

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

На правах рукописи

ОВЧИННИКОВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ

**ДЕЙСТВИЕ КОМПОЗИЦИИ ПЧЕЛИНОГО МАТОЧНОГО МОЛОЧКА И
ЭКЗОГЕННОГО КОЭНЗИМА Q10 НА ПОКАЗАТЕЛИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ
В УСЛОВИЯХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК**

03.03.01 – физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
д.б.н., доц. А.В. Дерюгина

Нижний Новгород – 2019

Оглавление

Список сокращений	4
Введение.....	8
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1. Химический состав и использование маточного молочка пчёл при физических нагрузках.....	15
1.1.1. Химический состав пчелиного маточного молочка	15
1.1.2. Физиологическое действие маточного молочка в условиях физических нагрузок.....	19
1.2. Характеристика убихинона и подходы к его применению в практике спортивной подготовки.....	23
1.2.1. Физико-химические свойства убихинона	23
1.2.2. Внутриклеточные функции убихинона	24
1.2.3. Влияние убихинона на функциональное состояние организма... ..	27
1.3. Предпосылки к изучению совместного влияния маточного молочка пчёл и коэнзима Q10 на функциональное состояние организма спортсменов	35
Глава 2. Материалы и методы исследования	39
2.1. Материалы исследования.....	39
2.1.1. Характеристика композиции пчелиного маточного молочка и убихинона-10	39
2.1.2. Участники исследования.....	40
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Анализ вариабельности сердечного ритма	42
2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования	48
2.2.3. Методы исследования уровня физической подготовленности	51
2.2.4. Статистическая обработка полученных данных	52
Глава 3. Результаты и их обсуждение	53
3.1. Исследование совместного влияния пчелиного маточного молочка и коэнзима Q10 на параметры вегетативной регуляции сердечного ритма спортсменов в условиях физических нагрузок	53
3.2. Исследование влияния композиции пчелиного маточного молочка и убихинона-10 на показатели окислительного стресса в сыворотке крови и ротовой жидкости спортсменов при физических нагрузках	68

3.3. Исследование совместного действия пчелиного маточного молочка и коэнзима Q10 на некоторые клинико-лабораторные показатели спортсменов при выполнении физических упражнений	79
3.4. Исследование уровня физической подготовленности спортсменов до употребления и на 10 сутки приёма композиции маточного молочка пчёл и убихинона-10	89
3.5. Корреляционный анализ.....	92
3.6. Регрессионный анализ	95
Заключение	104
Выводы	109
Список цитированной литературы	110

Список сокращений

- АД – артериальное давление
АДФ – аденозиндифосфат
АКК – ацетил-коэнзим А карбоксилаза
АМФК – АМФ-активируемая протеинкиназа
АТФ – аденозинтрифосфат
АТФ-синтаза – аденозинтрифосфатсинтаза
АФК – активные формы кислорода
Ацетил-КоА – ацетил-коэнзим А
ВАДА – Всемирное антидопинговое агентство
ВНС – вегетативная нервная система
ВПР – вегетативный показатель ритма
ВР – вариационный размах
ВСР – вариабельность сердечного ритма
ВФ – верхняя фаза
ГК – гексокиназа
ГК1 – главная компонента 1
ГК2 – главная компонента 2
ДК – диеновые конъюгаты
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЦЖК – длинноцепочечные жирные кислоты
ИВВ – индекс вагосимпатического взаимодействия
ИВР – индекс вегетативного равновесия
ИН – индекс напряжения регуляторных систем
ИЦ – индекс централизации
КАТ – каталаза
КИГ - кардиоинтервалограмма
КК – креатинкиназа
КМС – кандидат в мастера спорта России

- КПТ-1 – карнитин-пальмитоил трансфераза-1
- КПТ-2 – карнитин-пальмитоил трансфераза-2
- МГК – метод главных компонент
- МДА – малоновый диальдегид
- ММ – маточное молочко пчёл
- МС – мастер спорта России
- НАД – никотинамидадениндинуклеотид
- НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
- НФ – нижняя фаза
- ОШ – основания Шиффа
- ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции
- ПДГ – пируватдегидрогеназа
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- СБ – себациновая кислота
- СОД2 – митохондриальная марганцевая супероксиддисмутаза
- СОД3 – внеклеточная супероксиддисмутаза
- СЦЖК – среднецепочечные жирные кислоты
- ТК – триеновые конъюгаты
- ФАД — флавинадениндинуклеотид
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭФПЭ – электрофоретическая подвижность эритроцитов
- Akt (serine/threonine-protein kinase B) – серин-треонин протеинкиназа B
- АМо – амплитуда моды
- AMPK (AMP-activated protein kinase) – АМФ-активируемая протеинкиназа
- AS160 (akt substrate of 160 kDa) – фактор обмена гуаниловых нуклеотидов малых гуанозинтрифосфатаз семейства Rab
- CaMKK β (kinase Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase β) – киназа Ca²⁺/кальмодулин-зависимая протеинкиназа изоформы β
- CD36 (cluster of differentiation 36) – кластер дифференцировки 36, белок-транспортер жирных кислот

FINA (Federation Internationale de Natation) – Международная федерация плавания

FOXO3 (the forkhead box O3) – белок семейства транскрипционных факторов FOXO типа 3

GLUT4 (glucose transporter-4) – представитель семейства белков-транспортеров глюкозы типа 4

HF (power in high frequency range of heart rate variability) – мощность спектра высокочастотного компонента ВСР

IRS1 (insulin receptor substrate 1) – субстрат-1 инсулинового рецептора

LF (power in low frequency range of heart rate variability) – мощность спектра низкочастотного компонента ВСР

Mo – мода

NOX2 (NADPH oxidase 2) – НАДФН-оксидаза-2

NOX4 (NADPH oxidase 4) – НАДФН-оксидаза-4

PI3K (phosphoinositide 3-kinase) – фосфатидилинозитол-3-киназа

pNN50 (number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording by the total number of all NN intervals) – число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве

Q10 (coenzyme Q10) – коэнзим Q10, убихинон-10

RMSSD (the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals) – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар кардиоинтервалов

RRNN (mean duration of RR intervals) – среднее значение RR-интервалов

SDNN (standard deviation of all NN intervals) – стандартное отклонение массива RR-интервалов

TBC1D1 (TBC1 domain family member 1) – представитель семейства белков, содержащих TBC домен

TBC1D4 (TBC1 domain family member 4) – представитель семейства белков, содержащих TBC домен

TP (total power of heart rate variability) – суммарная мощность спектра ВСР

TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1) – анкириновый ионный канал переходного рецепторного потенциала

TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) – ванилоидный ионный канал переходного рецепторного потенциала

VLF (power in very low frequency range of heart rate variability) – мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСР

3 β -ГСД2 – 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа

4Г2Н – 4-гидрокси-2-ноненаль

6PFK1 (6-phosphofructo-1-kinase) – 6-фосфофруктокиназа-1

6PFK2 (6-phosphofructo-2-kinase) – 6-фосфофруктокиназа-2

10Г2ДК – 10-гидрокси-2-деценовая кислота

10ГДК – 10-гидроксидекановая кислота

17 β -ГСД3 – 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 3 типа

Введение

Поиск новых эффективных средств и методов оперативной диагностики функционального состояния спортсменов с одной стороны, и необходимость повышения неспецифической резистентности организма в период интенсивных физических нагрузок вкупе с ростом уровня физической подготовленности с другой – являются одними из приоритетных направлений научных исследований физиологии спорта. В связи с этим, большое значение в настоящее время среди всего комплекса проводимых медико-биологических обследований спортсменов приобретает совершенствование неинвазивных скрининговых методов исследования функционального состояния организма наряду с его фармакологической коррекцией (Perini, Veicsteinas, 2003; Staizel, 2004; Шлык, 2009; Deminice et al., 2010; Tékus et al., 2012; Damirchi, Zareei, Saririb, 2015; Guilhem et al., 2015; Sant'Anna et al., 2016). При этом отдельного внимания заслуживают исследования и разработка препаратов комплексного действия, которые оказывают влияние одновременно на несколько факторов, повышающих результативность в спорте, и лишены негативных побочных эффектов. Однако необходимо учитывать, что особую значимость при решении подобных задач несёт в себе факт наличия антидопингового контроля. Иными словами, реализуемые в практике спортивной подготовки методы и средства не должны содержать структур, компонентов, манипуляций, отнесённых Всемирным антидопинговым агентством (ВАДА) к перечню запрещённых (World Anti-Doping Agency, 2019). Среди незапрещённых ВАДА веществ особенно следует выделить класс адаптогенов – биомодуляторов с минимальным побочным действием, корректирующих функциональное состояние организма спортсменов за счёт влияния на метаболические процессы. Механизмы, лежащие в основе действия адаптогенов на организм, остаются недостаточно выясненными до сих пор. Предполагается, что вещества данного класса способны как опосредованно влиять через внеклеточные регуляторные системы на эффекторные исполнительные органы, так и

непосредственно действовать на клеточные структуры (рецепторы, биомембраны), активируя внутриклеточные сигнальные каскады (Кулиненко, 2007). В зависимости от происхождения адаптогены классифицируются на отдельные группы: растительного происхождения (лимонник китайский, родиола розовая, левзея сафлоровидная, элеутерококк колючий, женьшень, аралия маньчжурская и др.), животного происхождения (липоцеребрин, пантокрин, пантогематоген, продукты пчеловодства, мускус (секрет мускусной железы кабарги) и др.), минерального происхождения (мумиё), выделенные из микроорганизмов (продигиозан, зимозан и др.), полученные синтетическим путем (трекрезан, сафинор и др.) (Горчакова, 2006; Сейфулла, Кондрашин, 2011). Одними из таких, незапрещенных ВАДА биологически активных соединений являются пчелиное маточное молочко (ММ) и экзогенный убихинон-10 (Q10) (Крылов, Сокольский, 2000; Rosenfeldt et al., 2003; Shinde, Patil, Tendolkar, 2005; Navas, Villalba, de Cabo, 2007; Littarru, Tiano, 2010; Pavel et al., 2011; Bogdanov, 2012; Alvarez-Suarez, 2017), целесообразность использования которых в качестве полифункциональных биомодуляторов в практике подготовки спортсменов обоснована экспериментально-клиническими исследованиями (Крылов и др., 2007; Cooke et al., 2008; Gokbel et al., 2010; Leelarungrayub et al., 2010; Joksimovic et al., 2011; Gharahdaghi et al., 2013; Ali, Awaad, 2014; Demirci, 2015; Armanfar, Jafari, Dehghan, 2015; Armanfar et al., 2015; Emami et al., 2018). При этом возможность совместного применения названных соединений для оптимизации функционального состояния спортсменов, так же, как и механизмы их сочетанного действия не изучены, что определяет актуальность работы. Между тем, при проведении исследований на животных в модельных системах с различной физической нагрузкой показано, что в случае совместного их введения биологическая активность и эффекты действия на организм со стороны пчелиного маточного молочка, обладающего общетрофическим, антиокислительным и антигипоксическим свойством, и коэнзима Q10, энергезирующего и антиоксидантного соединения, могут взаимопотенцироваться (Крылова, Холодова, 2018; Дубкова, Прокофьева,

Крылова, 2019; Холодова, Храмова, Крылова, 2019). Вышеизложенное определило цель исследования.

Цель исследования

Целью работы явилось исследование сочетанного действия маточного молочка пчёл и экзогенного коэнзима Q10 (убихинона-10) на показатели функционального состояния организма спортсменов при физических нагрузках.

Задачи исследования:

1. Исследовать влияние смеси маточного молочка пчёл и экзогенного убихинона-10 на показатели variability сердечного ритма спортсменов в условиях физических нагрузок.
2. Оценить совместное действие экзогенного коэнзима Q10 и пчелиного маточного молочка на процессы липопероксидации в сыворотке крови и ротовой жидкости спортсменов при физических нагрузках.
3. Выявить влияние композиции пчелиного маточного молочка и экзогенного убихинона-10 на содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, концентрацию лактата в крови и активность креатинкиназы в ротовой жидкости спортсменов в условиях выполнения физических упражнений.
4. Проанализировать корреляционную зависимость между клинико-лабораторными показателями и показателями variability сердечного ритма у спортсменов при физических нагрузках.
5. Определить эффективность влияния композиции маточного молочка пчёл и экзогенного убихинона-10 на результативность выполнения функциональных тестов спортсменами через коррекцию физиолого-биохимических параметров организма.

Научная новизна работы

Впервые установлено комплексное действие совместного применения маточного молочка пчёл и убихинона-10 на показатели variability

сердечного ритма и клинико-лабораторные характеристики спортсменов, реализующееся повышением результативности выполнения физических упражнений.

Впервые показано, что приём композиции пчелиного маточного молочка и экзогенного коэнзима Q10 спортсменами уменьшает напряжение регуляторных систем, усиливает тонус парасимпатического и угнетает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы в постнагрузочном периоде, стимулирует кислородтранспортную функцию крови за счёт увеличения количества эритроцитов и гемоглобина, что сочетается со снижением процессов липопероксидации в сыворотке крови и ротовой жидкости, уменьшением концентрации лактата в крови и активности креатинкиназы в ротовой жидкости при физических нагрузках.

При проведении корреляционного анализа показателей липопероксидации в периферической крови и ротовой жидкости спортсменов впервые показана целесообразность использования смешанной слюны в качестве биологического субстрата неинвазивного исследования концентрации продуктов перекисного окисления липидов в условиях физических нагрузок. Впервые установлена сильная статистическая взаимосвязь между показателями вариабельности сердечного ритма и маркерами окислительного стресса у спортсменов при выполнении функциональных тестов.

С использованием главных компонент впервые установлены корреляции, показывающие, что совместное применение маточного молочка пчёл и экзогенного убихинона-10 повышает результативность выполнения контрольных упражнений спортсменами через формирование более выгодного функционального состояния, характеризующегося модификацией показателей вариабельности сердечного ритма, подавлением окислительного стресса и метаболического ацидоза.

Научно-практическая значимость исследования

Полученные результаты позволяют обосновать целесообразность совместного применения маточного молочка пчёл и экзогенного коэнзима Q10 в практике фармакологического обеспечения процесса спортивной подготовки как вегетомодулирующего, антиоксидантного, антигипоксического, эргогенного средства. Приём композиции маточного молочка и убихинона-10 следует рекомендовать в предсоревновательном периоде при профилактике развития дезадаптивных состояний у спортсменов, связанных с высоким напряжением регуляторных систем, усилением свободнорадикальных процессов, индуцирующих генерацию токсичных продуктов липопероксидации. Вместе с тем, использование смеси убихинона-10 и маточного молочка может быть показано для стимуляции кислородно-транспортной функции крови, ограничения развития метаболического ацидоза и структурно-функциональных нарушений мышечной ткани у спортсменов в условиях интенсификации учебно-тренировочной деятельности. Кроме того, результаты исследований процессов липопероксидации в крови и ротовой жидкости позволяют рекомендовать анализ уровня продуктов перекисного окисления липидов в смешанной слюне в качестве неинвазивного объективного критерия окислительного стресса у спортсменов. Результаты исследования используются в учебном процессе Института биологии и биомедицины и Факультета физической культуры и спорта Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Положения, выносимые на защиту

1. Совместное употребление маточного молочка пчёл и экзогенного коэнзима Q10 спортсменами инициирует модификацию показателей variability сердечного ритма в постнагрузочном периоде за счёт усиления парасимпатических влияний на ритм сердца и угнетения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

2. Снижение оксидативного стресса при приёме смеси пчелиного маточного молочка и экзогенного убихинона-10 показано одновременно в сыворотке крови и ротовой жидкости спортсменов в условиях выполнения функциональных тестов. Неспецифический характер изменений позволяет рекомендовать использование ротовой жидкости для анализа окислительного стресса в организме высококвалифицированных спортсменов.

