут  
Національного університету  
фізичного виховання і спорту  
України  
вул. Фізкультури, 1, Київ, 03680,  
Україна

#### МЕХАНІЗМИ СТИМУЛЯЦІЇ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ ЗА ДІЇ АНТИОКСИДАНТНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗА- СОБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В огляді літератури узагальнено шляхи участі природних антиоксидантів у формуванні метаболічного підґрунтя фізичної працездатності в спортсменів. Показано, що одним з головних системоутворюючих чинників, що гальмують приріст фізичної працездатності, є окисний стрес, опосередкований навантаженнями тренувального процесу. Висвітлено механізми впливу фармакологічних засобів з антиоксидантними властивостями – церулоплазміну, омега3-поліненасичених жирних кислот, пробіотичних продуктів – на складові процесу стимуляції фізичної працездатності і показано, що, поряд, з прямим антиоксидантною дією, це є наявність мембранотропної (мембранопротекторної), детоксикаційної, імуно- та кардіопротекторної дії тощо. Доведено, що вплив висвітлених факторів, які беруть участь у формуванні метаболічних основ фізичної працездатності та пов'язані із наявністю антиоксидантного впливу на організм, може асоціюватися із іншими різноманітними складними змінами гомеостазу організму, починаючи від виснаження запасів АТФ у клітинах і накопичення катехоламінів до експресії генетичних маркерів мітохондріального біогенезу та апоптозу клітин.

**Ключові слова:** фізичні навантаження, окисний стрес, антиок



**Резюме**

Гунина Л. М.

Научно-исследовательский институт Национального университета физического воспитания и спорта Украины  
ул. Физкультуры, 1, Киев, 03680, Украина,

**МЕХАНИЗМЫ СТИМУЛЯЦИИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В обзоре 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 антиоксидантами свойствами – церулоплазмина, омега3-полиненасыщенных жирных кислот, пробиотических продуктов – на составляющие процесса стимуляции физической работоспособности и показано, 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, начиная от истощения запасов АТФ в клетках и накопления катехоламинов до экспрессии генетических маркеров митохондриального биогенеза и апоптоза клеток.

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

**Автор, відповідальний за листування:** \* gunina-sport@yandex.ru

**Вступ**

Підвищення загальної та спеціальної фізичної працездатності спортсменів під впливом значних фізичних навантажень за умов швидкого перебігу процесів відновлення та попередження виникнення стану перетренованості є важливими складовими не тільки реалізації спортсмена як професіонала, але й підтримання його здоров'я та якості життя [1;2;3]. Однією з дуже вагомих складових виникнення перевтоми та зниження фізичної працездатності є активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при одночасному пригніченні активності ендогенної антиоксидантної системи, що постійно супроводжує фізичні навантаження та викликає розвиток такого патобіохімічного та патофізіологічного явища як окисний стрес [3;4].

За умов звичайних стресових ситуацій та незначної відносної гіпоксії при фізичних навантаженнях помірної інтенсивності активація ПОЛ обмежена, що забезпечується постійним функціонуванням достатньо надійної антиоксидантної системи, яка протидіє ліпопероксидації в усіх ланках [5]. Проте характерні для спорту вищих досягнень понадінтенсивні фізичні навантаження у сполученні з емоційним стресом, наприклад, під час змагань, викликають значну активацію ПОЛ, продукти якого навіть розцінюють як маркери інтенсивності попереднього фізичного навантаження [6;7;8]. Руйнування накопиченими у процесі ПОЛ вільними радикалами клітинних мембран – один з важливих чинників стомлення з порушенням ресинтезу АТФ і перебігу відновлювальних процесів. До того ж, в останні роки показано, що тривалі ін-



тенсивні фізичні навантаження можуть викликати процес апоптозу клітин крові людини [9], що неодмінно негативно відіб'ється на параметрах працездатності, зокрема аеробної. Пригнічення активності ферментних систем, в тому числі, антиоксидантних та детоксикаційних, що відбувається за фізичних навантажень, на рівні цілісного організму подовжує період відновлення після тренувальних занять і ускладнює формування необхідного рівня адаптаційних механізмів у спортсменів [10;11].

Навіть ці нечисленні факти відображають метаболічне підґрунтя необхідності застосування антиоксидантних засобів при фізичних навантаженнях. Оскільки дуже часто в схемах фармакологічної підтримки спортивної підготовки присутні водночас 5-7, а іноді й більше фармакологічних засобів, доцільними є спроби визначити механізм дії таких антиоксидантних засобів, які мали б комплексну спрямованість дії [12;13;14;15]. Оскільки їхнє застосування під час підготовки спортсменів, за рідким виключенням, не має під собою визначення біохімічних механізмів реалізації ергогенних властивостей, то застосування антиоксидантів з метою стимуляції фізичної працездатності потребує визначення механізму їхньої дії, якій повинен ґрунтуватися на системоутворюючому чиннику. З нашої точки зору, одним з таких найголовніших чинників є співвідношення прооксидантних та антиоксидантних факторів. Внаслідок аналізу сучасних даних літератури було зазначено, що вплив на процеси ПОЛ є універсальною і однією з найважливіших властивостей ергогенних фармакологічних речовин [16]. Проведення досліджень щодо фармакологічних антиоксидантних засобів у модельних системах довело, що оцінка ергогенного механізму їхньої дії значною мірою базується також на мембранотропному характері впливу на організм [17], що невід'ємно пов'язано з наявністю антиоксидантних властивостей [18;19]. Тому визначення механізмів впливу фармакологічних засобів антиоксидантної спрямованості, зокрема природних, на фізичну працездатність є метою даної оглядової роботи.

#### **Загальна характеристика деяких природних антиоксидантів та їхня участь у регуляції процесів стимуляції фізичної працездатності**

На нашу думку, первинним механізмом впливу на організм спортсменів є притаманна, як встановлено у багатьох дослідженнях, антиоксидантна дія, в першу чергу, на мембранному

рівні. Попередження структурно-функціональної перебудови клітинних мембран є чинником, який сприяє протіканню енергогенеруючих процесів, сприяє зростанню імунного захисту та покращує перебіг процесів, відповідальних за зниження вмісту накопиченого під час фізичних вправ у процесі тренувань і змагань лактату. Цей останній фактор є дуже важливим для гальмування наступних процесів, що пов'язані зі змінами рН в організмі, зокрема з регуляцією функціонального стану калікреїн-кінінової системи та системи регуляції агрегатного стану крові, що позитивно впливає на адаптаційні перебудови організму у ході фізичних навантажень [20;21;22]. До того ж, дуже важливим в реалізації антиоксидантних механізмів ергогенного впливу антиоксидантів є регуляторний ефект на рівні мембран еритроцитів, оскільки останній сприяє покращанню форми та розміру червоних клітин крові, що супроводжується відповідним поліпшенням процесів переносу кисню [23;24].