3. Совместное применение экзогенного коэнзима Q10 и маточного молочка пчёл увеличивает количество эритроцитов и уровень гемоглобина в периферической крови, лимитирует развитие гиперлактатемии, а также уменьшает активность креатинкиназы в ротовой жидкости спортсменов при выполнении физических упражнений.

4. Повышение результативности выполнения функциональных тестов спортсменами при сочетанном приёме пчелиного маточного молочка и экзогенного коэнзима Q10 достигается интеграцией физиолого-биохимических реакций спортсменов, опосредованных уменьшением напряжения систем регуляции сердечного ритма, снижением липопероксидации, уровня лактата в крови и активности креатинкиназы в ротовой жидкости в условиях физической нагрузки.

Апробация результатов исследования

Результаты исследования представлены на XVIII Всероссийской научной конференции «Апитерапия сегодня: успехи апитерапии» (Рыбное, 2016), XV Всероссийской научно-практической конференции «Оптимизация учебно-тренировочного процесса» (Нижний Новгород, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Лабораторная диагностика – клинической медицине: традиции и новации» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Физическое воспитание и спорт: актуальные вопросы теории и практики» (Ростов-на-Дону, 2017), XXII Всероссийской научно-методической конференции «Подготовка кадров для силовых структур: современные направления и образовательные технологии»

(Иркутск, 2017), XXII Европейском конгрессе клинической химии и лабораторной медицины «Euromedlab 2017» (Афины, Греция, 2017), XXXXVI Международном пчеловодческом конгрессе «Аrimondia» (Стамбул, Турция, 2017), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы взаимодействия образовательных организаций и практических подразделений правоохранительных органов России в ходе профессионального обучения» (Нижний Новгород, 2018), I Всероссийской научно-практической конференции «Аписфера: научные достижения в пчеловодстве и апитерапии» (Нижний Новгород, 2019), XXIII Европейском конгрессе клинической химии и лабораторной медицины «Euromedlab 2019» (Барселона, Испания, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из которых 7 в реферируемых журналах, рекомендованных ВАК России для публикации результатов кандидатских диссертаций, и рецензируемых научных изданиях, входящих в международные системы цитирования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из списка сокращений, введения, обзора литературных данных, описания методики и организации исследования, изложения полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Полный объем диссертации составляет 135 страниц печатного текста, включая 18 рисунков и 12 таблиц. Библиографические указания содержат 215 источников, из которых 161 иностранный.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Химический состав и использование маточного молочка пчёл при физических нагрузках

1.1.1. Химический состав пчелиного маточного молочка

Пчелиное маточное молочко представляет секрет аллотрофических желез пчёл-кормилиц, предназначенный для первоначального (до трёх суток) вскармливания личинок всех стаз, облигатного кормления личинок матки и её питания (последней) в репродуктивный период (Хисматуллина, 2005).

Пчелиное маточное молочко имеет гетерогенный состав и включает более 110 компонентов (Marconi et al., 2002; Sabatini et al., 2009; Губергриц, Клочков, 2011; Bogdanov, 2012; Alvarez-Suarez, 2017) (табл. 1).

Таблица 1

Состав пчелиного маточного молочка (Sabatini et al., 2009)

Наименование компонента	Нативное маточное молочко пчёл	Лиофилизированное маточное молочко пчёл
Вода (%)	60-70	< 5
Липиды (%)	3-8	8-19
10-окси-2-деценвая кислота (%)	> 1,4	> 3,5
Протеин (%)	9-18	27-41
Фруктоза, глюкоза, сахароза (%)	7-18	-
Фруктоза (%)	3-13	-
Глюкоза (%)	4-8	-
Сахароза (%)	0,5-2,0	-
Зольность (%)	0,8-3,0	2-5

Суммируя имеющиеся данные с учётом сезонных, региональных и возрастных колебаний состава, различия методов заготовки, переработки, консервирования, хранения и анализа, в нативном маточном молочке пчёл содержится 60-70% воды и 30-40% сухого остатка, в котором больше всего белков – 10-58% (Ramadan, Al-Ghamdi, 2012), также много углеводов (9-40%) и липидов (2-19%) (Sabatini et al., 2009; Губергриц, Клочков, 2011; Bogdanov,

2012; Alvarez-Suarez, 2017). Вместе с тем, в значительном количестве представлены свободные органические и аминокислоты (7-32%), в меньшем – минеральные компоненты (до 4%) (Stocker et al., 2005; Bogdanov, 2012; Alvarez-Suarez, 2017). Остальные элементы (до 16%) содержатся в минорных концентрациях (Хисматуллина, 2010; Губергриц, Клочков, 2011).

Азотистые соединения пчелиного маточного молочка электрофоретически делятся на 5-8 белковых фракций, которые примерно на 60% представлены альбуминами и глобулинами в соотношении 2:1 (Крылов, Сокольский, 2000). При этом характерной особенностью протеиновой фракции маточного молочка является наличие гамма-глобулиновой фракции, что может объяснять его выраженное иммуностропное действие (Крылов, Сокольский, 2000). Кроме того, в маточном молочке обнаружены практически все известные аминокислоты (в т.ч. восемь незаменимых): треонин, лизин, валин, лейцин, изолейцин, триптофан, глицин, тирозин, метионин, фенилаланин, гистидин, аргинин, аспараговая кислота, серин, глутаминовая кислота, цистин, аланин и т.п. (Boselli et al., 2003; Popescu, Mărghitaş, Dezmirean, 2008; Bărnuţiu et al., 2011). В маточном молочке преобладают пролин и оксипролин (Popescu, Mărghitaş, Dezmirean, 2008; Bogdanov, 2012; Alvarez-Suarez, 2017), содержание которых может достигать 80% аминокислотного состава (Крылов, Сокольский, 2000).

Кроме собственно протеинов, в маточном молочке показано наличие липо- и гликопротеидов, а также в следовом количестве ферментов (Popescu, Mărghitaş, Dezmirean, 2008; Bărnuţiu et al., 2011; Bogdanov, 2012; Alvarez-Suarez, 2017). Ферменты маточного молочка пчёл представлены глюкозооксидазой, фосфатазой и холинэстеразой, и др. (Хисматуллина, 2005).

Углеводный компонент пчелиного маточного молочка представлен в основном моносахаридами – фруктозой и глюкозой (Bogdanov, 2012; Daniele, Casabianca, 2012), что составляет 90% суммарной концентрации сахаров (Alvarez-Suarez, 2017), тогда как концентрация сахарозы варьирует в широких пределах (Sesta, 2006). Олигосахариды: треалоза, мальтоза, гентиобиоза,

изомальтоза, раффиноза, эрлоза, мелезитоza, представлены в следовых концентрациях (Popescu et al., 2009; Daniele, Casabianca, 2012; Wytrychowski et al., 2013). Наличие последних играет значимую роль в процессе идентификации характерных особенностей образца, а также в ряде случаев является индикатором подлинности продукта (Marconi et al., 2002).

Липиды и органические кислоты пчелиного маточного молочка включают стерины (до 3%), триглицериды – 0,8%, фосфолипиды – 1,3%, воск – 0,05%, жирные кислоты – до 6,5% (Terada, Narukawa, Watanabe, 2011; Bogdanov, 2012; Li, Huang, Xue, 2013). Стерины представлены в основном холестерином и его производными (Крылов, Сокольский, 2000).

При этом следует подчеркнуть, что липидный состав маточного молочка пчёл не имеет аналогов, так как на 80-90% состоит из свободных жирных кислот с углеродной цепью в 8-10 атомов (Bogdanov, 2012; Alvarez-Suarez, 2017). Наибольшую долю этих кислот в липидной фракции маточного молочка представляют 10-гидроксидекановая кислота и 10-гидрокси-2-деценная кислота, которым приписывают специфическую активность и реализацию широкого спектра биологического действия пчелиного маточного молочка (Schmidt, Buchmann, 1992; Melliou, Chinou, 2005; Terada, Narukawa, Watanabe, 2011; Alvarez-Suarez, 2017). Кроме того, эффективность их влияния на метаболизм достигается возможностью всасывания в энтероцитах желудочно-кишечного тракта без превращений (Крылов, Сокольский, 2000).

Из минеральных компонентов в пчелином маточном молочке обнаружены калий, натрий, кальций, фосфор и др. со значительным преобладанием калия (Benfenati, Sabatini, Nanetti, 1986; Stocker et al., 2005; Popescu, Mărghitaş, Dezmirean, 2008), а также микроэлементы (марганец, железо, медь, цинк и др.) – всего более 100 соединений и зольных элементов, характерных для животного организма (Serra Bonvehí, 1991; Stocker et al., 2005; Popescu, Mărghitaş, Dezmirean, 2008; Bogdanov, 2012) (табл. 2).

Основные минеральные компоненты, входящие в состав пчелиного маточного молочка (Serra Bonvehi, 1991)

Наименование микроэлемента	Содержание, мг/100 г
Калий (K)	200-1000
Кальций (Ca)	25-85
Магний (Mg)	20-100
Цинк (Zn)	0,7-8
Железо (Fe)	1-11
Медь (Cu)	0,33-1,6

Спектр витаминов, входящих в состав маточного молочка пчёл в основном представлен ниацином, пантотеновой кислотой, пиридоксином, рибофлавином, тиамином, фолиевой кислотой и др. (Bărnăuțiu et al., 2011; Alvarez-Suarez, 2017) При этом отмечено наибольшее содержание пантотеновой кислоты (до 200 мкг/г) (Bogdanov, 2012; Alvarez-Suarez, 2017). Schmidt J.O. и Buchmann S.L. (1992) показано наличие следов витамина С (Schmidt, Buchmann, 1992). Также получены данные о содержании в пчелином маточном молочке жирорастворимых витаминов А, Е, D (Bărnăuțiu et al., 2011; Alvarez-Suarez, 2017).

Кроме того, в маточном молочке пчёл обнаружены: биоптерин (25 мкг/г свежего веса) и неоптерин (5 мкг/г свежего веса) (Хисматуллина, 2005), свободные нуклеотиды и нуклеиновые кислоты (Xue et al., 2009; Zhou et al., 2012; Wu et al., 2015), нейромедиатор ацетилхолин (1 мг/г сухого веса) (Wei et al., 2009; Bogdanov, 2012), глюконовая (1,4% от свежего веса), бензойная (8-15 мг/кг) кислоты, а также незначительное содержание яблочной, молочной и лимонной кислот (Kim, Son, Oh, 1989; Bărnăuțiu et al., 2011; Alvarez-Suarez, 2017). Вместе с тем, в маточном молочке установлено наличие АТФ, а также аденозиновых, гуанозиновых и цитидиновых моно- и дифосфатов (Xue et al., 2009; Zhou et al., 2012; Wu et al., 2015).

Показано присутствие в составе пчелиного маточного молочка половых гормонов (Крылов, Сокольский, 2000; Bogdanov, 2012): тестостерона в

чрезвычайно малом количестве (Vittek, Slomiany, 1984; Melliou, Chinou, 2014), а также следовое количество эстрадиола и прогестерона (Bogdanov, 2012), составляющих в сумме около 0,8 мкг/100 г маточного молочка.

Значимым результатом стало выделение из маточного молочка фактора роста – белка с молекулярной массой 57 кДа, механизм действия которого заключается в активации внутриклеточных сигнальных факторов, которые стимулируют синтез ДНК гепатоцитов, оптимизируя процессы пролиферации и регенерации гепатоцитов, регуляции их апоптоза (Kamakura, Suenobu, Fukushima, 2001; Kamakura, 2012).

Представленный состав пчелиного маточного молочка свидетельствует о наличии компонентов общетрофического и регуляторного действия, что обосновывает актуальность его исследования при физических нагрузках.

1.1.2. Физиологическое действие маточного молочка в условиях физических нагрузок

Одним из важных направлений исследований в физиологии спорта и спортивной медицине является изучение специфики ответных реакций систем организма при использовании маточного молочка пчёл и его препаратов в условиях выполнения физических упражнений.

Способность повышать устойчивость организма к физической нагрузке одними из первых показали Hinglais Н. и соавторы (Hinglais Н., Hinglais М., Gautherie, 1956), что в дальнейшем подтвердили и отечественные исследователи (Васильева, 1962; Лупачев, 1962). Авторы, вводя мышам подкожно 1-10 мг/кг маточного молочка в течение 10 дней, показали увеличение у них продолжительности двигательной активности: существенное (в некоторых сериях более, чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой животных) увеличение времени принудительного плавания животных и времени удержания их на воде. Позднее Никулин А.А. и Якушева Е.И. (1988) показали, что 10-дневное скармливание пчелиного маточного молочка в дозе 5

мг/кг/сут увеличивает время бега крыс на движущейся дорожке в 3,5 раза (Никулин, Якушева, 1988). При этом Рачков А.К. и соавторы (1993) установили следующий порядок эффективности препаратов маточного молочка пчёл: нативное маточное молочко – нативное адсорбированное на лактозе – лиофилизированное маточное молочко, который характеризует степень проявления их положительного влияния на рост физической работоспособности белых крыс в опытах с плаванием (Рачков и др., 1993).

Оценивая физическое состояние спортсменов по их способности максимально задерживать дыхание на вдохе при назначении маточного молочка в дозе 90 мг 3 раза в сутки в течение 15 дней, показано, что устойчивость к гипоксии и гиперкапнии существенно возрастала, что выражалось в увеличении времени задержки дыхания в среднем на 20 секунд (Сауткин, Макарова, Узбекова, 1994). В дальнейшем Сауткин М.Ф. и соавторы установили, что повышается не только устойчивость испытуемых к гипоксии, но и увеличивается среднее время выполнения статической работы с нарастанием максимального потребления кислорода, что характеризует возрастание проявления такого физического качества как выносливость. С целью улучшения спортивных результатов независимо от преимущественного характера энергопродукции (аэробного или анаэробного) авторы рекомендуют смесь маточного молочка и цветочной пыльцы. В другом исследовании, Сауткин М.Ф. и Узбекова Д.Г. (2010) изучали влияние препарата, содержащего пчелиное маточное молочко (в 100 мл 45% раствора этанола 2,4 г нативного маточного молочка пчёл), на физическую работоспособность лиц женского пола в возрасте от 17 до 20 лет. Испытуемые принимали препарат в дозе по 10 капель 3 раза в сутки (100 мг пчелиного маточного молочка ежедневно). Было установлено повышение устойчивости организма к гипоксии, определяемой с помощью пробы Штанге, и статистически значимое улучшение вазомоторной реакции испытуемых по сравнению с контрольной группой (Сауткин, Узбекова, 2010).

Joksimovic A. и соавторы (2011) обнаружили реализацию анаболического эффекта, исследуя действие препарата на основе пчелиного маточного молочка на 13 морфологических показателей 25 футболистов в возрасте 12 лет. В течение 2 месяцев 15 испытуемых экспериментальной группы принимали маточное молочко, одновременно с 10 футболистами контрольной группы испытывая регулярные физические нагрузки (4 раза в неделю). Результаты исследования показали статистически значимое увеличение роста на 1,66 см, массы тела, мышечного компонента на 2,13%, а также снижение жирового компонента на 2,76% у испытуемых экспериментальной группы в окончательном измерении по сравнению с исходными значениями. Кроме того, наличие статистически значимого роста значений отмечено также по другим антропометрическим параметрам: окружность бедра увеличилась на 2,59 см, окружность голени – на 1,2 см, что, по мнению авторов, играет важную роль в физическом развитии молодых спортсменов в период интенсивной двигательной деятельности (Joksimovic et al., 2011).

Исследование влияния приёма разных доз маточного молочка на биохимические показатели пловцов приведено Saritas N. и соавторами (2011). Испытуемые первой, второй и третьей групп получали 2 г, 1 г и 500 мг маточного молочка в сутки соответственно в течение 4 недель, ежедневно проплывая дистанцию 20 км за 2 часа 5 дней в неделю. Спортсмены контрольной группы получали плацебо. После приёма вышеуказанных доз маточного молочка авторы отмечают увеличение уровня мочевины и креатинина у испытуемых всех групп наряду с отсутствием статистически значимых изменений содержания глюкозы, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (Saritas et al., 2011).