Переважно через регуляцію структурно-функціонального стану мембран здійснюється ергогенний вплив таких природних антиоксидантів як, наприклад, церулоплазмін та поліненасичені  $\omega$ -3 жирні кислоти. Відомо, що саме через корекцію функціонального стану мембран червоних клітин крові здійснюється поліпшення кровообігу по мікросудинам та збільшення кисневої насиченості тканин [25], що є дуже важливим чинником покращання кисень-транспортуючої функції крові. Обґрунтовуючи дослідження природних антиоксидантів як ергогенних засобів, ми відштовхувались від механізму регуляції кровообігу в скелетних м'язах та насиченості їх киснем через позитивні зміни в структурі та функціональному стані еритроцитів [26;27]. Власні дані стосовно моделюючого впливу на мембрану, пошкоджену внаслідок дії окисного стресу за фізичних навантажень, що були отримані у ході квантово-хімічних, модельних та експериментальних досліджень [17;28;29], підтверджено *in vivo* результатами подальших досліджень автора огляду [30]. Встановлено, що покращання структурно-функціонального стану клітинних, зокрема, еритроцитарних, мембран супроводжується зростанням показників загальної та спеціальної працездатності спортсменів [31]. Це співпадає з результатами досліджень М. Clifford стосовно наявності залежностей між фармакологічної ефективністю антиоксидантних препаратів та їх



здатністю стимулювати фізичну працездатність та витривалість спортсменів [32].

Одним з найпотужніших природних антиоксидантів є церулоплазмін – мідь-вмісна оксидаза (КФ 1.16. 3.1)  $\alpha$ 2-глобулинової фракції плазми крові людини. Якщо антиоксидантна дія церулоплазміну відома і достатньо широко описана в науковій літературі [33;34;35], то про його властивості, що пов'язані з нормалізацією у спортсменів структурно-функціонального стану мембран, в тому числі, еритроцитарних, відомо набагато менше. Традиційно у проблемі метаболічних аспектів адаптаційних перебудов при фізичних навантаженнях приділяється увага перебудовам структури скелетних м'язів та прискоренню процесів утворення енергії в мітохондріях [36]. Якщо ж мова при фізичних навантаженнях йде про церулоплазмін, то майже виключно про його антианемічні властивості, пов'язані з переносом заліза [37;38]. Але, існують поодинокі дослідження, в яких підкреслюється дуже важлива роль структурно-функціональних перебудов еритроцитарних мембран при станах, пов'язаних з розвитком тканинної гіпоксії. Зокрема, показано, що хворі на хронічну серцеву недостатність мають високу мікрів'язкість плазматичної мембрани еритроцитів, в якій реєструється близьке розташування полярних груп ліпідів; субнормальний зміст оксигемоглобіну, підвищення кількості комплексів гемоглобіну з оксидом азоту і змінені зв'язки останнього з гемоглобіном [23;39]. Тому, з нашої точки зору та відповідно до признання важливої ролі кисень-транспортної функції крові у процесах зростання фізичної працездатності, особливо аеробного характеру, застосування антиоксидантів з супутніми мембранопротективними властивостями, до яких належить церулоплазмін, є дуже доцільним у процесі підготовки спортсменів. Слід зазначити що це стосується лише антиоксидантів неферментативного характеру.

Аналогічним механізмом впливу на фізичну працездатність володіє вітчизняний антиоксидантний препарат епадол, що вміщує  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти, в першу чергу, ейкозапентаєнову та докозагексаєнову. Препаратам омега-3 ПНЖК, що є незамінними для людини, останнім часом приділяють усе більшу увагу. Фармакологічні дослідження ПНЖК інтенсивно проводяться в усьому світі [40;41], однак молекулярні механізми розвитку їхніх терапевтичних ефектів остаточно не встановлено, а у спорті такі дослідження практично відсутні. Українсь-

кими вченими наприкінці XX століття на фармакологічний ринок був випущений препарат теком, який є сумішшю з високим (не менше 43,0 %) вмістом ефірів омега-3-поліненасичених жирних кислот, а також пальмітоолеїнової, пальмітинової, ліноленої, лінолевої, олеїнової та інших ПНЖК [42], а його сучасним аналогом став також український препарат епадол. Результати проведеного квантово-фармакологічного прогнозування за методом QSAR-аналізу зі значною долею вірогідності дали змогу припустити, що кількість і взаємне розташування ненасичених зв'язків у молекулах ПНЖК, що входять як основні до складу препарату епадол – ейкозапентаєнової та докозагексаєнової – визначають антиоксидантні та, відповідно, опосередковані ергогенні, властивості даних сполук, що є дуже корисним при застосуванні у практиці підготовки спортсменів [29]. Включення до програм фармакологічного забезпечення лікарських засобів на основі ПНЖК, як свідчать дані сучасних досліджень, знижує ризик коронарних захворювань та раптової коронарної смерті, особливо в юних спортсменів [43]. Результати даної роботи доводять, що включення в раціон спортсменів риб'ячого жиру сприяє покращенню стану еритроцитарних мембран за рахунок зростання в них вмісту ненасичених жирних кислот, що, поліпшуючи структурно-функціональний стан мембран, покращує механізми енергозабезпечення м'язової діяльності.