Продemonстрировано положительное влияние маточного молочка в составе препарата «АП-ИТОН 25» на физическую работоспособность, физиологические и биохимические параметры, а также антиоксидантный и

иммунный статус легкоатлетов. Спортсмены исследуемых групп препарат применяли курсом в течение 21 дня по 4 таблетки в сутки, в отличие от испытуемых контрольной группы, принимавших плацебо в аналогичный период. Одна таблетка «АП-ИТОН 25» содержит 0,36 г адсорбированного маточного молочка пчёл. Тестирование физической работоспособности проводилось в виде бега на тредбане до физического изнеможения со ступенчато повышающейся мощностью работы до употребления, на 10 и 21 сутки приёма препарата. В результате было установлено, что длительность бега у спортсменов, принимавших препарат на основе пчелиного маточного молочка, существенно увеличилась сравнительно с контрольной группой на 10 (на 7,4%) и 21 (на 20,8%) день теста, и продолжала сохраняться на высоком уровне в течение 5 дней после прекращения приёма препарата. Вместе с тем, по данным хемилюминесценции крови исследователи отмечают торможение свободнорадикальных процессов в ответ на приём препарата маточного молочка в условиях выполнения бега до физического изнеможения. При сравнении АД, ЧСС, концентрации в крови лактата, глюкозы, белка, мочевины у спортсменов исследуемой группы не было установлено статистически значимой разницы относительно контрольной группы испытуемых. Кроме того, среди иммунологических показателей авторами представлены данные об увеличении концентрации иммуноглобулина IgA, количества лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров в крови после 21 суток приёма препарата в сравнении с исходными значениями (Крылов и др., 2007).

На основе вышеизложенного следует утверждать о целесообразности использования маточного молочка пчёл в практике спортивной подготовки с целью расширения адаптационных возможностей организма.

1.2. Характеристика убихинона и подходы к его применению в практике спортивной подготовки

1.2.1. Физико-химические свойства убихинона

Убихиноны – это 2, 3-диметокси-5-метилпропенил-1, 4-бензохиноны с полиизопrenoидной боковой цепью в 6-м положении (Morton, 1971; Ключников, Гнетнева, 2008; Житникова, 2011). Число остатков изопрена в боковой цепи убихинонов у разных организмов варьируется от 6 до 10. По принятой в настоящее время номенклатуре убихиноны обычно обозначаются следующим образом: в окисленной форме как $Co\ Q_n$ или Q_n (кофермент Q), в восстановленной форме – Q_nH , где n – количество пренильных звеньев, содержащихся в убихиноне (Уайт и др., 1981).

После окончательного установления в 1958 году химической структуры убихинона был произведён его синтез посредством конденсации хинонового ядра с изопреноидным спиртом при наличии кислоты как катализатора (Isler et al., 1958). Наиболее пригодный и малозападный путь синтеза был предложен позднее из 2, 3-диметокси-5-метил-гидрохинона (Самохвалов, Обольникова, 1967). Выделенные из тканей организма убихиноны представляют собой кристаллические соединения желто-оранжевого цвета, обладающие чувствительностью к свету, гидрофобные свойства которых определяются присутствием полипренильной цепи, которая нарастает с увеличением n . Убихиноны растворимы в углеводородах и жирах, а также ограниченно в спиртах, в воде, в свою очередь, практически нерастворимы, обладают устойчивостью в кислой среде и нестабильностью в щелочной. Убихиноны чувствительны к ультрафиолетовому облучению и устойчивы при нагревании до 60-70°C (Федуров, 1976; Bhagavan, Chopra, 2006).

Рядом авторов показано, что у человека основным гомологом, обнаруженным в тканях организма, является убихинон-10, который синтезируется естественным путём из мевалоновой кислоты и продуктов обмена тирозина и фенилаланина (Березов, Коровкин, 1998) при участии

витаминов В₂, В₃, В₆, В₁₂, С, фолиевой и пантотеновой кислот, а также нескольких микроэлементов (Morton, 1971; Shinde, Patil, Tendolkar, 2005; Житникова, 2011). Это многоступенчатый процесс, регулируемый несколькими ферментными системами (Watanabe, Suzuki, Seki, 1971; Turunen, Olsson, Dallner, 2004). По этой причине убихинон-10 не может быть отнесён к витаминам. В то же время, нарушение его метаболизма в организме и как следствие – биоэнергетических процессов, сопровождается выраженными патологическими сдвигами, похожими на отдельные проявления дефицита витамина Е и витамина К (Матусис, 1975).

Внутри клеток основная масса убихинона-10 локализована преимущественно во внутренней мембране митохондрий, где представляет собой гидрофобную молекулу, растворённую в фосфолипидном бислое. Кроме того, он обнаружен в плазматической мембране, ядерной и микросомальной фракциях, клеточном соке (Донченко, 1988; Bhagavan, Chopra, 2006; Navas, Villalba, de Cabo, 2007). При этом, наибольшее его количество содержится в митохондриях клеток таких энергопотребляющих органов, как сердце (максимальный уровень), печень, почки, поджелудочная железа и др. (Linnane, Eastwood, 2004). В свою очередь, среди митохондриальных липидов содержание убихинона (по параметру стереохимии) значительно превосходит содержание других компонентов дыхательной цепи митохондрий, что позволяет утверждать о его важной роли в функционировании последней (Duberley et al., 2014).

1.2.2. Внутриклеточные функции убихинона

Дыхательная цепь митохондрий клетки обеспечивает акцептацию и транспорт восстановительных эквивалентов, направляя их на химическое взаимодействие с кислородом, приводящее к образованию молекулы воды. Одновременно функционирует механизм восприятия потенциальной свободной энергии с аккумулярованием её в виде высокоэнергетических фосфатов

(Березов, Коровкин, 1998). Дыхательная цепь в митохондриях начинается от НАД- или ФАД-зависимых дегидрогеназ, проходит через флавопротеины и цитохромы, и заканчивается молекулярным кислородом (рис. 1).

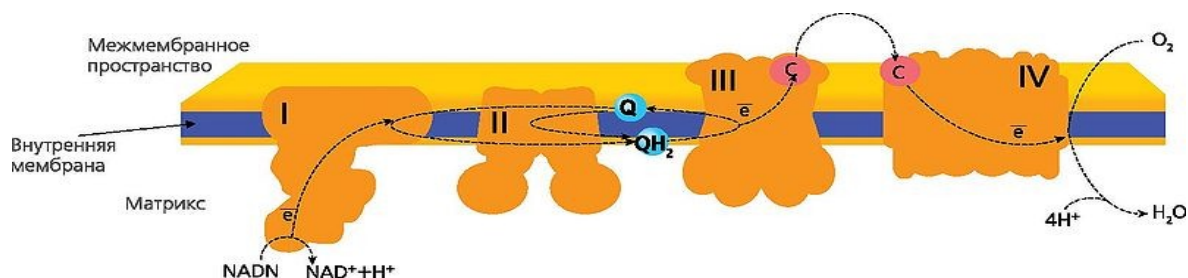


Рис. 1. Схема компонентов электрон-транспортной цепи митохондрий и участие в ней убихинона (Березов, Коровкин, 1998)

Как видно из рисунка 1, в дыхательной цепи митохондрий убихинон выполняет функцию переносчика, обеспечивающего связь комплекса I и комплекса II с цитохромом b (Crane, 2001). Так, убихинон выступает в качестве акцептора электронов, донорами которых выступает целый ряд субстратов при участии мембранных дегидрогеназ митохондрий. На электроотрицательном конце цепи дегидрогеназы катализируют транспорт восстановительных эквивалентов от субстратов на НАД^+ , который реализуется двумя путями: в случае, если субстратом выступают α -кетокислоты, пируват и кетоглутарат, в транспорте электронов на НАД^+ участвуют дегидрогеназы, содержащие липоат и ФАД; перенос восстановительных эквивалентов другими дегидрогеназами, использующими в качестве субстрата 3-гидроксиацил-коэнзим А, 3-гидрооксибутират, пролин, малат и изоцитрат, реализуется непосредственно на НАД^+ дыхательной цепи. Кроме этого, убихинон служит акцептором восстановительных эквивалентов, которые переносятся от субстратов при участии флавопротеиновых дегидрогеназ. К таким субстратам относятся сукцинат, холин, глицерол-3-фосфат, саркозин, диметилглицин и ацил-коэнзим А. Показано, что флавиновым компонентом данных дегидрогеназ служит ФАД (Crane, 2001; Shinde, Patil, Tendolkar, 2005; Duberley et al., 2014).

При исследовании функций убихинона в клетке была установлена их основная роль – участие в электрон-транспортной цепи митохондрий (Crane,

2001; Shinde, Patil, Tendolkar, 2005; Duberley et al., 2014). Данный факт доказывали следующие данные: во-первых, все изученные препараты митохондрий содержат большое количество убихинона; во-вторых, экстракция убихинона органическими растворителями ведёт к утрате митохондриями способности окислять сукцинат и НАДН, а добавление экзогенного убихинона восстанавливает сукцинатаксидазную и НАДН-оксидазную активность; в-третьих, убихинон окисляется в митохондриях при наличии кислорода и находится в них в восстановленном состоянии в присутствии субстратов и цианида; в-четвёртых, введённый экзогенный убихинон восстанавливается в присутствии митохондрий и субстратов, а соответствующий гидрохинон окисляется при инкубации его в аэробных условиях при наличии митохондрий; в-пятых, из митохондрий выделена ферментная система с убихинон-редуктазной активностью и оксидаза, окисляющая восстановленный убихинон; в-шестых, ряд оксидопроизводных убихинона ингибируют дыхание митохондрий (Folkers, Watanabe, Kaji, 1977; Crane, 2001; Shinde, Patil, Tendolkar, 2005).

В гипотезе «Q-цикла», предложенной Mitchell P. (1979) и принятой в настоящее время большинством исследователей, считается, что убихинон выполняет важную роль в переносе электронов и протонов во внутренней мембране митохондрий (Mitchell, 1979). Для восстановления убихинон присоединяет 2 электрона и 2 протона. Присоединив электроны от I или II комплекса, убихинон присоединяет и протоны из матрикса. Образовавшийся убихинол (CoQH_2) перемещается в направлении противоположной стороны мембраны. Находясь в середине пути от одной поверхности мембраны до другой, CoQH_2 окисляется в семихинонную форму ($\text{CoQ}^\cdot$) с участием негемового железосерного белка (FeS^{3+}). От FeS^{3+} электроны направляются к цитохрому c_1 и далее к цитохрому c . Протоны H^+ , освобождающиеся при окислении CoQH_2 , с участием FeS^{3+} , транспортируются через оставшуюся часть мембраны в межмембранное пространство. Семихинон, образовавшийся из CoQH_2 при утрате последним одного электрона и двух протонов,

восстановливает гем b_1 . Гем b_1 передает электрон предварительно окисленному гему b_2 . Цикл завершается диффузией образовавшегося CoQ к поверхности мембраны, обращенной в матрикс. Суммарным итогом процесса является генерация $\Delta\mu_H^+$ вследствие переноса через мембрану H^+ (Скулачев, 1989; Crane, 2001; Shinde, Patil, Tendolkar, 2005).

Таким образом, в результате одного полного цикла окисления-восстановления убихинона происходит одновременный транспорт двух протонов и двух электронов с внутренней поверхности мембраны митохондрий на наружную с дальнейшей транслокацией одного из электронов к внутренней поверхности мембраны (Crane, 2001; Shinde, Patil, Tendolkar, 2005).

Доказательством и логическим следствием высокой специфичности участия убихинона и его регуляторной роли в процессах окислительного фосфорилирования являются выраженный терапевтический эффект действия и широкое практическое применение его синтетических производных, в особенности в последние годы в практике клинической медицины, для предупреждения и эффективного лечения патологических состояний различной этиологии, в основе которых лежат нарушения биоэнергетических процессов в клетке.

1.2.3. Влияние убихинона на функциональное состояние организма

Функциональная значимость коэнзима Q10 в дыхательной цепи явилась основанием для исследования роли данного соединения в предупреждении развития энергодефицитных и иных преморбидных состояний в организме спортсменов. Исследования в этом направлении, проводимые особенно интенсивно в последние годы, представляют собой вполне самостоятельную область современной медицинской биохимии спорта и биотехнологии спорта.

В целях совершенствования фармакологического обеспечения системы спортивной подготовки предпринимались многочисленные попытки исследования кофермента Q10 на предмет использования спортсменами в

качестве эффективного эргогенного средства. Так, Ylikoski T. и соавторы (1997) в двойном слепом перекрестном исследовании изучали влияние препарата, содержащего коэнзим Q10 («Bio-Qinon Pharma Nord»), на показатели физической работоспособности (аэробный и анаэробный порог, максимальное потребление O₂) у 25 лыжников-гонщиков национального уровня. Спортсмены принимали препарат в количестве 90 мг/сут в течение 6 недель. Установлено статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке по всем изучаемым показателям у 94% спортсменов исследуемой группы сравнительно с 33% в группе плацебо (Ylikoski et al., 1997).

В результате приёма экзогенного коэнзима Q10 в количестве 300 мг/сут в течение 8 дней показан рост проявления анаэробной выносливости, сопровождающийся субъективным чувством уменьшения болевых ощущений в мышечной ткани у испытуемых после выполнения скоростного теста (Mizuno et al., 2008).

Увеличение преодолеваемой дистанции и рост среднего времени бега до физического изнеможения на 12,9% и 7,9% соответственно отмечается при использовании коэнзима Q10 высококвалифицированными легкоатлетами в качестве биологически активной добавки к пище (Fiorella et al., 1991).

Показано, что коэнзим Q10 может значительно увеличивать использование кислорода клетками (Demirci, 2015). Так, приём кофермента Q10 лыжниками в дозе 100 мг/сут и 200 мг/сут в течение 14 дней увеличивает жизненную емкость легких, объём форсированного выдоха, форсированную жизненную ёмкость лёгких и максимальное потребление кислорода (Demirci, 2015). Аналогичные результаты получены в работе Gharahdaghi N. и соавторов, которые установили повышение максимального потребления кислорода у футболистов в результате приёма коэнзима Q10 в течение 4 недель (Gharahdaghi et al., 2013). Отмечается рост максимального потребления кислорода у высококвалифицированных волейболистов при приёме внутрь экзогенного коэнзима Q10 в дозе 100 мг/сут в течение 10 дней (Zeppili et al., 1991). Аналогичная динамика вышеуказанного показателя, сопровождающаяся

повышением концентрации убихинона-10 в плазме крови, приведена и в случае с квалифицированными баскетболистами (Amadio et al., 1991).

По результатам «теста Брюса» Khanvari T. и соавторами (2016) установлено снижение уровня кортизола, содержания креатинкиназы и лактата в плазме крови, а также увеличение максимального потребления кислорода у испытуемых после 14 суток приёма коэнзима Q10 в дозе 5,2 мг/кг/сут в сравнении с плацебо (Khanvari et al., 2016).

В другом исследовании, напротив, изучение влияния 4 недель приёма коэнзима Q10 на аэробную мощность и максимальное потребление кислорода не показало статистически значимых изменений в сравнении с плацебо. При этом концентрация убихинона-10 в сыворотке крови испытуемых экспериментальной группы была статистически значимо выше при отсутствии подобных изменений в мышечной ткани. Последний полученный результат авторы связывают с неспособностью экзогенного коэнзима Q10 проникать к митохондриальной мембране миоцитов (Zhou et al., 2005).

В ходе параллельного группового исследования Weston S.B. и соавторы (1997) оценивали аэробные возможности и уровень коэнзима Q10 в крови у 18 действующих спортсменов (велосипедистов и триатлонистов) до и после 28 дней приёма убихинона-10 (в дозе 1 мг/кг/сут) или плацебо. В результате тестирования (езда на велоэргометре до физического изнеможения) не было выявлено роста аэробной выносливости, несмотря на значительное (более чем вдвое) увеличение концентрации кофермента Q10 в плазме у испытуемых экспериментальной группы исследования (Weston et al., 1997).