На сьогодні одним з сучасних напрямів підтримки гомеостазу організму є використання пробіотичних субстанцій на основі різних штамів мікроорганізмів [44], проте у сфері спортивної фармакології цей аспект є недостатньо розробленим, оскільки не розкриті основні механізми впливу на ті метаболічні ланки, що відповідають за ергогенну дію медикаментозного засобу під час фізичних навантажень. Відомо лише, що пробіотики не лише перешкоджають виникненню дисбактеріозу, але і мають здатність продукувати біологічно активні речовини – вітаміни, амінокислоти, антитоксини та ін., а також контролювати рівень рН середовища, в якому вони знаходяться [45]. Вважається, що одними з найбільш ефективних для підтримки мікробіоценозу організму є пробіотичні засоби на основі штаму *Enterococcus faecium* L-3 [46;47]. Для оцінки механізмів дії та обґрунтування доцільності застосування пробіотичних субстанцій нами було обрано створений російськими вче-



ними пробіотичний функціональний продукт "Ламінолакт Спортивний" оцінки механізмів дії та обґрунтування доцільності застосування пробіотичних субстанцій було обрано саме функціональний продукт на основі штаму *E. faecium* L-3 "Ламінолакт Спортивний", крім вказаного штаму, вміщує додатково моркву, шипшину, вітагмал (екстракт клітин субтропічної лікарської рослини *Poliiascis philicifolia*, що має потужну антиоксидантну дію) [48]. Було показано, що, за дії на організм спортсменів цього пробіотика, паралельно з поліпшенням функціонального стану еритроцитарної мембрани знижується вміст токсичних речовин в сироватці крові, тобто зменшується вираженість синдрому ендогенної інтоксикації, характерного для інтенсивних фізичних навантажень [49]. Зниження проявів ендогенної токсичності організму, в свою чергу, призводить до поліпшення функції міокарду і підвищення переносимості навантажень, а також до стимуляції імунітету і підвищення опірності до вірусних і бактерійних інфекцій, що є однією з метаболічних основ ергогенної дії фармакологічних пробіотичних засобів у спортсменів [3].

На електрокардіограмах спортсменів при застосуванні "Ламінолакту Спортивного" істотно рідше відзначаються зміни гіпоксичного (на 13,4 %) і дисметаболічного (на 9,9 %) характеру, а також частота виникнення синдрому ранньої реполяризації шлуночків – на 7,9 %, що в комплексі вказує на поліпшення скорочувальних здатностей міокарду і, отже, функціонального стану однієї з основних лімітуючих фізичну працездатність систем організму спортсменів – серцево-судинної [50;51].

#### **Механізми реалізації впливу антиоксидантних засобів на формування фізичної працездатності**

Створена нами внаслідок аналізу біохімічних механізмів реалізації ергогенної дії антиоксидантів схема включає як прямий, так й опосередкований вплив на фізичну працездатність спортсменів (рис. 1). На наш погляд, первинною ланкою реалізації ергогенної дії таких засобів є гальмування активності процесів ПОЛ з одночасним зростанням ступеня антиоксидантного захисту, в першу чергу на рівні клітинних мембран. Це, в свою чергу, приводить до покращання структурно-функціональних властивостей цитоплазматичних мембран. Наприклад, для еритроцитів, які є адекватною моделлю загального пулу клітинних мембран організму, це

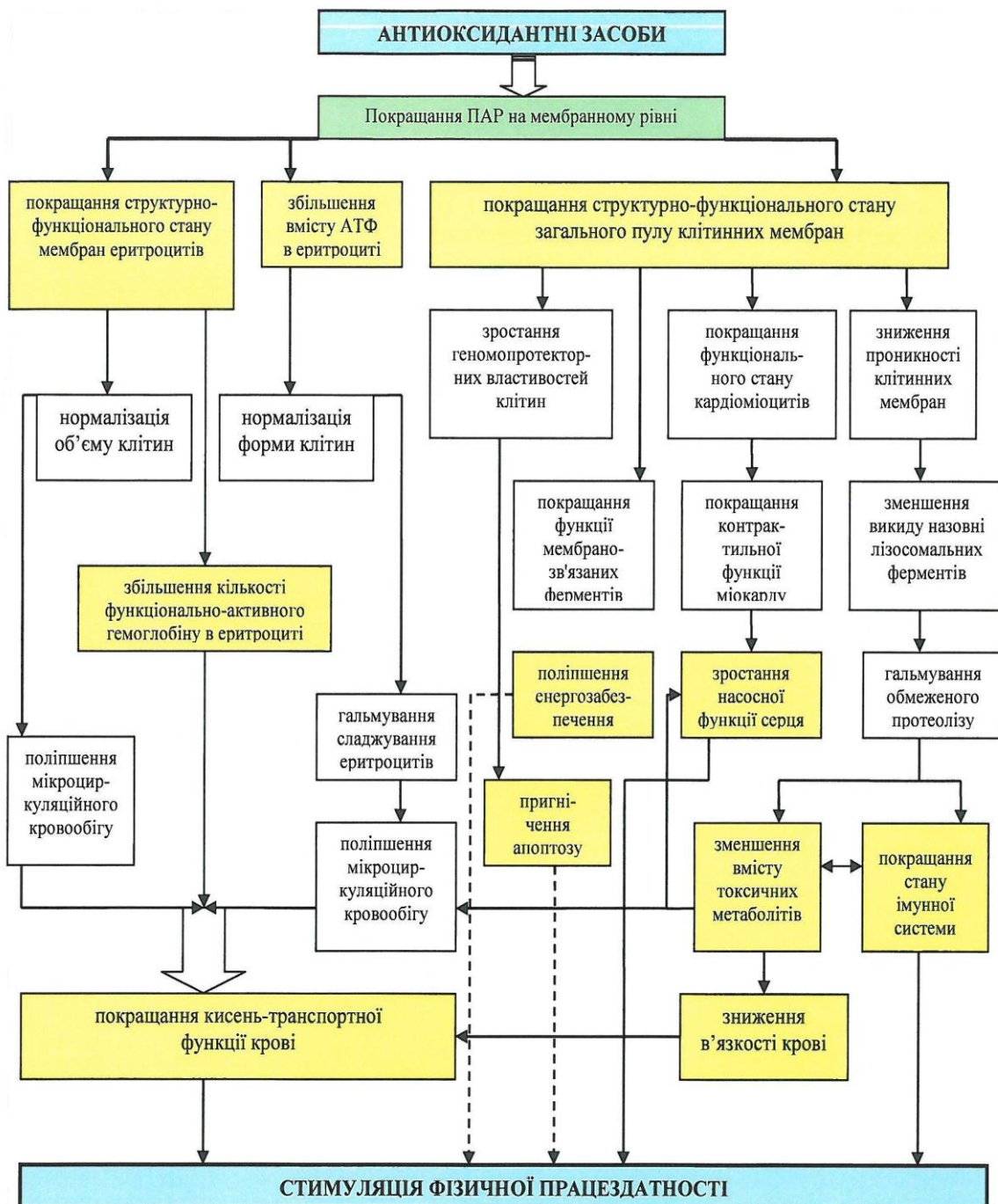
означає нормалізацію форми та об'єму клітин [52] з наступним зниженням їхніх агрегаційних властивостей [53]. Було встановлено, що покращання структурно-функціонального стану мембран червоних клітин крові супроводжується зростанням вмісту АТФ в них [54;55] і є одним з найважливіших факторів продуктивної функціональної діяльності еритроцитів [56]. Ці два фактори є безпосередніми складовими поліпшення процесів мікроциркуляції, які переважно й забезпечують доставку кисню до скелетних м'язів [25;57;58]. Автори останньої роботи вважають, що оскільки АТФ є потужним вазодилататорним засобом, ця молекула може бути ключовим опосередкованим регулятором мікросудинної реакції у різних тканинах при змінах насиченості їх киснем, тобто дослідники пов'язують перенос кисню у судинах мікроциркуляторного русла зі змінами вмісту АТФ в еритроцитах [25;38]. З іншого боку, зростання вмісту АТФ у клітинах як фактор покращання їхнього функціонального стану та продуктивності роботи, зокрема іонної проникності та скорочувальної здатності, є характерним під час фізичних навантажень також для клітин скелетних м'язів та кардіоміоцитів, що підтверджується даними сучасних досліджень, проведених із використанням новітніх технологій [59;60]. Тобто, покращання структурно-функціонального стану клітинних мембран, як еритроцитарних, так й клітин скелетної мускулатури та міокарду, є опосередкованим через пришвидшення транспорту кисню шляхом зростання фізичної працездатності спортсменів під час тренувальних та змагальних навантажень.