Показано отсутствие влияния коэнзима Q10 на максимальное потребление кислорода и энергетический метаболизм в мышечной ткани, определяемый методом ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, в перекрёстном исследовании Nielsen A.N. и соавторов (1999), где приём коэнзима Q10 высококвалифицированными триатлонистами осуществлялся в количестве 100 мг/сут совместно с витамином Е и витамином С в течение 6 недель (Nielsen et al., 1999). Аналогичные результаты в плане отсутствия

статистически значимых различий между группами в уровне максимального потребления кислорода и лактатного порога были получены в исследовании, где коэнзим Q10 испытуемые принимали в течение 2 месяцев в дозе 150 мг/сут (Porter et al., 1995).

Согласно результатам Gokbel H. и соавторов (2010), приём экзогенного коэнзима Q10 в дозе 100 мг/сут в течение 8 недель увеличивает среднюю мощность выполнения 5 повторения в заданном контрольном упражнении и может применяться в качестве эргогенного средства (Gokbel et al., 2010).

Доказательства увеличения толерантности организма к физической нагрузке (на 5%) в результате приёма кофермента Q10 в дозе 100 мг/сут в течение 8 недель представлены Bonetti A. и соавторами (Bonetti et al., 2000). В параллельном групповом исследовании приняли участие 28 квалифицированных велосипедистов. Однако в ходе выполнения теста на велоэргометре со ступенчато возрастающей мощностью работы (50 Вт/мин) до физического изнеможения не было зафиксировано статистически значимого увеличения аэробного и анаэробного порога в сравнении с плацебо, несмотря на увеличение концентрации убихинона в плазме. Авторы пришли к выводу, что увеличение времени выполнения заданного функционального теста без признаков повышения аэробной и анаэробной мощности при выполнении упражнения может быть связано с антиоксидантными свойствами коэнзима Q10 (Bonetti et al., 2000).

Важным направлением исследований является определение специфики связи между приёмом экзогенного убихинона-10 и биохимическими реакциями систем организма в условиях физических нагрузок. Snider I.P. и соавторы (1992) исследовали влияние препарата «Coenzyme Athletic Performance System» (CAPS) на физическую работоспособность и биохимический статус испытуемых. CAPS содержит 100 мг коэнзима Q10, 500 мг цитохрома C, 100 мг инозина и 200 мг витамина E. В двойном перекрёстном исследовании приняли участие 11 высококвалифицированных триатлонистов мужского пола, которые получали 3 суточные дозы либо CAPS, либо плацебо (дикальцийфосфат) в

течение четырёх недель. Было установлено, что среднее время наступления физического изнеможения в ходе тестирования для испытуемых, потребляющих CAPS, составило 223 минуты, в то время как в группе плацебо – 215 минут. Преимущество в физической работоспособности между первым и последним участником эксперимента составило 3,7%, однако авторы не считают полученную разницу существенной. При этом статистически значимых различий в концентрации глюкозы, лактата, свободных жирных кислот в крови до и после приёма препаратов отмечено не было (Snider et al., 1992). Позднее установлено, что приём коэнзима Q10 может вызывать уменьшение содержания лактата и лактатдегидрогеназы, а также стимулировать синтез АТФ в культурах клеток мышечной ткани (Okamoto et al., 1995). В другом исследовании показано, что 90 минут бега на тредбане, сопровождающегося предварительным введением крысам экзогенного убихинона, снижает плазменные уровни лактатдегидрогеназы и креатинкиназы в сравнении с контролем (Shimomura et al., 1991). Более того, обнаружено проявление аналогичных изменений в исследовании, проводимом при участии квалифицированных спортсменов. Показана положительная динамика уменьшения активности лактатдегидрогеназы и креатинкиназы, снижения уровня лактата, нормализации артериального давления и сердечного ритма в течение 7 суток приёма экзогенного коэнзима Q10 спортсменами в дозе 100 мг/сут и 200 мг/сут с параллельным ежедневным выполнением физических упражнений продолжительностью 2 часа в сутки и интенсивностью 70-80% от максимально доступной индивидуально. При этом наибольшие изменения наблюдались в группе испытуемых, принимавших убихинон-10 в количестве 200 мг/сут (Shimomura et al., 1991).

В ряде работ были исследованы эффекты действия коэнзима Q10 на липидный обмен в условиях выполнения теста на велоэргометре до физического изнеможения. Отмечается, что приём коэнзима Q10 испытуемыми в течение 4 недель в дозе 100 мг/сут способствует снижению концентрации свободных жирных кислот в крови за счёт стимуляции липидного обмена. Это

важно учитывать при анализе эффектов убихинона-10, выражающихся в положительной динамике значений показателей аэробной выносливости (Zuliani et al., 1989; Cerioli, Tirelli, Mustani, 1991).

Установлено антиоксидантное действие экзогенный коэнзим Q10 при различных физических нагрузках. В частности, в ряде работ отмечено снижение уровня продуктов липопероксидации у квалифицированных каратистов (Ali, Awaad, 2014) и легкоатлетов (Armanfar, Jafari, Dehghan, 2015; Armanfar et al., 2015). При этом отмечается увеличение активности антиоксидантной системы организма. Показано, что уровень каталазы и глутатионпероксидазы после окончания 60-минутного футбольного матча был статистически значимо выше в группе спортсменов, ежедневно в течение 3 месяцев принимавших биологически активную добавку, содержащую в своём составе коэнзим Q10 (Tauler et al., 2008).

Ранее в исследовании на крысах показано, что скормливание животным экзогенного убихинона 2 раза в неделю в течение месяца снижает интенсивность процессов перекисного окисления липидов по итогам 10-минутного тредмил-теста, одновременно увеличивая продолжительность его выполнения (Faff, Frankiewicz-Jozko, 1997).

Уменьшение проявления оксидативного стресса, индуцированного физической нагрузкой, в ответ на использование убихинона-10 испытуемыми как однократно, так и в течение 14 суток в количестве 200 мг/сут установлено в исследовании Cooke M. и соавторов (Cooke et al., 2008). По результатам выполнения нескольких функциональных тестов анаэробной направленности выявлено увеличение активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови спортсменов, принимавших коэнзим Q10, в сравнении с контролем. Наряду с этим авторами установлено увеличение максимального потребления кислорода и средней продолжительности выполнения теста до физического изнеможения испытуемыми экспериментальной группы, а также рост концентрации убихинона-10 в плазме и мышечной ткани как при его однократном, так и курсовом использовании. Наблюдаемое увеличение толерантности к

физической нагрузке, по мнению авторов, связано с усилением процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и стимуляцией системы антиоксидантной защиты спортсменов в ответ на приём коэнзима Q10 (Cooke et al., 2008).

В свою очередь, в исследовании Leelarungrayub D. и соавторов (2010) показано, что ежедневный приём коэнзима Q10 в дозе 300 мг/сут в течение 12 дней усиливает активность звеньев системы антиоксидантной защиты, снижая концентрацию оксида азота и малонового диальдегида в плазме крови, а также сокращает среднее время преодоления дистанции 100 метров плаванием и увеличивает среднюю продолжительность бега до физического изнеможения у испытуемых (Leelarungrayub et al., 2010). Авторы предполагают, что приём экзогенного коэнзима Q10 эффективен при выполнении физических упражнений максимальной, субмаксимальной и умеренной зон физиологической мощности.

Отмечено, что использование экзогенного коэнзима Q10 может предупреждать повреждение мембран клеток мышечной ткани в условиях выполнения физических упражнений субмаксимальной физиологической мощности посредством снижения концентрации продуктов липопероксидации, что идентифицируется уменьшением активности креатинкиназы в плазме крови испытуемых (Kon et al., 2008).

Вместе с тем, имеются данные об увеличении активности креатинкиназы в сыворотке крови в период употребления испытуемыми в течение 20 суток коэнзима Q10 в количестве 120 мг/сут при выполнении физических упражнений анаэробной физиологической мощности на велоэргометре (Malm et al., 1996). В более позднем исследовании авторы отмечают отсутствие статистически значимых различий относительно плацебо в максимальном потреблении кислорода и аэробной мощности у испытуемых, получавших коэнзим Q10 в дозе 120 мг/сут в течение 3 недель (Malm et al., 1997).

Прооксидантные свойства убихинона-10, выражающиеся в повышении уровня малонового диальдегида в крови, демонстрируются Laaksonen R. и

соавторами в условиях выполнения функционального теста на выносливость до физического изнеможения. Более того, в ходе исследования обнаружена статистически значимо большая величина аэробной производительности в группе плацебо сравнительно с испытуемыми, употреблявшими убихинон-10 в количестве 120 мг/сут в течение 6-ти недель (Laaksonen et al., 1995).

Рост аэробной выносливости с сопровождающимся снижением концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови установлен у 10 квалифицированных велосипедистов при выполнении функционального теста до физического изнеможения в ответ на приём убихинона-10 в количестве 100 мг/сут в течение 8 недель. Однако аналогичная динамика наблюдалась и в группе испытуемых, получавших плацебо (Braun et al., 1991).

Rosenfeldt F.L. и соавторами (2003) показано, что приём коэнзима Q10 стимулирует синтез АТФ в митохондриях, восстанавливает нарушенные компоненты дыхательной цепи и ингибирует оксидативный стресс (Rosenfeldt et al., 2003). Так как известно, что вовлечение коэнзима Q10 в биохимические реакции в клетке возрастает при выполнении физических упражнений, исследователи полагают, что приём кофермента Q10 до напряженной двигательной деятельности может улучшать работу миокарда во время и после её прекращения (Rosenfeldt et al., 2003), а также обеспечивать адаптацию организма к такого рода деятельности (Singh, Devaraj, Jialal, 2007; Littarru, Tiano, 2010).

Следует отметить, что в ряде приведённых исследований авторы отмечают противоречивость полученных данных при анализе ранее опубликованных работ. Обнаруженные несоответствия могут быть обусловлены разными условиями и моделями организации эксперимента, неоднородностью контингента испытуемых и иными особенностями, что диктует необходимость более детального исследования векторов действия коэнзима Q10 и его препаратов на разные системы и функции организма спортсменов в условиях физических нагрузок. При этом полезность превентивного использования экзогенного коэнзима Q10 в качестве

биологически активной добавки к пище, как представляется, может иметь место в тех случаях, когда его концентрация в организме неуклонно снижается вследствие влияния различных стресс-факторов, к которым, безусловно, можно отнести систематическую интенсивную физическую деятельность в процессе спортивной подготовки.

1.3. Предпосылки к изучению совместного влияния маточного молочка пчёл и коэнзима Q10 на функциональное состояние организма спортсменов

Обобщая рассмотренные в предшествующих разделах обзора работы, мы пришли к заключению, что реализуемые в них подходы к исследованию влияния пчелиного маточного молока и коэнзима Q10 на функциональное состояние организма в условиях физической активности, как правило, сводятся к использованию в качестве фармацевтического агента либо отдельно маточного молочка, либо изолированно и в составе витаминного премикса убихинона-10. Использование этих веществ в отдельности с целью изучения особенностей их воздействия на организм, испытывающий регулярные физические нагрузки, безусловно, является важной задачей при проведении прикладных исследований, но, на наш взгляд, более приоритетной в этом плане практической задачей современной физиологии спорта и спортивной медицины является поиск научно-обоснованных подходов к направленному безопасному комбинированию незапрещенных ВАДА веществ природного происхождения, эффекты которых могут взаимопотенцироваться.

К настоящему моменту в рамках проведения исследований на животных в модельных системах с различной физической нагрузкой намечена перспектива совместного использования маточного молочка пчёл и экзогенного убихинона-10 в качестве биологически активных веществ полифункционального действия, в том числе гемостимулирующей, энергезирующей, антигипоксической направленности. Вместе с тем, рядом авторов показано, что при сочетанном

применении названных соединений может возникать выраженный аддитивный эффект (Крылова, Морозов, 2011; Захарова, 2012; Морозов, 2016; Крылова, Холодова, 2018; Дубкова, Прокофьева, Крылова, 2019; Холодова, Храмова, Крылова, 2019). Направленные исследования композиции на основе маточного молочка и убихинона-10 показали преимущество её использования в сравнении с моновоздействием указанных соединений при моделировании различных стресс-реакций и альтерирующих воздействиях у животных (Крылова, Морозов, 2011; Захарова, 2012; Морозов, 2016; Крылова, Холодова, 2018; Дубкова, Прокофьева, Крылова, 2019; Холодова, Храмова, Крылова, 2019).

Так, кормление животных маточным молочком пчёл в количестве 100 мг/кг/сут, коферментом Q10 в дозе 15 мг/кг/сут и их комбинацией, в течение 10 суток перед моделированием аритмии с помощью введения в подвздошную вену 10%-го раствора адреналина гидрохлорида в концентрации 0,15 мл, или 10%-го водного раствора хлорида кальция в количестве 2 мл/кг, показало уменьшение длительности аритмий в обеих моделях, нормализацию мембранных характеристик эритроцитов и процессов липопероксидации, что проявлялось в увеличении электроотрицательности эритроцитов и в снижении концентрации МДА, значительно изменённых при моделировании аритмий. Авторы объясняют полученный результат синергизмом действия маточного молочка и убихинона-10 (Крылова, Морозов, 2011).

При моделировании острой гипобарической гипоксии путём помещения в условия (вакуумная проточная барокамера при внешней температуре 20-22°C), соответствующие «подъёму» на высоту 11000 метров в течение 5 минут, установлено, что предварительное введение маточного молочка и убихинона-10 в дозе 100 мг/кг/сут и 15 мг/кг/сут соответственно вызывало снижение электроотрицательности эритроцитарных мембран, что свидетельствовало об уменьшении деструктивных процессов в мембранах клеток и способствовало развитию адаптации (Захарова, 2012).

Отмечены наименьшие изменения концентрации МДА в крови крыс, ежедневно в течение 10 суток получавших маточное молочко и убихинон-10, в

условиях гипобарической гипоксии («поднятие на высоту» 11000 метров в барокамере до наступления первого агонального вдоха) в сравнении с контрольной группой животных и опытными группами при моновоздействии исследуемых веществ (Морозов, 2016).

В другом исследовании изучали изменения спермограммы крыс после применения маточного молочка в количестве 100 мг/кг/сут, убихинона-10 в дозе 15 мг/кг/сут и их смеси, моделируя острый иммобилизационный стресс путём фиксации животных в положении лежа на спине в течение 60 минут однократно. У животных, предварительно получавших пчелиное маточное молочко и кофермент Q10, показана наиболее выраженная динамика количественных характеристик эякулята относительно всех экспериментальных групп (Морозов, Крылова, 2016).

При изучении влияния маточного молочка пчёл, убихинона-10 и их комбинации на физическую работоспособность и морфологические показатели крови крыс при физических нагрузках отмечалось увеличение продолжительности активного и пассивного плавания с отягощением до физического изнеможения у животных, которым в течение 10 дней скармливали маточное молочко и убихинон-10 в дозе 100 мг/кг/сут и 15 мг/кг/сут соответственно. При этом авторами установлена нормализация регистрируемых показателей периферической крови в сериях экспериментов как с однократным, так и десятикратным «плаванием до физического изнеможения»: количество тромбоцитов, концентрация эритроцитов и содержание в них гемоглобина статистически значимо увеличилось в сравнении со значениями показателей контрольной группы. Наибольшая положительная динамика наблюдалась при совместном применении веществ (Крылова, Холодова, 2018; Дубкова, Прокофьева, Крылова, 2019).

В условиях моделирования теста Порсолта («принудительное плавание с отягощением до физического изнеможения») также выявлено корригирующее действие маточного молочка пчёл и убихинона-10 на показатели антиоксидантной системы крови крыс: содержание диеновых и триеновых

конъюгатов, концентрация оснований Шиффа и активность каталазы в плазме крови были статистически значимо ниже и достигали уровня интактных животных. В работе авторы заключают, что комплексное применение пчелиного маточного молочка и убихинона-10 реализует принцип функциональной синергии и способствует более выраженному ингибированию генерации продуктов перекисного окисления липидов в крови крыс в условиях выполнения теста на основе классической методики Порсолта (Дубкова, Прокофьева, Крылова, 2018; Холодова, Храмова, Крылова, 2019).

Показано, что при моделировании острой и 10-кратной физической нагрузки работоспособность крыс, получавших маточное молочко пчёл и убихинон-10, увеличивается в сравнении с контролем. При этом в группе с совместным применением веществ установлен максимальный уровень физической работоспособности у животных (Крылова, Холодова, 2018; Дубкова, Прокофьева, Крылова, 2019; Холодова, Храмова, Крылова, 2019).

Проведение вышеуказанных исследований обусловило логическую необходимость, научную значимость и прикладную ценность изучения совместного влияния пчелиного маточного молочка и убихинона-10 на функциональное состояние организма спортсменов в условиях физических нагрузок для практики спортивной подготовки.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Материалы исследования

2.1.1. Характеристика композиции пчелиного маточного молочка и убихинона-10

В работе был использован препарат убихинона-10, полученный методом микробиологического синтеза на ОАО «Кстовский ОПЗ БВК» (г. Кстово) по технологии, разработанной в НИИ «Синтезбелок» РАН и НПО «Витамины». Сущность технологии заключается в использовании ацидофильных бактерий, их культивировании на метаноле (меприн), получении биомассы, экстракции из неё липидов и выделении собственно субстанции убихинона-10. Согласно ТУ – оп. 64-12-125-90, препарат (предложенное коммерческое название «Деон») представляет собой кристаллический порошок жёлто-оранжевого цвета молекулярной массы 863,36 с температурой плавления 47,5-49,0°С. Имеет аналитическую формулу $C_{59}H_{90}O_4$. Массовая доля убихинона-10 в препарате составляет не менее 97,0%.

Нативное пчелиное маточное молочко и мёд получены в Федеральном научном центре пчеловодства.

Разработанная композиция представляла собой смесь нативного маточного молочка пчёл и убихинона-10, суспензированных в мёде, в соотношении 4 г пчелиного маточного молочка и 0,6 г убихинона-10 на 100 г мёда.

При выборе дозировки и продолжительности приёма композиции ориентировались на рекомендуемые дозы ранее разработанных препаратов: «Апитонус» (2% нативного маточного молочка пчёл в мёде, 10-20 г/сут) и «Кудесан» (30 мг коэнзима Q10 в 1 мл раствора, 1-2 мл/сут), а также данные литературы (Singh et al., 1999; Крылов, Сокольский, 2000; Крылов и др., 2007; Garrido-Maraver et al., 2014).

Для сравнения физиологической активности в качестве плацебо использовали мёд, полученный в Федеральном научном центре пчеловодства.

2.1.2. Участники исследования

Работа выполнена на кафедре физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (г. Н. Новгород) при содействии кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (г. Н. Новгород), ГБПОУ «Нижегородское областное училище олимпийского резерва имени В.С. Тишина» (г. Н. Новгород), МБОУ ДОД «ДЮСШ «Полёт» (г. Н. Новгород), ГБОУ ДОД ДЮЦ НО «Олимпиец» (г. Н. Новгород).

В исследовании приняло участие 70 квалифицированных спортсменов мужского пола в возрасте от 16 до 20 лет, специализирующихся в циклических видах спорта (легкая атлетика, плавание) (табл. 3).

Таблица 3

Общее количество участников исследования и их распределение по видам контрольных упражнений

Вид контрольного упражнения и место выполнения	Исследуемые показатели	Вид спорта, количество испытуемых, спортивная квалификация
1. Преодоление серии отрезков 4×50 метров с максимальной скоростью ведущим стилем плавания и отдыхом между ними 45 секунд в бассейне с длиной дорожки 25 метров	Показатели вариабельности сердечного ритма: - вариационная пульсометрия (Мо, АМо, ВР, ИВР, ПАПР, ВПР, ИН); - статистические характеристики динамического ряда кардиоинтервалов (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50); - спектральный анализ (TP, HF, LF, VLF, HF%, LF%, VLF%, ИВВ, ИЦ). Содержание продуктов ПОЛ (ДК, ТК, ОШ) в сыворотке и ротовой	Плавание, 40, I разряд, КМС и МС

	жидкости. Количество эритроцитов и уровень гемоглобина в крови. Концентрация лактата в крови.	
2. Преодоление серии отрезков 3×100 метров с максимальной скоростью гладким бегом и отдыхом между ними 45 секунд на легкоатлетической беговой дорожке стадиона	Показатели variability сердечного ритма: - вариационная пульсометрия (Мо, АМо, ВР, ИВР, ПАПР, ВПР, ИН); - статистические характеристики динамического ряда кардиоинтервалов (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50); - спектральный анализ (TP, HF, LF, VLF, HF%, LF%, VLF%, ИВВ, ИЦ). Содержание продуктов ПОЛ (ДК, ТК, ОШ) в сыворотке и ротовой жидкости. Количество эритроцитов и уровень гемоглобина в крови. Концентрация лактата в крови. Активность креатинкиназы в ротовой жидкости.	Легкая атлетика, 30, I разряд и КМС

Наличие спортивных разрядов и спортивного звания у испытуемых было подтверждено соответствующими квалификационными документами.

Основываясь на результатах предварительного тестирования, были сформированы 2 группы испытуемых по каждому виду контрольного упражнения со сходными морфофункциональными показателями и наличием исходного умеренного парасимпатического типа вегетативной регуляции. Группы контроля (группа А, группа В) составили спортсмены, которые ежедневно получали мёд в дозе 10 г/сут в течение 10 суток (плацебо). Исследуемые группы (группа Б, группа Г) получали композицию мёда, нативного маточного молочка и коэнзима Q10 в дозе 10 г/сут, включая 400 мг/сут нативного маточного молочка и 60 мг/сут убихинона-10, в аналогичный период. Приём веществ осуществлялся сублингвально 1 раз в сутки за 10 минут до приёма пищи. Назначение, дозировка и продолжительность приёма веществ были предварительно оговорены и согласованы с главным тренером и спортивным врачом испытуемых.

Серия исследований за 1 сутки до получения и на 10 сутки приёма веществ включала следующие этапы:

1. Инструктаж испытуемого;
2. Запись кардиоинтервалограммы (продолжительность – 5 минут);
3. Забор образцов крови и ротовой жидкости;
4. Выполнение контрольного упражнения;
5. Запись кардиоинтервалограммы (продолжительность – 5 минут).
6. Забор образцов крови и ротовой жидкости.

В течение курса приёма веществ (10 дней) программа физических упражнений в группах исследования была идентичной в соответствии с принадлежностью испытуемого к избранному виду спорта и стандартизировалась суточной продолжительностью, интенсивностью выполняемых упражнений и преодолеваемой дистанцией.

Перед участием в исследовании каждый спортсмен был ознакомлен с его условиями и подписал форму добровольного информированного согласия. Исследование было организовано и проводилось в соответствии с этическими нормами, установленными Хельсинкской декларацией (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1997).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Анализ вариабельности сердечного ритма

Анализ вариабельности сердечного ритма спортсменов проводили с использованием аппаратно-программного комплекса «Поли-Спектр-Ритм» («Нейрософт», Россия), регистрируя кардиоинтервалограммы (КИГ) до и после выполнения контрольного упражнения в течение 5 минут за 1 сутки до и на 10 сутки приёма исследуемых веществ. Во время записи КИГ испытуемые находились в положении лёжа на спине на кушетке с приподнятым изголовьем в кабинете медицинского работника, где поддерживалась постоянная температура (20-22°C), соблюдалась тишина, исключалось появление в

кабинете третьих лиц. Исследование ВСП проводили не ранее чем через 1 час после приёма пищи.

ЭКГ-сигнал регистрировали во втором стандартном отведении. Использовали следующие параметры фильтрации сигнала: частота среза фильтра верхних частот – 0,05 Гц, частота среза фильтра нижних частот – 35 Гц, режекторный фильтр на частоте сети 50 Гц, частота дискретизации – 512 Гц. С целью устранения артефактов, вызванных движениями и дрейфом сигнала, проводилась обработка КИГ скользящим окном на предмет исключения экстрасистол из последующего анализа. Оставшиеся после автоматической фильтрации фрагменты КИГ просматривались дополнительно.

Гистограммный метод анализа динамического ряда RR-интервалов.

Вариационная пульсометрия (гистограммный метод анализа динамического ряда RR-интервалов) представляет собой способ изучения сердечного ритма (СР), заключающийся в исследовании закона распределения величин RR-интервалов как случайных величин в исследуемом ряду. Согласно методике Баевского Р.М. и соавторов (2001), строится вариационная кривая (вариационный ряд, гистограмма) с шагом 0,05 секунды в интервале значений от 0,40 до 1,60 секунды (рис. 2).

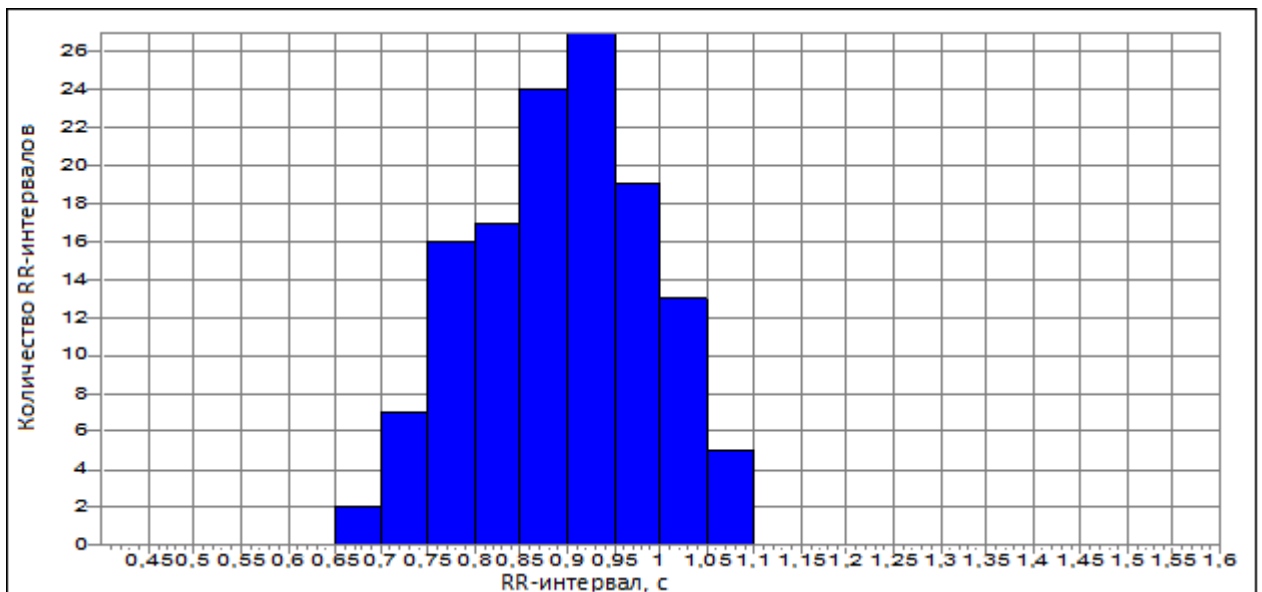


Рис. 2. Принцип построения гистограммы ВСП с использованием аппаратно-программного комплекса «Поли-Спектр-Ритм» (Баевский и др., 2001)

Таким образом, выделяются 24 фиксированных диапазона значений кардиоинтервалов, каждый из которых имеет ширину 50 миллисекунд (0,05 секунды). Каждая точка вариационной кривой соответствует началу или центру столбца определённого интервала. Ординаты диапазонов гистограммы определяются как отношение количества RR-интервалов, включённых в фиксированный диапазон, к общему количеству кардиоинтервалов в анализируемой записи и имеют размерность 1/50 (мс) (Баевский и др., 2001; Baevsky, Berseneva, 2017).

При построении гистограммы определяются её основные характеристики: мода (Mo) – наиболее часто встречающееся значение RR-интервала (соответствует отрезку по оси абсцисс, на который попадает вершина гистограммы), амплитуда моды (AMo):

$$AMo = \frac{RR_{Mo}}{\sum_{i=1}^n RR_i} \times 100\%, \quad (1)$$

вариационный размах (BP):

$$BP = RR_{max} - RR_{min} \quad (2)$$

(Баевский и др., 2001; Шлык, 2009; Baevsky, Berseneva, 2017).

По данным вариационной пульсометрии вычисляется также ряд вторичных показателей ВСП: индекс вегетативного равновесия (ИВР):

$$ИВР = AMo/BP, \quad (3)$$

вегетативный показатель ритма (ВПР):

$$ВПР = 1/Mo \times BP, \quad (4)$$

показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР):

$$ПАПР = AMo/Mo, \quad (5)$$

индекс напряжения регуляторных систем (ИН):

$$ИН = AMo/2 \times BP \times Mo \quad (6)$$

(Баевский и др., 2001; Шлык, 2009; Baevsky, Berseneva, 2017).

Статистический метод анализа ВСП. Ритмограмма рассматривается как совокупность последовательных временных промежутков – интервалов RR (рис. 3).

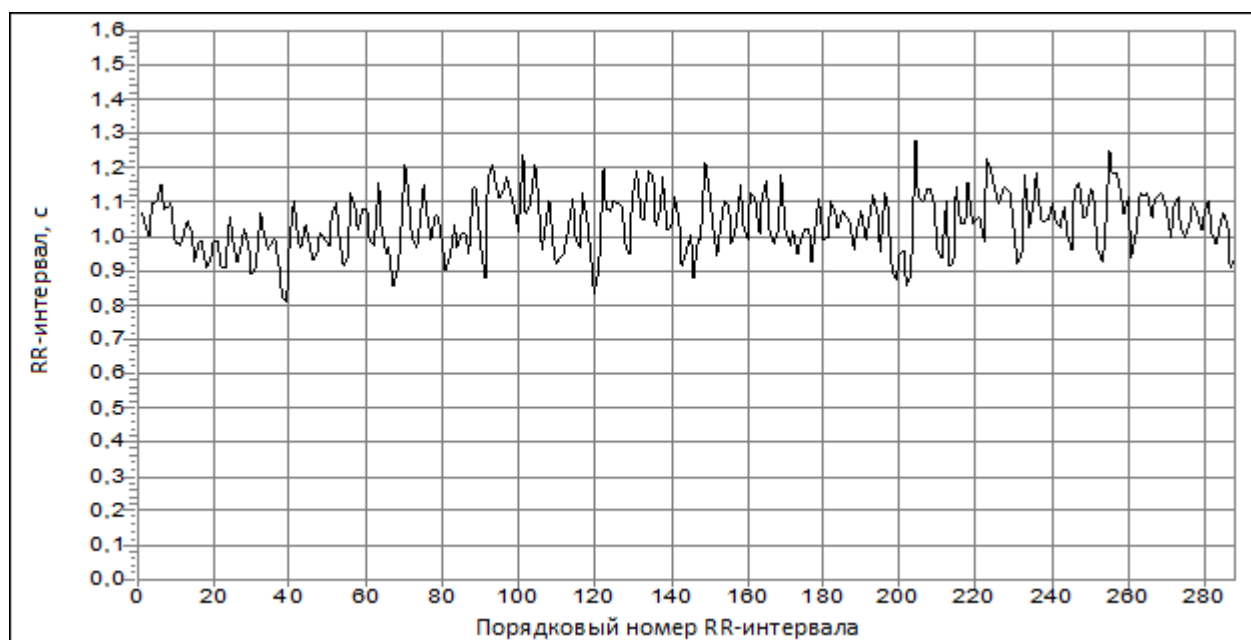


Рис. 3. Принцип построения ритмограммы ВСР с использованием аппаратно-программного комплекса «Поли-Спектр-Ритм»

На основе данных ритмограммы вычисляются следующие статистические характеристики динамического ряда кардиоинтервалов: частота сердечных сокращений (ЧСС):

$$\text{ЧСС} = 60 \times 1000 \times \frac{n}{\sum_{i=1}^n \text{NN}_i}, \quad (7)$$

среднее значение интервалов RR (RRNN):

$$\text{RRNN} = \frac{\text{RR}_1 + \text{RR}_2 + \dots + \text{RR}_n}{n}, \quad (8)$$

стандартное отклонение массива NN-интервалов (SDNN):

$$\text{SDNN} = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (\text{RR}_i - \text{RRNN})^2, \quad (9)$$

квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN (RMSSD):

$$\text{RMSSD} = \sqrt{\frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (\text{NN}_i - \text{NN}_{i+1})^2}, \quad (10)$$

процентное отношение NN-интервалов, разностные характеристики которых

$$\text{RR}_i - \text{RR}_{i-1} \quad (11)$$

больше 50 миллисекунд, к общему количеству NN-интервалов в массиве (pNN50) (Баевский и др., 2001; Javorka et al., 2002; Aubert, Seps, Beckers, 2003; Шлык, 2009; Baevsky, Berseneva, 2017).