Дані останніх років переконливо свідчать, що інтенсивні фізичні навантаження, зокрема у висококваліфікованих представників циклічних видів спорту з аеробним механізмом енергозабезпечення, з високою частотою зустрічаємої призводять до виникнення порушень експресії більшості генетичних маркерів мітохондріального біогенезу, що супроводжується в подальшому змінами у процесах енергозабезпечення. Опосередковуються ці процеси через зрушення активності матричної РНК (мРНК) [61]. Також показано, що при інтенсивних фізичних навантаженнях, особливо притаманних етапу безпосередньої підготовки до змагань, рівень транскрипції генів, що визначають активність аутофагоцитозу, зростає на 49-57 %; водночас активність мРНК одного з лізосомальних ензимів – катепсину L – достовірно збільшується на 23 %



[62], що вказує на прискорення процесів обмеженого протеолізу за допомогою лізосомальних

протеїназ, які надходять до кровеносного русла.



**Рисунок 1.**

Схема прямих та опосередкованих біохімічних механізмів впливу антиоксидантних фармакологічних засобів на фізичну працездатність

Це свідчить на користь даних стосовно зростання під впливом фізичних навантажень вмісту продуктів незавершеного протеолізу – молекул середньої молекулярної маси, які є маркерами ендогенної інтоксикації [63]. Не можна не зупинитися й на факті нормалізації під впливом ан-

тиоксидантів порушеної при інтенсивних фізичних навантаженнях проникності цитоплазматичних мембран, оскільки це також є фактором, що допомагає запобігти викиду назовні надлишку накопичених при метаболічних перебудовах лізосомальних ферментів [64;65]. Викид

лізомомальних протеїназ у екстрацелюлярний матрикс і, в кінцевому наслідку – в кров, супроводжується надмірною активацією багатьох гуморальних регуляторних факторів, зокрема, калікреїн-кінінової системи, різних – про- та антикоагулянтних – ланок системи регуляції агрегатного стану крові, ренін-ангіотензинової системи та ін., що призводить в до неконтрольованих порушень гомеостазу та виникнення стомлення спортсменів зі зниженням фізичної працездатності [69].

Ще однією важливою стороною негативного впливу порушень структурно-функціонального стану клітинних мембран організму є порушення скорочувальної здатності міокарду. Було показано, що мембрана міокардіоцитів, як й мембрана еритроцитів, є дуже чутливою до проявів ОС та супутньої тканинної гіпоксії [59], і це відбивається на функціональному стану міокарду зі зниженням фракції викиду, ударного та хвилинного об'єму крові та зростанням кінцево-діастолічного об'єму [70]. При цьому вираженість кардіальної дисфункції корелює з вираженістю проявів окисного стресу (накопиченням у міокарді продуктів реакції з тіобарбітуровою кислотою – МДА, а в крові – метилгуанідіну) і вмістом загальноживаного маркера дисфункції міокарду – МВ-фракції креатинфосфокінази [71]. Дуже важливо, що такого роду прояви кардіальної дисфункції, як свідчать дані цих цитованих експериментальних досліджень, а також клінічні результати [72], можна попередити шляхом застосування аскорбінової кислоти,  $\alpha$ -токоферолу, куркуміну, поліфенолів (в першу чергу, ресвератролу), кверцитину, рутину тощо, тобто різноманітних природних антиоксидантів. Таким чином, численні дані сучасної літератури узгоджуються в тому, що, оскільки окисний стрес є одним з найбільш розповсюджених та універсальних механізмів виникнення стомлення у спортсменів, то попереджуючи його метаболічні наслідки шляхом застосування фармакологічних антиоксидантних засобів можна опосередковано керувати ергогенними властивостями самого організму.

Не можна не зупинитися на такому аспекті негативних наслідків активації ОС, як викид катехоламінів з наступним коронаростазом. Виникнення окисного стресу порушує природний баланс між про- і антиоксидантними системами організму, що є причиною деструктивної дії активних форм кисню, які, цілком вірогідно, самостійно можуть бути індукторами спазма

венечних артерій [73]. Таким чином, замикається своєрідне порочне коло: підвищення концентрації катехоламінів призводить до властивого активації процесів ПОЛ різкого посилення продукції активних форм кисню. Останні, в свою чергу, можуть індукувати коронаростаз, виснаження антиоксидантних резервів, що спричиняє у спортсменів прояви перенапруження серцевого м'яза, в кінцевому підсумку знову ж приводячи до посилення вільнорадикальних процесів у міокарді. Таким чином, активація ендогенних механізмів генерації активних форм кисню супроводжується напруженням антиоксидантної захисту та розвитком окисного стресу, який є важливим ланкою патогенезу пошкодження міокарда за фізичних навантажень при експериментальних дослідженнях та спостереженнях за спортсменами [74;75], що є одним з найважливіших чинників зниження фізичної працездатності. Цей факт, що ґрунтується на механізмі активації біологічно-активних амінів під час порушення ПАР в організмі, додатково обґрунтовує необхідність застосування антиоксидантних засобів для запобігання змін скорочувальної здатності серцевого м'язу [76].

І, наприкінці, оскільки відомо, що активні форми кисню, які накопичуються при ОС різного генезу, можуть виступати як апоптогенні стимули [77;78], опосередкована дія яких призводить до порушення структури різних клітин організму (міоцитів, кардіоміоцитів, макрофагов, тимоцитів, еритроцитів та ін.), доцільність застосування антиоксидантів не викликає сумніву й для модифікації такого важливого для існування живого організму процесу як програнамова клітинна загибель [79]. Показано, що зростання кількості під час тренувальних навантажень реакційно-здатних форм кисню, наприклад, у червоних волокнах скелетних м'язів, приводить до зниження антиапоптотичної здатності клітин (показник Bcl-2/Bax) [80]. Причому, незалежно від генезу апоптозу (гіпертонічна хвороба, електромагнітні коливання, злоякісні новоутворення, *Helicobacter Pylori*-асоційовані хвороби), застосування різних антиоксидантів – меланіну, вітамінів С, А та Е – супроводжується зменшенням кількості апоптотично змінених клітин і зменшенням активності ферментів каспаз, зокрема, каспази-8 [77]. Застосування інгібіторів каспаз (бензілоксікарбоніл-L-Val-Ala-Asp флуорометилкетон) або блокаторів реакційно-активних форм кисню, які накопичуються при ОС (супероксид марганцю, дивонатрієва сіль 4,5-





дігідрокси-1,3-бензен дісульфонової кислоти), приводить до попередження виникнення апоптозу [81]. Неконтрольований апоптоз по відношенню до міокарда означає порушення скорочувальної здатності цієї тканини, а, отже, відповідне зниження фізичної працездатності. До того ж, відома участь процесу загибелі нормальних міокардіоцитів у розвитку патологічної гіпертрофії міокарда під час фізичних навантажень [82;83], яка є одним з найважливіших чинників не тільки зниження фізичної працездатності, але й фактором раптової коронарної смерті спортсменів [84]. Показано, що маркерами апоптозу в скелетних м'язах та міокарді за фізичних навантажень (в експерименті) можуть виступати фрагментовані моно- та олигонуклеосоми, вміст яких визначається за імуноферментним методом, а також Bcl-2, Bax, Araf-1, AIF, розщеплені фрагменти PARP, розщеплені каспази-3, розщеплені/активні каспази-9, білок теплового шоку (HSP 70), тощо, які визначаються за методом Western Blott-аналізу [85]. Але, згідно з точкою зору цих дослідників, інтенсивність апоптотичних змін залежить від інтенсивності фізичних навантажень, тобто вираженості окисного стресу, які є взаємопов'язаними, що доказує визначення ступеня активації антиоксидантних ферментів – Cu/Zn- та Mn-супероксиддисмутаз, тобто управління тренувальним процесом (об'ємом, спрямованістю та інтенсивністю фізичних навантажень) при відповідному антиоксидантному супроводженні відкриває шлях до гальмування процесу програмованої клітинної смерті.

Крім того, не можна залишити осторонь такі факти, що специфічні фізичні навантаження значної тривалості в процесі адаптації та пов'язаний з ними окисний стрес можуть викликати гальмування експресії визначених генів, зокрема, mRNA інтерлейкіну 6 (IL-6), рецептору IL-6, інсуліноподібного фактору росту, фосфофруктокінази та транспорту глюкози, кінцевим наслідком активації яких стає покращання механізмів енергозабезпечення та резистентності організму до негативних зовнішніх чинників [86;87]. Цілком резонно вважати, що застосування антиоксидантних засобів та нормалізація порушеного ПАР в організмі за дії

#### Висновки

1. Зниження фізичної працездатності спортсменів асоціюється з виникненням окисного стресу, який проявляється активацією процесів перекисного окислення ліпідів з одночас-

фізичних навантажень позитивно впливатимуть на тонкі механізми реалізації проявів ОС, що виникає.

Таким чином, ОС, що супроводжує інтенсивні фізичні навантаження у спортсменів, призводить до порушень структурно-функціонального стану клітинних та субклітинних мембран, що є фактором провокування викиду назовні лізосомальних ензимів з протеїназою активністю і накопичення в циркуляції токсичних продуктів обміну речовин, з одного боку, та порушенням генетичних процесів, які здатні регулювати ці гомеостатичні перебудови, з іншого. Це обгрунтовує не тільки доцільність застосування антиоксидантів при існуванні окисного стресу, але й дає змогу більш ґрунтовно освітити різнобічні, до цього часу мало вивчені, механізми реалізації позитивного впливу цих фармакологічних субстанцій на фізичну працездатність спортсменів. Встановлені факти можуть бути основою для розкриття більш тонких механізмів метаболічного впливу на організм спортсменів антиоксидантів та їх ергогенної активності під час тренувального та змагального процесу.

На основі аналізу та співставлення даних сучасної літератури можна резюмувати, що антиоксидантні препарати спричиняють багатогранний позитивний вплив на організм спортсменів, який опосередковується, в першу чергу, нормалізацією структурно-функціонального стану клітинних мембран, що для еритроцитів означає покращання функції переносу кисню, а для інших клітин – поліпшення роботи мембранозв'язаних ферментів, зниження викиду лізосомальних протеїназ назовні, зменшення проявів ендогенної токсичності, покращання скорочувальної здатності міокарду та, наприкінці, гальмування процесу апоптотичної загибелі клітин. Цей метаболічний комплекс є, на нашу думку, достатнім для погіршення процесів енергоутворення, і тому керування вираженістю таких метаболічних, опосередкованих окисним стресом перебудов, відкриває шляхи для стимуляції фізичної працездатності спортсменів під час фізичних навантажень.

ним пригніченням власної антиоксидантної системи організму. Прояви окисного стресу на рівні клітинних мембран адекватно відображають загальний рівень окисного стресу.



2. Антиоксидантні властивості досліджених фармакологічних засобів природного походження сполучені з наявністю мембранотропної дії, що дає змогу віднести препарати з такими біологічними ефектами до ергогенних.
3. Порушення внаслідок окисного стресу структурно-функціонального стану мембран еритроцитів веде до порушення їх форми та об'єму, що опосередковано відбивається на процесі транспорту кисню до м'язової тканини спортсменів і таким чином знижує фізичну працездатність.
4. Зростання проникності клітинних і субклітинних мембран супроводжується викидом лізосомальних протеїназ за межі клітин і провокує процес обмеженого протеолізу, що призводить до накопичення токсичних продуктів незавершеного метаболізму, і це негативно відображається на стимулюванні працездатності.