Метод спектрального анализа ВСР. С помощью метода быстрого преобразования Фурье рассчитывается спектр мощности колебаний продолжительности RR интервалов (рис. 4).

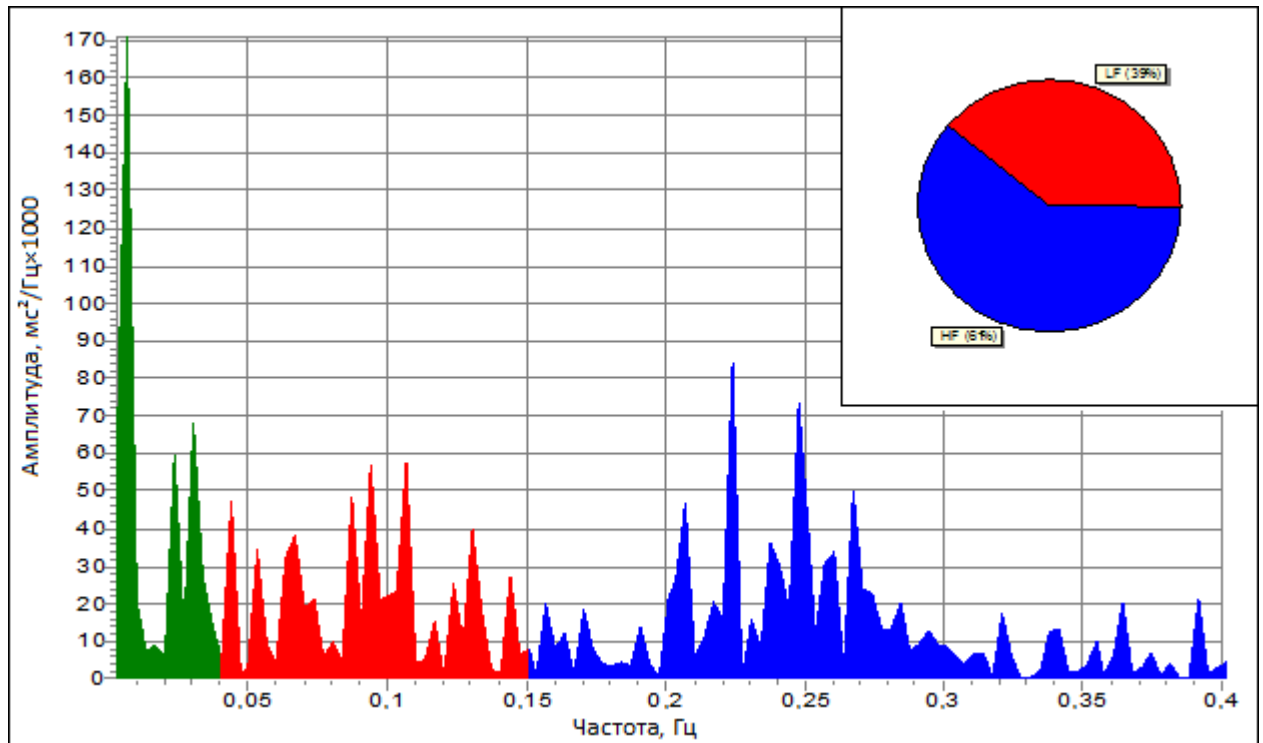


Рис. 4. Принцип построения спектрограммы ВСР с использованием аппаратно-программного комплекса «Поли-Спектр-Ритм»

Строится спектрограмма ВСР на основе расчёта следующих показателей:

1. Абсолютная мощность спектра ВСР (Total power – TP). Определяется как сумма мощностей в высокочастотном (HF), низкочастотном (LF), очень низкочастотном (VLF) диапазонах ВСР. Выделяют две составные части ВСР: высоко- и низкочастотные компоненты, анализ которых является основой спектрального анализа. При одинаковой суммарной мощности спектра (TP) порядок распределения составляющих спектра может быть различным. В норме структура спектра соответствует следующему выражению: $HF > LF > VLF$

(Баевский и др., 2001; Javorka et al., 2002; Aubert, Seps, Beckers, 2003; Шлык, 2009; Baevsky, Berseneva, 2017).

2. Мощность высокочастотной составляющей спектра ВСП (High Frequency – HF). Частотный диапазон HF-волн равен 0,4-0,15 Гц, период – 2,5-6,6 секунды (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Баевский и др., 2001; Aubert, Seps, Beckers, 2003; Шлык, 2009; Baevsky, Berseneva, 2017).

3. Мощность низкочастотной составляющей спектра ВСП (Low Frequency – LF). Частотный диапазон LF-волн равен 0,15-0,04 Гц, период – 6,6-25 секунд (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Баевский и др., 2001; Aubert, Seps, Beckers, 2003; Шлык, 2009; Baevsky, Berseneva, 2017).

4. Мощность очень низкочастотной составляющей спектра ВСП (Very Low Frequency – VLF). Частотный диапазон VLF-волн равен 0,04-0,015 Гц, период – 25-66 секунд (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Баевский и др., 2001; Шлык, 2009; Baevsky, Berseneva, 2017).

При спектральном анализе ВСП выделяли три диапазона частот в спектре колебаний ритма сердца: HF, LF, VLF, на основе которых рассчитывали также ряд вторичных показателей: индекс вагосимпатического взаимодействия (ИВВ):

$$\text{ИВВ} = \text{LF}/\text{HF} \quad (12)$$

и индекс централизации (ИЦ):

$$\text{ИЦ} = (\text{LF} + \text{VLF})/\text{HF} \quad (13)$$

(Aubert, Seps, Beckers, 2003).

Обозначение спектральных составляющих ВСП и расчёт параметров спектрального анализа выполняли в соответствии с рекомендациями Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американской ассоциации электрофизиологии и кардиостимуляции (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования

Объектом исследования клинико-лабораторных показателей являлась кровь и смешанная слюна (ротовая жидкость) спортсменов. Ротовую жидкость собирали в пластиковую микроцентрифужную пробирку без дополнительной стимуляции. Забор образцов крови производился из пальца и локтевой вены. Образцы крови и ротовой жидкости получали до и после выполнения контрольного упражнения за 1 сутки до приёма и на 10 сутки употребления веществ, замораживали в портативной морозильной камере («Ezetil», Германия) не менее чем на 3 часа для транспортировки в лабораторию. Исследования продуктов липопероксидации осуществляли в супернатанте, полученном путём центрифугирования в течение 5 минут на центрифуге СМ-6М («Elmi», Латвия) после разморозки (Гильмиярова, Радомская, Бабичев, 2006).

Спектроскопия молекулярных продуктов ПОЛ. Содержание диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и оснований Шиффа (ОШ) определяли по методу Волчегорского И.А. на спектрофотометре «СФ-2000» («ОКБ СПЕКТР», Россия) (Волчегорский и др., 1989). Для получения липидного экстракта к 0,5 мл сыворотки крови или 0,8 мл ротовой жидкости добавляли 8 мл гептан-изопропанольной смеси в соотношении 1:1, перемешивали в течение 15 минут и центрифугировали при 3000 об/мин 15 минут на центрифуге СМ-6М («Elmi», Латвия). К липидному экстракту добавляли 5 мл гептан-изопропанольной смеси в соотношении 3:7 по объёму и для разделения фаз и удаления нелипидных примесей добавляли 2 мл 0,01 н водного раствора HCl. После разделения фаз, верхнюю (гептановую) переносили в чистую пробирку, к нижней фазе добавляли 1 г прокаленного NaCl для обезвоживания изопропанольного экстракта. После этого нижнюю фазу переносили в чистую пробирку. Замер оптических плотностей (Е) осуществляли на следующих длинах волн: 220 нм (поглощение изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение ДК), 278 нм (поглощение ТК), 440 нм (поглощение ОШ). Каждая фаза оценивалась против соответствующей

контрольной пробы, которую готовили аналогичным образом, как и исследуемую, но вместо сыворотки крови и ротовой жидкости добавляли дистиллированную воду. Содержание ДК, ТК и ОШ в исследуемом объекте оценивали по относительным величинам E232/E220, E278/E220, E400/E220 и выражали в относительных единицах.

Формулы для расчёта концентрации продуктов перекисного окисления липидов:

$$\text{ДК} = \left(\frac{232\text{ВФ}}{220\text{ВФ}} + \frac{232\text{НФ}}{220\text{НФ}} \right) \times 0,14, \quad (14)$$

$$\text{ТК} = \left(\frac{278\text{ВФ}}{220\text{ВФ}} + \frac{278\text{НФ}}{220\text{НФ}} \right) \times 0,16, \quad (15)$$

$$\text{ОШ} = \left(\frac{400\text{ВФ}}{220\text{ВФ}} + \frac{400\text{НФ}}{220\text{НФ}} \right) \times 52, \quad (16)$$

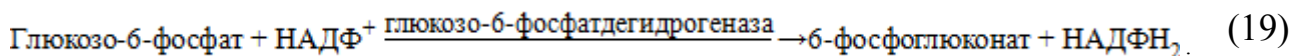
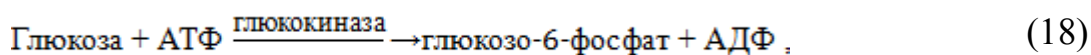
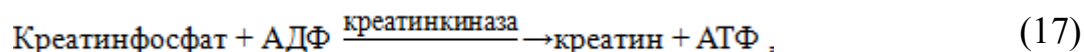
где 220, 232, 278, 400 – длины волн; ВФ – верхняя фаза, НФ – нижняя фаза; 0,14; 0,16; 52 – поправочные коэффициенты.

Измерение концентрации лактата. Измерение концентрации лактата в периферической крови проводили экспресс-методом с применением портативного лактометра «StatStrip Lactate Xpress» («NOVA Biomedical», США). Для этого из дистальной фаланги пальца руки добровольца забирали 0,6 мкл крови (данный объём рекомендован производителем) и помещали на капилляр тест-полоски, которую предварительно погружали в разъём анализатора. Определение вели в течение 13 секунд. Данный метод основан на принципе рефлексионной фотометрии (прибор измеряет поток оптического излучения, отражённого от тест-полоски) и позволяет определить концентрацию лактата как в крови, так и в плазме. Линейный диапазон измерения – 0,3-20,0 ммоль/л (2,7-180 мг/дл). Результаты представлены в ммоль/л.

Определение количества эритроцитов и содержания гемоглобина. Содержание эритроцитов в крови регистрировали импедансным методом, уровень гемоглобина – фотометрическим методом на гематологическом анализаторе «Abacus Junior 30» («Diatron Messtechnik GmbH», Австрия). Для этого 25 мкл пробы крови (данный объём рекомендован фирмой

производителем) помещали в пластиковую микроцентрифужную пробирку типа эппендорф, которую устанавливали в зажим шторки гематологического анализатора. В течение 1-2 минут измеряли содержание эритроцитов и концентрацию гемоглобина в анализируемом образце. Линейный диапазон измерения: $0-15,0 \times 10^{12}/л$ – для эритроцитов и $0-250$ г/л – для гемоглобина.

Измерение активности креатинкиназы. Количественную оценку общей активности фермента креатинкиназы (КК) проводили энзиматическим кинетическим методом в диапазоне 1-1100 Ед/Л на биохимическом анализаторе «Clima MC-15» («RAL», Испания) с использованием набора реагентов СК-NAC DiaS (Германия). Под действием фермента КК в результате фосфорилирования происходит перенос фосфатной группы с креатинфосфата на аденозиндифосфат (АДФ). Образующийся в данной реакции аденозинтрифосфат (АТФ) запускает ряд сопряжённых ферментативных реакций с участием ферментов гексокиназы (ГК) и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Гл-6-ф-ДГ) в присутствии кофермента НАДФ. Скорость образования восстановленной формы кофермента НАДФН₂ определяется по увеличению оптической плотности реакционной среды при длине волны 340 нм и пропорциональна активности КК. Принцип метода основан на соответствующих реакциях:



Перед началом работы реактивы и пробы прогревали в термостатируемых фотометрических кюветах до температуры измерения ($+37^\circ\text{C}$). При приготовлении монореагента смешивали реагент 1 и реагент 2 в соотношении 4:1 соответственно. Затем оставляли монореагент при комнатной температуре на 20-30 мин для уравнивания компонентов смеси. Ротовую жидкость дозировали в количестве 50 мкл в отделение кюветы для биологических субстратов, монореагент – в количестве 500 мкл в отделение кюветы для реагентов. Контрольную кювету с бланком оставляли пустой, без реагентов и

субстрата. Каждую кассету из 15 кювет с длиной оптического пути 1 см прогревали в инкубаторе анализатора до температуры реакции ($+37^{\circ}\text{C}$), затем ставили в миксер для перемешивания предварительно прогретых монореагента и анализируемого материала (соотношение 10:1) и переносили в зону считывания величины экстинкции при длине волны 340 нм.

2.2.3. Методы исследования уровня физической подготовленности

Для определения уровня развития анаэробных способностей у спортсменов мы использовали ряд контрольных упражнений в зависимости от принадлежности испытуемого к избранному виду спорта:

1. Контрольное упражнение для пловцов представляло собой преодоление серии отрезков 4×50 метров с максимальной скоростью ведущим стилем плавания и отдыхом между отрезками 45 секунд (Платонов и др., 2000; Сергиенко, 2013). Результат определяли по времени преодоления каждого отрезка с последующим вычислением средней арифметической величины. Хронометраж фиксировался ручным секундомером с момента стартового сигнала до момента касания испытуемым финишной стенки бассейна. Ввиду отсутствия требований к единообразию в стиле плавания с целью унификации результатов пловцов среднее время преодоления дистанции 50 метров ведущим стилем плавания умножали на два и переводили в соответствующее количество очков по единой системе оценки, разработанной и одобренной Международной федерацией плавания (FINA). Выполнение контрольного упражнения происходило в бассейне с длиной дорожки 25 метров в стандартных условиях.

2. Контрольное упражнение для легкоатлетов представляло собой преодоление серии отрезков 3×100 метров с максимальной скоростью гладким бегом и активным отдыхом между отрезками 45 секунд (Аракелян и др., 1988). Результат определяли по времени преодоления каждого отрезка с последующим вычислением средней арифметической величины. Хронометраж фиксировался ручным секундомером с момента стартового сигнала до момента пересечения

первой поверхности линии тела испытуемого финишной черты. Выполнение контрольного упражнения происходило на легкоатлетической беговой дорожке стадиона в стандартных условиях.