#### References (список літератури)

1. Gonchar OO, Yakovleva IYu, Olynyk SA. [Effect of yakton on prooxidant-antioxidant balance under hypoxic conditions]. *Sportivna medicina*. 2005;(2):110 – 117.
2. Gunina LM. [Effect of sodium succinate in red blood cells by oxidative stress during intense exercise]. *Physiol. J.* 2011;56(6):71–79.
3. Stephens FB, Greenhaff PL. *Metabolic limitations to performance. The Olympic textbook of science in sport; Ed. by Maughan RJ.* Wiley-Blackwell, 2009. pp. 324–339.
4. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn. Med.* 2009;8:1–12.
5. Deminice R, Sicchieri T, Mialich MS, Milani F, Ovidio PP, Jordao AA. Oxidative stress biomarker responses to an acute session of hypertrophy-resistance traditional interval training and circuit training. *J. Strength Cond. Res.* 2011;25(3):798–804.
6. Volchegorskiy IA, Shaposhnik II, Aleks EN, Harchenkova NV. [Content of lipid peroxidation products and ceruloplasmin in the blood as an indicator of exercise tolerance in hypertrophic cardiomyopathy]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2002;(2):11–13.
7. Statsenko EA, Kovkova AV, Nehay EV. [Development of a new marker of fitness athletes]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, lechebnoy fizkulturyi*. 2012;(3):42–45.
8. Statsenko EA. [Characteristics of lipid peroxidation and markers of endogenous intoxication in monitoring physical loads during rower training]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, lechebnoy fizkulturyi*. 2011;(3):41–45.
9. Wang J-S, Huang Y-H. Effects of exercise intensity on lymphocyte apoptosis induced by oxidative stress in men. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005;(95):290–291.
10. Kozirev AV, Tsebrzhinskiy OI. [Antioxidants as a means of improving physical performance in athletes vesluvalnykiv during the recovery period]. *Sportivna nauka Ukrayini*. 2010;(3):3–10.
11. Hüttemann M, Lee I, Perkins GA, Britton SL, Koch LG, Malek MH. (-)-Epicatechin is associated with increased angiogenic and mitochondrial signalling in the hindlimb of rats selectively bred for innate low running capacity. *Clin. Sci. (Lond)*. 2013;124(11):663–674.
12. Mazur IA, Chekman IS, Belenichev IF. *Metabolytnye preparaty* [Metabolic medical drugs]. Zaporozhe, 2007. 309 p.
13. Chekman IS, Gorchakova NA, Frantsuzova SB, Nagornaya EA. *Metabolytnye i metabolitotropnye preparaty v sisteme kardio-i organoproteksii* [Metabolic and metabolitotropic drugs in the system of cardio- and organoprotection]. Kiev, 2009. 155 p.
14. Gunina LM, OIsheskiy SV, Petrik PV. [Effect of metabolic polyprotektor Cardonat on the performance of special fitness and homeostasis in



- weightlifting qualifications]. *Liki Ukrayini*. 2010;4 (140):83–88.
15. Zapata-Sudo G, Lima LM, Pereira SL, Trachez MM, da Costa FP, Souza B J, Monteiro CE, Romeiro NC, D'Andrea ÉD, Sudo RT, Barreiro EJ. Docking, synthesis and anti-diabetic activity of novel sulfonylhydrazone derivatives designed as PPAR-gamma agonists. *Curr. Top. Med. Chem.* 2012;12(19):2037–2048.
  16. Gunina LM, Nosach OV. [Metabolic aspects of the impact of physical activity: oxidative stress and adaptation]. *Ukraynsky zhurnal klinichnoyi ta laboratornoyi meditsini*. 2012;4:237–243.
  17. Lyahov OM, Gunina LM, Oliynik SA. [Investigation of the mechanisms of interaction of ceruloplasmin with monolayer lamina of dystearoylphosphatidyl-choline]. *Ukr. biohim. J.* 2007;79(3):97–100.
  18. Gunina LM. [Relationship of aggregation properties of erythrocytes membranes' structural and functional state and physical performance of athletes at oxidative stress]. *Krovoobig ta gemostaz*. 2010;(3):15–18.
  19. Gunina LM, Chekman IS, Nebesna TYu, Gorchakova NO. [Quantum-chemical properties analysis and evaluation of the usefulness of omega-3 polyunsaturated fatty acids by physical activity]. *Physiol. J.* 2013;59(1):68–77
  20. Bryant JW, Shariat-Madar Z. Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2009;7(3):234–250.
  21. Schweitzer GG, Cartee GD. Postexercise skeletal muscle glucose transport is normal in kininogen-deficient rats. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011;43(7):1148–1153.
  22. Donde A, Wong H, Frelinger J, Power K, Balmes JR, Arjomandi M. Effects of exercise on systemic inflammatory, coagulatory, and cardiac autonomic parameters in an inhalational exposure study. *Occup. Environ. Med.* 2012;54(4):466–470.
  23. Luneva OG, Brazhe NA, Fadyukova OE, Ahalaya MYu, Bayzhumanov AA, Parshina EYu, Demidova AE, Koshelev VB, Maksimov GV. [The role of the plasma in the erythrocyte membrane formation of hypoxia in patients with chronic heart failure]. *Terapevtichesky archiv*. 2005;77(9):70–73.
  24. Rajasekar P1, Balasaraswathi K, Anuradha CV. Effects of L-carnitine on RBC membrane composition and function in hyperinsulinemic rats. *Ital. J. Biochem.* 2007;56(1):53–60.
  25. Sprague RS, Ellsworth ML, Stephenson AH, Kleinhenz ME, Lonigro AJ. Deformation-induced ATP release from red blood cells requires CFTR activity. *Am. J. Physiol.* 1998;275(Pt 52):H 1726–1732.
  26. Gunina LM. [Red blood cells by oxidative stress during exercise (review)]. *Perspektivi meditsini ta biologiji*. 2013;5(1):7–13.
  27. Dufour SP Patel RP, Brandon A, Teng X, Pearson J, Barker H, Ali L, Yuen AH, Smolenski RT, González-Alonso J. Erythrocyte-dependent regulation of human skeletal muscle blood flow: role of varied oxyhemoglobin and exercise on nitrite, S-nitrosohemoglobin, and ATP. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2010;299(6):1936–1946.
  28. Babenko L, Gunina L, Olynyk S. [Investigation of antioxidant action and genomoprotektive ergogenic drugs in vitro]. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2006;(2):37–39.
  29. Gunina Larysa M, Chekman Ivan S, Nebesna Tetyana Yu, Gorchakova Nadia O. Efficiency of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids at Physical Exercise. *Int. J. Physiol. Pathophysiol.* 2013;4(Iss. 4):273–283.
  30. Gunina LM, Oliynik SA, Ivanov SV. [Biochemical as well as structural and functional properties of the membranes of red blood cells and anemia in athletes]. *Physiol. J.* 2007;53(3):43–50.
  31. Teległów A, Dabrowski Z, Marchewka A, Tabarowski Z, Bilski J, Jaśkiewicz J. Effects of cold water swimming on blood rheological properties and composition of fatty acids in erythrocyte membranes of untrained older rats. *Folia Biol. (Krakow)*. 2011;59(3-4):203–209.
  32. Clifford M, Scalbert A. Ellagitannins – nature, occurrence and dietary burden. *J. Sci. Food. Agric.* 2000;80(7):1118–1125.
  33. Berdinskih NK, Kurischuk KV, Lyalyushko NM, Lyadska LS. *Ceruloplasmin: funkcyi v organizme, farmakologicheskye svoystva i primenienie v klinicheskoy praktike* [Ceruloplasmin: the functions in the body, pharmacological properties and use in clinical practice]. – Kiev: Prosvita Publ., 2001. 41 p.
  34. Bento I, Peixoto C, Zaitsev VN, Lindley PF. Ceruloplasmin revisited: structural and functional roles of various metal cation-binding sites. *Acta Cryst.* 2007;63:240–248.
  35. Oshiro S, Kawamura K, Zhang C. Microglia and astroglia prevent oxidative stress-induced neuronal cell death: implications for



- aceruloplasminemia. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008;1782(2):109–117.
36. Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002;29(3):218–222.
  37. Ahalaya MYu, Platonov AG, Bayzhumanov AA. [Short-term cold exposure improves antioxidant status and the total resistance of the animals]. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i mediziny.* 2006;141(1):26–29.
  38. Kenyon CL, Basaraba RJ, Bohn AA. Influence of endurance exercise on serum concentrations of iron and acute phase proteins in racing sled dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2011;239(9):1201–1210.
  39. Sheremetev YuA, Popovicheva AN, Egorihina MN, Levin GYa. [A study of the relationship between the change in shape and aggregation of human erythrocytes]. *Biofizika.* 2013;58(2):264–268.
  40. Din Jehangir N, Sarma Jaydeep, Harding Scott A, Lyall Karin, Newby David E, Flapan Andrew D. Effect of  $\omega$ -3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in patients with a previous myocardial infarction: a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2013;3(9):e003054.
  41. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans. *J. Lipid. Res.* 2009;40:785–807.
  42. Feschenko YuI, Gavrisyuk VK. *Omega-3 PNZhK. Novyyi lekarstvennyiy preparat Tekom* [Omega-3 PUFAs. New medical drug Tecom]. Kiev, 1996. 124 p.
  43. Ramel A, Martinez JA, Kiely M, Bandarra NM, Thorsdottir I. Moderate consumption of fatty fish reduces diastolic blood pressure in overweight and obese. European young adults during energy restriction. *Nutrition.* 2010;26(2):168–174.
  44. Bondarenko VM. [Polykomponent Probiotics: Mechanism of action and therapeutic effect in intestinal dysbiosis]. *Farmateka.* 2005;115(20):46–54.
  45. Balla E, Dicks LM, Toit du M. Characterization and cloning of the genes encoding enterocin 1071A and enterocin 1071B, two antimicrobial peptides produced by *Enterococcus faecalis* BFE1071. *Appl. Envir. Microbiol.* 2000;66:1298–1304.
  46. Creti R, Imperi M, Bertuccini L. Survey for virulence among *Enterococcus faecalis* isolated from different sources. *J. Med. Microbiol.* 2004;53:13–20.
  47. Kolodjieva V, Yafaev R, Yermolenko E, Suvorov A. Incidence of virulence determinants in enterococcal strains of probiotic and clinical origin. *New Insights Into and Old Enemy.* N.-J., 2006. pp. 367–370.
  48. Tarasova E, Yermolenko E, Donets V, Sundukova Z, Bochkareva A, Borshev I, Suvorova M, Ilyasov I, Simanenkov V, Suvorov AN. The influence of probiotic *Enterococcus faecium* strain L5 on the microbiota and cytokines expression in rats with dysbiosis induced by antibiotics. *Benef. Microbes.* 2010;1(3):265–270.
  49. Peters EM. Nutritional aspects in ultra-endurance exercise. Review. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003;6(4):427–434.
  50. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(14):1345–1354.
  51. Eliason EJ, Clark TD, Hinch SG, Farrell AP. Cardiorespiratory performance and blood chemistry during swimming and recovery in three populations of elite swimmers: Adult sockeye salmon. *Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.* 2013;166(2):385–397.
  52. Karanth J, Jeevaratnam K. Oxidative stress and antioxidant status in rat blood, liver and muscle: effect of dietary lipid, carnitine and exercise. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2005;75(5):333–339.
  53. Antonova N., Riha P., Ivanov I., Gluhcheva Y. Experimental evaluation of mechanical and electrical properties of RBC suspensions in Dextran and PEG under flow II. Role of RBC deformability and morphology. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2011;49(1-4):441–450.
  54. Forsyth AM, Braunmüller S, Wan J, Franke T, Stone HA. The effects of membrane cholesterol and simvastatin on red blood cell deformability and ATP release. *Microvasc Res.* 2012;83(3):347–351.
  55. González-Alonso J. ATP as a mediator of erythrocyte-dependent regulation of skeletal muscle blood flow and oxygen delivery in humans. *J. Physiol.* 2012;590(Pt 20):5001–5013.
  56. Tokarska-Schlattner M, Epanand RF, Meiler F. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts mem-