2.2.4. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программных приложений Microsoft Excel 2013, Statistica 12, R. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$) или медианы $\pm$ интерквартильное расстояние ($Me \pm 25$ -й процентиль). Проверку распределения на предмет соответствия нормальному закону выполняли путем вычисления критерия Колмогорова–Смирнова. Выявлено, что не по всем изучаемым показателям вид распределения полученных данных соответствует нормальному, в связи с чем последующий анализ на предмет определения статистически значимых различий проводили с применением U-критерия Манна–Уитни и W-критерия Вилкоксона. С целью установления статистических взаимосвязей между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ. Для оценки линейной регрессии использовали метод наименьших квадратов. Применяли метод главных компонент. При проведении регрессионного анализа полученные данные представляли в виде изменений (сдвигов) по каждому изучаемому показателю при выполнении контрольных упражнений спортсменами (разница между величиной показателя в постнагрузочном состоянии и его значением в преднагрузочном периоде). Проверка условий (допущений) для проведения регрессионного анализа показала их соблюдение для изучаемых сдвигов показателей. Используемые в работе доверительные интервалы для обозначения статистической значимости следующие: $p > 0,05$ – данные не различаются; $p < 0,05$ – данные различаются (*^х#); $p < 0,01$ – данные различаются (**); $p < 0,001$ – данные различаются (***)).

Глава 3. Результаты и их обсуждение

3.1. Исследование совместного влияния пчелиного маточного молочка и коэнзима Q10 на параметры вегетативной регуляции сердечного ритма спортсменов в условиях физических нагрузок

Показано, что в состоянии относительного мышечного покоя у всех спортсменов наблюдалось сочетанное доминирующее влияние парасимпатического отдела ВНС и автономного контура регуляции сердечного ритма. Об этом свидетельствуют высокие значения SDNN, RMSSD, pNN50, HF, и низкая величина ИН, зарегистрированные в преднагрузочном состоянии участников исследования (табл. 4).

Таблица 4

Показатели ВСП спортсменов в состоянии относительного мышечного покоя
($M \pm m$) (n=70)

Показатель, ед. измерения	Группы сравнения		
	Физиологическая норма*	Пловцы (n=40)	Легкоатлеты (n=30)
ЧСС, уд/мин	55-80	65,98±1,41	68,67±1,68
SDNN, мс	40-80	88,71±6,18	92,27±6,41
RMSSD, мс	20-50	94,35±8,09	104,21±9,96
pNN50, %	20-50	47,14±2,69	42,93±4,14
TP, мс ²	2500-4500	8981,33±1214,79	9444,93±1057,22
HF, %	15-30	44,32±1,87	45,18±2,32
LF, %	15-40	28,94±1,36	34,99±2,19
VLF, %	15-30	26,74±2,01	19,84±2,17
ИН, усл. ед.	50-150	45,55±3,49	48,39±8,26
Примечание: * - в соответствии с рекомендациями Baevsky, Berseneva, 2017			

У спортсменов, выполнявших контрольное упражнение в виде преодоления серии отрезков 4×50 метров ведущим стилем плавания и отдыхом между отрезками 45 секунд, ответная реакция организма на физическую нагрузку характеризовалась повышением активности симпатического отдела ВНС, выраженным преобладанием центральных механизмов регуляции сердечного ритма над автономными (табл. 5).

Показатели ВСР пловцов до употребления и на 10 сутки приёма плацебо ($M \pm m$)
($n=40$)

Показатель, ед. измерения	Группа А (до приёма плацебо) $n=20$		Группа А1 (10 сутки приёма плацебо) $n=20$	
	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки
RRNN, мс	957,25±30,87	558,55±7,09*	959,91±30,65	566,11±9,34 [×]
SDNN, мс	89,41±9,25	33,65±1,47*	74,05±4,73	34,65±0,96 [×]
RMSSD, мс	93,95±10,47	19,05±2,15*	82,05±7,61	20,71±2,25 [×]
pNN50, %	45,92±3,39	6,18±0,95*	45,73±4,01	4,89±0,91 [×]
TP, мс ²	9129,05±1899,61	1955,71±179,43*	6343,05±662,97	1777,61±102,33 [×]
HF, мс ²	4010,34±823,07	385,63±56,88*	3311,99±544,52	330,3±49,82 [×]
LF, мс ²	2656,78±634,26	307,41±21,22*	1623,37±126,03	328,38±27,33 [×]
VLF, мс ²	2461,93±628,57	1262,15±217,35	1406,65±162,98	1119,1±144,68
HF, %	44,41±1,17	23,16±3,02*	48,33±2,65	20,35±2,78 [×]
LF, %	28,72±1,54	19,16±2,27*	28,37±1,69	19,93±1,86 [×]
VLF, %	26,88±2,33	57,67±4,85*	23,31±1,86	59,74±4,57 [×]
ИБВ, усл. ед.	0,65±0,03	1,29±0,22*	0,63±0,05	1,63±0,28 [×]
ИЦ, усл. ед.	1,28±0,06	13,16±4,78*	1,17±0,10	14,36±4,63 [×]
Мо, с	0,94±0,03	0,55±0,01*	0,93±0,03	0,56±0,01 [×]
АМо, %	32,09±2,23	54,38±2,61*	31,43±1,78	55,85±1,72 [×]
ВР, с	0,47±0,05	0,15±0,01*	0,44±0,02	0,16±0,01 [×]
ИБР, усл. ед.	83,27±9,66	378,28±27,35*	77,86±6,79	361,78±10,88 [×]
ПАПР, усл. ед.	35,07±2,49	99,72±5,39*	34,89±2,42	100,46±3,66 [×]
ВПР, усл. ед.	2,75±0,23	12,55±0,49*	2,66±0,17	11,78±0,44 [×]
ИН, усл. ед.	45,99±5,05	347,53±26,88*	43,67±4,29	327,04±13,46 [×]

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа А); [×] - $p < 0,05$ по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа А1); # - $p < 0,05$ по отношению к значениям после физ. нагрузки (группа А); тест Вилкоксона

Так, АМо и стресс-индекс (ИН) у спортсменов группы А после физической нагрузки статистически значимо увеличились на 69,46% и 655,66% соответственно, а ВР и Мо статистически значимо снизились на 68,09% и 41,49%. Показатели SDNN, RMSSD и pNN50 после выполнения контрольного упражнения испытуемыми уменьшились на 62,36%, 79,72% и 86,54%. Выявлено статистически значимое различие значений в структуре спектра ВСР после выполнения заданного функционального теста: характерно доминирование волн VLF диапазона и меньший вклад в общую структуру спектра ВСР волн HF и LF диапазонов. Аналогичные изменения показателей

BCP наблюдались в группе A1 на 10 суток приёма плацебо. Так, АМо и стресс-индекс в постнагрузочном состоянии испытуемых группы A1 были статистически значимо выше на 77,70% и 648,89% соответственно, при этом ВР и Мо были статистически значимо меньше на 63,64% и 39,78% в сравнении с преднагрузочными данными спортсменов. Параметры статистического анализа BCP в группе A1 также имели устойчивую динамику к снижению: SDNN на 53,21%, RMSSD на 74,76%, pNN50 на 89,31% относительно значений преднагрузочного состояния. При оценке спектральных характеристик BCP спортсменов группы A1 показано перераспределение структуры спектра BCP в сторону преобладания мощности медленных волн второго порядка на 156,28% на фоне ослабления мощности медленных волн первого порядка и дыхательных волн (HF) на 29,75% и 57,89% соответственно в постнагрузочном периоде относительно исходного преднагрузочного статуса. На 10 суток употребления плацебо увеличение индекса вагосимпатического взаимодействия и индекса централизации в ответ на выполнение заданного контрольного упражнения составило 158,73% и 1127,35% соответственно.

Применяемая пловцами в течение 10 суток композиция пчелиного маточного молочка и коэнзима Q10 существенно уменьшила напряжение надсегментарных уровней регуляции ритма сердца после выполнения контрольного упражнения, увеличив общий диапазон распределения RR-интервалов (табл. 6).

Таблица 6

Показатели BCP пловцов до употребления и на 10 суток совместного приёма маточного молочка и убихинона-10 ($M \pm m$) ($n=40$)

Показатель, ед. измерения	Группа Б (до приёма ММ+Q10) n=20		Группа Б1 (10 суток приёма ММ+Q10) n=20	
	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки
RRNN, мс	918,71±23,53	555,11±6,55*	929,55±24,12	563,15±4,53 [×]
SDNN, мс	88,01±8,44	27,35±1,55*	96,35±8,01	45,55±2,12 ^{×#}
RMSSD, мс	94,75±12,62	21,51±2,28*	109,65±11,51*	32,57±3,21 [×]
pNN50, %	48,36±4,27	6,85±0,76*	55,23±3,29	14,33±1,66 ^{×#}
TP, мс ²	8833,61±1564,42	1432,75±155,79*	10153,21±1468,37	4157,01±274,67 ^{×#}

HF, мс ²	4698,97±1175,18	389,6±52,33*	5710,42±1149,82	1342,69±139,05 ^{×#}
LF, мс ²	2094,35±229,26	299,25±33,64*	1969,25±301,75	946,64±85,37 ^{×#}
VLF, мс ²	2039,62±310,87	743,93±97,46*	2473,8±170,63	1867,65±64,97 ^{×#}
HF, %	44,22±3,59	25,61±2,41*	50,61±2,55*	29,57±2,36 ^{×#}
LF, %	29,17±2,29	20,89±1,79*	20,35±1,63*	21,44±1,55
VLF, %	26,61±3,33	53,51±4,11*	29,06±1,82*	48,99±3,71 [×]
ИБВ, усл. ед.	0,79±0,11	1,05±0,14	0,44±0,05*	0,78±0,05 [×]
ИЦ, усл. ед.	1,67±0,29	8,52±3,33*	1,06±0,09*	4,02±1,11 ^{×#}
Мо, с	0,89±0,03	0,56±0,01*	0,93±0,04	0,57±0,01 [×]
АМо, %	29,93±2,11	60,13±1,77*	26,67±1,75*	49,77±1,57 ^{×#}
ВР, с	0,45±0,03	0,14±0,01*	0,53±0,04*	0,2±0,01 ^{×#}
ИВР, усл. ед.	76,04±7,84	438,21±12,74*	58,23±6,91*	251,14±11,57 ^{×#}
ПАПР, усл. ед.	35,11±3,01	108,98±4,26*	30,48±2,63*	88,26±3,19 ^{×#}
ВПР, усл. ед.	2,83±0,21	13,24±0,39*	2,36±0,21*	8,89±0,24 ^{×#}
ИН, усл. ед.	45,11±4,95	395,02±12,75*	34,07±4,62*	223,09±11,39 ^{×#}
Примечание: * - p<0,05 по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа Б); × - p<0,05 по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа Б1); # - p<0,05 по отношению к значениям после физ. нагрузки (группа Б); тест Вилкоксона				

После выполнения функционального теста АМо в группе Б1 статистически значимо увеличилась на 86,61% относительно данных преднагрузочного периода. В свою очередь в группе Б наблюдалась более выраженная динамика вышеуказанного параметра ВСР: АМо после физической нагрузки увеличилась на 100,90%. Также в группе Б1 в ответ на физическую нагрузку наблюдался менее выраженный рост показателей ВСР, характеризующих рост активности симпатического отдела ВНС и доминирование центрального контура регуляции сердечного ритма: динамика ИВР и ИН составила 331,29% и 554,80% в группе Б1 против 476,29% и 775,68% в группе Б. Вместе с тем, показатели ВСР, увеличение которых указывает на преобладание парасимпатических влияний и преимущество автономных механизмов регуляции в управлении ритмом сердца, у спортсменов группы Б1 имели более высокие значения относительно данных группы Б как в преднагрузочном состоянии, так и в постнагрузочном периоде. Так, снижение SDNN, pNN50 и ВР в группе Б1 в ответ на выполнение контрольного упражнения составило 52,72%, 74,05% и 62,26% соответственно против 68,92%, 85,84% и 68,89% в группе Б. Более того, у спортсменов группы Б1 на 10 сутки приёма композиции маточного молочка и убихинона-10 отмечено менее

выраженное снижение ТР в ответ на физическую нагрузку с одновременным перераспределением вклада анализируемых диапазонов частот в структуру колебаний ритма сердца. Так, уменьшение абсолютной и относительной мощности спектра в HF диапазоне в группе Б1 при переходе из преднагрузочного состояния в постнагрузочное составило 76,49% и 41,57% против 91,71% и 42,09% у спортсменов группы Б. При этом снижение абсолютной мощности спектра в LF и VLF диапазонах на 10 суток совместного приёма маточного молочка и коэнзима Q10 также было менее существенным и составляло 51,93% и 24,50% в сравнении с динамикой мощности вазомоторных волн и медленных волн второго порядка до приёма композиции, которая составила 85,71% и 63,53% соответственно. Вместе с тем, ИЦ, рассчитанный для спортсменов группы Б1, показал менее выраженную кинетику в ответ на выполнение функционального теста в сравнении с изменением данного спектрального показателя ВСР в группе Б: 279,25% против 410,18% соответственно.

У спортсменов, выполнявших контрольное упражнение в виде преодоления серии отрезков 3×100 метров гладким бегом и отдыхом между отрезками 45 секунд, в ответ на физическую нагрузку также наблюдалось увеличение влияний на ритм сердца со стороны симпатического отдела ВНС, уменьшение активности автономного контура регуляции и повышенное включение в управление синусовым ритмом надсегментарных структур (табл. 7).

Таблица 7

Показатели ВСР легкоатлетов до употребления и на 10 суток приёма плацебо
($M \pm m$) (n=30)

Показатель, ед. измерения	Группа В (до приёма плацебо) n=15		Группа В1 (10 суток приёма плацебо) n=15	
	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки
RRNN, мс	896,47±34,17	611,53±20,26*	890,8±32,46	615,6±21,98 [×]
SDNN, мс	90,4±8,27	20,27±2,42*	90,2±7,11	20,67±2,15 [×]
RMSSD, мс	101,13±12,89	11,01±1,39*	98,93±10,45	10,67±1,32 [×]

pNN50, %	43,86±6,33	0,68±0,31*	45,04±4,62	0,73±0,33 [×]
TP, мс ²	9069,53±1259,84	767,05±190,1*	9016,93±913,26	768,19±138,47 [×]
HF, мс ²	4487,87±769,61	133,83±54,37*	4422,59±621,51	138,81±35,5 [×]
LF, мс ²	3309,66±446,29	362,1±92,55*	3370,79±334,27	334,85±62,37 [×]
VLF, мс ²	1274,5±315,75	271,09±48,25*	1224,85±222,35	294,54±49,35 [×]
HF, %	47,02±3,38	12,92±1,94*	47,02±3,12	14,45±1,56 [×]
LF, %	39,01±2,01	41,02±4,19	38,79±1,77	41,43±2,99
VLF, %	13,99±1,95	46,05±5,08*	14,2±2,07	44,12±3,85 [×]
ИБВ, усл. ед.	0,9±0,08	4,01±0,52*	0,91±0,08	3,19±0,3 [×]
ИЦ, усл. ед.	1,25±0,12	10,54±2,17*	1,26±0,15	7,17±0,88 [×]
Мо, с	0,93±0,04	0,61±0,02*	0,93±0,04	0,61±0,02 [×]
АМо, %	33,06±3,85	77,03±4,42*	33,26±3,97	77,3±2,72 [×]
ВР, с	0,57±0,05	0,1±0,01*	0,56±0,05	0,1±0,01 [×]
ИВР, усл. ед.	76,22±16,07	1119,82±241,23*	82,14±22,42	1078,94±240,73 [×]
ПАПР, усл. ед.	39,02±7,11	130,61±10,51*	39,78±7,51	131,35±9,18 [×]
ВПР, усл. ед.	2,36±0,37	23,35±4,46*	2,48±0,47	23,01±4,69 [×]
ИН, усл. ед.	46,32±11,68	999,88±239,48*	53,8±18,58	976,78±247,65 [×]
Примечание: * - p<0,05 по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа В); [×] - p<0,05 по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа В1); # - p<0,05 по отношению к значениям после физ. нагрузки (группа В); тест Вилкоксона				

После выполнения функционального теста АМо и ИН в группе В статистически значимо увеличились на 133,01% и 2058,64% соответственно, а ВР и Мо статистически значимо уменьшились на 82,46% и 34,41%. Также наблюдалось уменьшение статистических показателей ВСР: SDNN, RMSSD и pNN50 после физической нагрузки статистически значимо снизились на 77,58%, 89,11% и 98,45%, что свидетельствует об ослаблении регуляторных влияний парасимпатического отдела ВНС на синусовый ритм. Кроме того, физическая нагрузка индуцировала снижение суммарной мощности спектра у спортсменов группы В на 91,54%, а также приводила к статистически значимому перераспределению в частотной структуре спектра ВСР: показано увеличение относительной мощности спектра в VLF диапазоне на 229,16% и снижение долевого вклада в общей структуре спектра мощности волн HF диапазона на 72,52%. Аналогичная динамика показателей ВСР выявлена в группе В1 на 10 сутки приёма плацебо. Так, АМо и ИН при переходе из преднагрузочного состояния в постнагрузочное статистически значимо увеличились на 132,41% и 1715,58% соответственно, а ВР и Мо статистически значимо уменьшились на 82,14% и 34,41%. Показатели статистического

анализа ВСР также имели устойчивую динамику к снижению на 10 сутки приёма плацебо: снижение SDNN, RMSSD и pNN50 в ответ на выполнение контрольного упражнения составило 77,08%, 89,21% и 98,38% соответственно. При анализе спектральных параметров ВСР у спортсменов группы В1 в условиях выполнения функционального теста выявлено усиление мощности спектра в очень низкочастотном диапазоне на 210,70% на фоне ослабления мощности спектра в высокочастотном диапазоне на 69,27%. На 10 сутки применения плацебо величина индекса централизации и индекса вагосимпатического взаимодействия после физической нагрузки была больше на 469,05% и 254,44% в сравнении с преднагрузочными значениями.