- brane-protective effects. *PLoS One*. 2012;7(8):e43178.
57. Weinberg JA, MacLennan PA, Vandromme-Cusick MJ. The deleterious effect of red blood cell storage on microvascular response to transfusion. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(5):807–812.
  58. Ghonaim NW, Ghonaim NW, Fraser GM, Ellis CG, Yang J, Goldman D. Modeling steady state SO<sub>2</sub>-dependent changes in capillary ATP concentration using novel O<sub>2</sub> micro-delivery methods. *Front. Physiol.* 2013;4(260):321–329.
  59. Zingman LV, Zhu Z, Sierra A. Exercise-induced expression of cardiac ATP-sensitive potassium channels promotes action potential shortening and energy conservation. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2011;51(1):72–81.
  60. Zhu Z, Sierra A, Burnett CM. Sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels modulate skeletal muscle function under low-intensity workloads. *J. Gen. Physiol.* 2014;143(1):119–134.
  61. Psilander N, Wang L, Westergren J, Tonkonogi M, Sahlin K. Mitochondrial gene expression in elite cyclists: effects of high-intensity interval exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010;110(3):597–606.
  62. Jamart C, Benoit N, Raymackers JM. Autophagy-related and autophagy-regulatory genes are induced in human muscle after ultraendurance exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012;112(8):3173–3177.
  63. Gunina L.M. [Evaluating the effectiveness of probiotic functional food "Laminolakt Sporting" during intense physical exertion]. *Problemi ekologichnoyi ta medichnoyi genetiki i klinichnoyi imunologiyi: Zbirka naukovykh prats.* 2012;6(114):334–342.
  64. Takala TE, Kiviluoma K, Ihlström M, Rämö P, Vihko V. Effects of physical training, methandione and their combination on the lysosomal hydrolytic activities in dog heart. *Int. J. Med. Sports.* 1992;13(1):52–55.
  65. Mila-Kierzenkowska C, Woźniak A, Szpinda M. Effects of thermal stress on the activity of selected lysosomal enzymes in blood of experienced and novice winter swimmers. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012;72(8):635–641.
  66. Wygrecka M, Markart P, Fink L, Guenther A, Preissner KT. Raised protein levels and altered cellular expression of factor VII activating protease (FSAP) in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 2007;62(10):880–888.
  67. Gerondopoulos A, Langemeyer L, Liang JR, Linford A, Barr FA. BLOC-3 mutated in Hermansky-Pudlak syndrome is a Rab32/38 guanine nucleotide exchange factor. *Curr. Biol.* 2012;22(2):2135–2139.
  68. Velez JC, Ierardi JL, Bland AM. Enzymatic processing of angiotensin peptides by human glomerular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012;302(12):F1583–1594.
  69. Ribeiro J, Almeida-Dias A, Ascensão A. Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents. *J. Sci. Med. Sport.* 2007;10(3):164–169.
  70. Chen TH, Yang YC, Wang JC, Wang JJ. Curcumin treatment protects against renal ischemia and reperfusion injury-induced cardiac dysfunction and myocardial injury. *Transplant. Proc.* 2013;45(10):3546–3549.
  71. Hsu CC, Wang JJ. L-ascorbic acid and alpha-tocopherol attenuates liver ischemia-reperfusion induced of cardiac function impairment. *Transplant. Proc.* 2012;44(4):933–936.
  72. Schwedhelm E, Maas R, Troost R, Böger RH. Clinical pharmacokinetics of antioxidants and their impact on systemic oxidative stress. *Clin. Pharmacokinet.* 2003;42(5):437–459.
  73. Zenkov NK, Lankin VZ, Menshikova EB. *Okislitelnyy stress. Biohimicheskiy i patofiziologicheskii aspekti* [Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects]. Moskva: MAIK-Nauka Interperiodika Publ., 2001. 265 p.
  74. Barandier C, Tanguy S, Pucheu S. Effect of antioxidant trace elements on the response of cardiac tissue to oxidative stress. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 1999;874:138–155.
  75. Ashraf J, Roshan VD. Is short-term exercise a therapeutic tool for improvement of cardioprotection against DOX-induced cardiotoxicity? An experimental controlled protocol in rats. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012;13(8):4025–4030.
  76. Hidirova LD. [Changing the balance between the activity of lipid peroxidation, antioxidant protection and the content of iron in rats with experimental myocardial infarction]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii.* 2010;6(2):216–219.
  77. Chen Y, McMillan-Ward E, Kong J, Israels SJ, Gibson SB. Oxidative stress induces autophagic cell death independent of apoptosis in



- transformed and cancer cells. *Cell Death Differ.* 2008;15(1):171–182.
78. Magenta A, Cencioni C, Fasanaro P. miR-200c is upregulated by oxidative stress and induces endothelial cell apoptosis and senescence via ZEB1 inhibition. *Cell Death Differ.* 2011;18(10):1628–1639.
79. Park MY, Jeong YJ, Kang GC, Kim MH, Kim SH, Chung HJ, Jung JY, Kim WJ. Nitric oxide-induced apoptosis of human dental pulp cells is mediated by the mitochondria-dependent pathway. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2014;18(1): 25–32.
80. Liu WY, He W. Exhaustive training increases uncoupling protein 2 expression and decreases Bcl-2/Bax ratio in rat skeletal muscle. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013(3):780719.
81. Vandenberghe P, Berghe T, Vandenberghe A, Festjens N. Caspase inhibitors promote alternative cell death pathways. *Sci STKE.* 2006;(358):44.
82. Boyle AJ, Shih H, Hwang J, Ye J, Lee B, Zhang Y, Kwon D, Jun K, Zheng D, Sievers R, Angeli F, Yeghiazarians Y, Lee R. Cardiomyopathy of aging in the mammalian heart is characterized by myocardial hypertrophy, fibrosis and a predisposition towards cardiomyocyte apoptosis and autophagy. *Exp. Gerontol.* 2011;46(7):549–559.
83. Picatoste B, Ramírez E, Caro-Vadillo A. Sitagliptin reduces cardiac apoptosis, hypertrophy and fibrosis primarily by insulin-dependent mechanisms in experimental type-II diabetes. Potential roles of GLP-1 isoforms. *PLoS One.* 2013; (10):e78330.
84. Gavrilova EA, Zemtsovskiy EV. [Sudden cardiac death and myocardial hypertrophy in athletes]. *Vestnik aritmologii.* 2010;(62):59–61.
85. Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *FASEB J.* 2004;18(10):1150–1152.
86. Leandro CG, Ribeiro da Silva W, Dos Santos JA, Bento-Santos A, Lima-Coelho CH, Falcão-Tebas F, Lagranha CJ, Lopes-de-Souza S, Manhães-de-Castro R, Toscano AE. Moderate physical training attenuates muscle-specific effects on fibre type composition in adult rats submitted to a perinatal maternal low-protein diet. *Eur. J. Nutr.* 2011;11(4):123–134.
87. Friedmann-Bette B, Schwartz FR, Eckhardt H. Similar changes of gene expression in human skeletal muscle after resistance exercise and multiple fine needle biopsies. *J. Appl. Physiol.* 2012;112(2):289–295.

(received 12.12.2014, published online 30.03.2015)

(отримано 12.12.2014, опубліковано 30.03.2015)