Приём легкоатлетами в течение 10 суток смеси пчелиного маточного молочка и убихинона-10 значительно ослабил доминирование центральных механизмов регуляции сердечного ритма над автономными в постнагрузочном состоянии спортсменов. Так, на 10 сутки приёма композиции показатели SDNN, pNN50 и BP, увеличение которых указывает на рост вагусной активности и уменьшение симпатической регуляции СР, у спортсменов группы Г1 в постнагрузочном периоде были статистически значимо больше на 34,75%, 362,99% и 80% соответственно относительно данных группы Г (табл. 8).

Таблица 8

Показатели ВСР легкоатлетов до употребления и на 10 сутки совместного приёма маточного молочка и убихинона-10 (М±m) (n=30)

Показатель, ед. измерения	Группа Г (до приёма ММ+Q10) n=15		Группа Г1 (10 сутки приёма ММ+Q10) n=15	
	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки
RRNN, мс	872,47±17,53	601,73±17,79*	920,13±27,36*	621,33±15,84 ^{×#}
SDNN, мс	94,13±10,08	23,6±4,53*	111,33±15,35	31,8±4,42 ^{×#}
RMSSD, мс	107,27±15,59	21,07±5,24*	129,47±15,55	30,8±4,72 [×]
pNN50, %	42,01±5,55	1,54±0,49*	46,89±6,55	7,13±0,77 ^{×#}
TP, мс ²	9820,33±1738,74	1031,8±334,18*	16305,2±2687,28*	2477,4±270,26 ^{×#}
HF, мс ²	4705,71±987,96	541,45±217,56*	8470,28±1556,89*	1055,3±203,67 ^{×#}
LF, мс ²	2515,92±391,77	320,56±101,17*	3365,55±457,7	748,64±88,94 ^{×#}
VLF, мс ²	2598,2±530,53	169,91±34,6*	4448,16±927,19*	673,52±132,15 ^{×#}
HF, %	43,34±3,22	33,09±6,14	48,03±2,25	39,31±5,05
LF, %	30,97±3,69	33,81±4,03	27,18±3,37*	31,45±3,31

VLF, %	25,68±3,28	33,08±7,03	24,71±1,96	29,23±6,29
ИБВ, усл. ед.	0,89±0,22	2,4±0,65*	0,64±0,12*	1,5±0,5 [×]
ИЦ, усл. ед.	1,57±0,27	6,68±2,04	1,16±0,13	4,65±1,97
Мо, с	0,87±0,02	0,61±0,02*	0,92±0,02*	0,64±0,01 [×]
АМо, %	30,81±2,66	79,81±4,58*	29,25±2,62	69,83±3,23 ^{×#}
ВР, с	0,57±0,08	0,1±0,01*	0,7±0,11	0,18±0,02 ^{×#}
ИВР, усл. ед.	83,44±18,65	1187,76±204,61*	58,65±10,54*	517,02±82,01 ^{×#}
ПАПР, усл. ед.	36,26±3,85	134,57±10,77*	32,74±3,69*	110,52±6,14 ^{×#}
ВПР, усл. ед.	2,79±0,44	23,53±3,75*	2,04±0,27	11,39±1,51 ^{×#}
ИН, усл. ед.	50,47±12,05	1041,23±201,91*	33,51±6,51*	416,62±69,26 ^{×#}
Примечание: * - p<0,05 по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа Г); × - p<0,05 по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа Г1); # - p<0,05 по отношению к значениям после физ. нагрузки (группа Г); тест Вилкоксона				

Параметры геометрического анализа ВСР, повышение которых характеризует превосходство центральных механизмов регуляции сердечного ритма над автономными, в условиях выполнения контрольного упражнения спортсменами группы Г имели следующую динамику: АМо, ИВР и ИН статистически значимо увеличились на 159,04%, 1323,49% и 1963,07%. В свою очередь на 10 сутки приёма смеси маточного молочка и коэнзима Q10 при переходе из преднагрузочного состояния в постнагрузочное отмечен менее выраженный рост показателей АМо, ИВР и ИН, который составил 138,74%, 781,53% и 1143,27% соответственно. Более того, у испытуемых группы Г1 установлены более высокие значения ТР как до, так и после физической нагрузки на 66,04% и 140,10% относительно данных группы Г. При этом на 10 сутки совместного приёма маточного молочка и убихинона-10 уменьшение абсолютной мощности дыхательных волн (HF) после выполнения контрольного испытания составило 87,54% против 88,49% до приёма смеси спортсменами, снижение абсолютной мощности медленных волн первого и второго порядка – 77,76% и 84,86% против 87,26% и 93,46% соответственно. При расчёте ИВВ и ИЦ для спортсменов группы Г1 показано менее выраженное их увеличение в условиях физической нагрузки сравнительно с кинетикой вышеуказанных спектральных коэффициентов в группе Г: 134,38% и 300,86% против 169,66% и 325,48% соответственно.

Результаты, изложенные в данном разделе, опубликованы в статьях: Крылова, Е.В. Влияние маточного молочка пчёл и убихинона-10 на вариабельность сердечного ритма квалифицированных пловцов в период физических нагрузок / Е.В. Крылова, С.В. Копылова, С.В. Кузнецова, А.Н. Овчинников // Теория и практика физической культуры. – 2015. – № 1. – С. 23-26; Овчинников, А.Н. Влияние композиции «маточное молочко-убихинон-10-мёд» на вариабельность сердечного ритма и прооксидантно-антиоксидантный статус высококвалифицированных спортсменов / А.Н. Овчинников, Е.В. Крылова, К.Н. Конторщикова, В.Н. Крылов // Спортивная медицина: наука и практика. – 2018. – № 1. – С. 23-31.

Как известно, физиологической нормой для квалифицированных спортсменов в подавляющем большинстве случаев является наличие устойчивого парасимпатического типа вегетативной регуляции в состоянии относительного мышечного покоя (Гаврилова, 2007; Шлык и др., 2009; Зиддинова, 2017), что связано с усилением холинергических влияний на сердечно-сосудистую систему и обуславливает с одной стороны – проявление отрицательного хронотропного эффекта в деятельности сердца в восстановительном периоде, а с другой – компенсаторное увеличение резервных возможностей миокарда при интенсивном выполнении двигательной деятельности. Показано, что ацетилхолин уменьшает потребление кислорода миокардом, повышает концентрацию аденозинтрифосфата (АТФ), креатинфосфата, гликогена в сердечной мышце, стимулирует утилизацию лактата. При этом, ацетилхолин увеличивает активность аденозинтрифосфатазы, что стимулирует процессы, сопряженные с релаксацией миокарда в диастолу (Марушко, Гищак, Козловский, 2008). Симпато-адреналовые влияния, в свою очередь, главным образом регулируют функциональную активность миокарда в период напряженной двигательной деятельности, усиливая эрготропные гуморально-метаболические реакции за счёт увеличения продукции стрессреализующих гормонов и активации катаболических процессов. Такие изменения свидетельствуют о мобилизации

функциональных резервов адаптации и увеличении степени напряжения регуляторных систем. При этом следует подчеркнуть, что при низком уровне приспособительных возможностей стабилизирующий эффект централизации управления синусовым ритмом после выполнения интенсивной двигательной деятельности длительное время может сохраняться, что служит чувствительным индикатором высоких энергетических затрат регуляторных систем на поддержание вегетативного гомеостаза и реализацию механизмов гомеокинеза (Добровольская и др., 2008).

Употребление спортсменами композиции пчелиного маточного молочка и убихинона-10 в течение 10 суток инициировало уменьшение напряжения систем регуляции сердечного ритма, что выражалось ростом парасимпатической и одновременным угнетением симпатической активности в постнагрузочном периоде в сравнении с приёмом плацебо. У спортсменов, принимавших смесь маточного молочка и коэнзима Q10, наблюдалась более высокая суммарная мощность спектра ВСР и абсолютная мощность спектра в HF, LF и VLF-диапазонах ВСР относительно исходных данных и значений спортсменов группы плацебо, что в целом может отражать увеличение активности парасимпатического звена регуляции синусового ритма компонентами исследуемой композиции (Taylor et al., 1998). Вместе с тем, мощность VLF-колебаний ВСР является чувствительным индикатором управления метаболическими процессами (Baevsky, Berseneva, 2017) и более низкие её значения в постнагрузочном периоде, наблюдаемые в группах сравнения, служат признаком более выраженного энергодефицитного состояния организма (Флейшман и др., 2014) и может отражать увеличение мощности и метаболической ёмкости механизмов ресинтеза АТФ компонентами композиции. Супрасегментарная нейрогенная основа регуляции отдельными компонентами спектра ВРС показана в исследовании Thayer J.F. и соавторов (Thayer, Lane, 2009; Thayer et al., 2012). Обобщая вышеизложенное можно говорить о реализации адаптационных процессов в организме при использовании смеси маточного молочка и убихинона-10 спортсменами,

проявляющихся в увеличении общего уровня регуляторных влияний ВНС на сердечно-сосудистую систему с ростом метаболической составляющей и снижении стресс-реакции в виде сокращения времени подавления активности центрального контура управления ритмом сердца в восстановительном периоде. По-видимому, ВНС у спортсменов, принимавших композицию маточного молочка и убихинона-10, становится более лабильной – быстрее повышается симпатическая активность при увеличении мощности физической работы и интенсивнее включается парасимпатическая регуляция при каждом её уменьшении. При этом важно отметить, что активация процессов восстановления вегетативного гомеостаза после выполнения функционального теста не доводит показатели ВСР до уровня преднагрузочного состояния, сохраняя их в зоне определённого физиологического оптимума, что не увеличивает время ответной реакции сердечно-сосудистой системы на повторную физическую нагрузку.

Полученные данные, вероятно, связаны с особенностями механизмов действия используемых соединений и возможным их синергизмом. Маточное молочко пчёл содержит ненасыщенные жирные кислоты, аминокислоты и протеины, углеводы, микроэлементы, витамины, подобранные таким образом, чтобы обеспечить общетрофическое действие на организм (Pasupuleti et al., 2017; Alvarez-Suarez, 2017). При этом наиболее важной ненасыщенной жирной кислотой маточного молочка (СЦЖК) является 10-гидрокси-2-деценная кислота (10Г2ДК), которая всасывается в желудочно-кишечном тракте без изменения в энтероцитах и может непосредственно использоваться организмом для энергетических и пластических процессов (Крылов и др., 2007). Обсуждая молекулярный механизм действия 10Г2ДК, следует отметить несколько путей вторичной трансдукции. 10Г2ДК выступает в качестве активатора АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) путем её фосфорилирования β -изоформой киназы Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CaMKK β) независимо от изменения соотношения АМФ/АТФ и активности киназы печени B1 (Takikawa et al., 2013). CaMKK β , в свою очередь, активируется в ответ на

увеличение внутриклеточного уровня Ca^{2+} (Hawley et al., 2005; Woods et al., 2005; Sanders et al., 2007). Стимуляция Ca^{2+} -зависимого сигнального каскада фосфорилирования АМФК в нейронах ВНС может быть обусловлена СЦЖК-ММ-индуцированной активацией анкириновых (TRPA1) и ванилоидных (TRPV1) ионных каналов переходного рецепторного потенциала, что является важным механизмом поддержания энергетического гомеостаза нейронов (Terada, Narukawa, Watanabe, 2011). Активация TRPV1 может оказывать кардиопротекторный эффект при ишемии, в реализации которого принимают участие афферентные терминалы вагуса путем выделения кальцитонин-ген-связывающего пептида и эфферентные волокна блуждающего нерва (Крылатов и др., 2017). С другой стороны, TRPV1 вовлечён в физиологические процессы, связанные с терморегуляцией, а также регуляцией энергетического обмена (Alawi et al., 2015). В свою очередь активация TRPA1 может приводить к комбинированной парасимпатической и симпатической модуляции сердечного ритма (Kurhanewicz et al., 2018), напротив, блокирование TRPA1 ослабляет ответ симпатической нервной системы в период сокращения мышц, но не влияет на симпатическую активность во время пассивного растяжения сухожилия (Xing, Lu, Li, 2015). Следовательно, СЦЖК-ММ-индуцированная активация TRPA1 и TRPV1 может являться одним из механизмов стимуляции симпатических влияний на ритм сердца в период выполнения физических упражнений и, напротив, увеличения парасимпатической регуляции активности синусового узла в постнагрузочном периоде. Более того, поскольку в процессе мышечного сокращения происходит временное повышение концентрации Ca^{2+} внутри клетки через систему сопряжения возбуждения и сокращения (Aoi, Naito, Yoshikawa, 2013), то 10Г2ДК-ММ-индуцированная активация АМФК через $\text{CaMKK}\beta$ выступает в качестве значимого звена предупреждения дефицита АТФ. Так, АМФК фосфорилирует и инактивирует гуанозинтрифосфатазы TBC1D1/TBC1D4 (AS160), что приводит к транслокации белка-транспортёра глюкозы типа 4 (GLUT4) из везикул на плазматическую мембрану, увеличивая, таким образом, концентрацию глюкозы

в клетке независимо от инсулинового сигнального пути (Frosig et al., 2010). Кроме того, АМФК стимулирует гликолиз посредством фосфорилирования и активации киназы 6PFK2, отвечающей за синтез и деградацию фруктозо-2,6-бисфосфата. Между тем, фруктозо-2,6-бисфосфат регулирует активность киназы 6PFK1, которая катализирует реакцию фруктозо-6-фосфат $\rightarrow$ фруктозо-1,6-бисфосфат, определяющую интенсивность гликолиза в целом (Marsin et al., 2000; Новикова и др., 2015). АМФК также инициирует перенос жирных кислот через сарколемму посредством транслокации транспортного белка CD36 – кластера дифференцировки 36 на плазматическую мембрану (Habets et al., 2009; Steinberg, Kemp, 2009). Вместе с тем, АМФК стимулирует транспорт жирных кислот в матрикс митохондрий путём фосфорилирования и инактивации цитозольной и митохондриально ассоциированной изоформы ацетил-КоА карбоксилазы (Merrill et al., 1997; Steinberg, Kemp, 2009; Hardie, Ross, Hawley, 2012), и, следовательно, может выступать в качестве точки приложения для активации реакций их последующего окисления. Известно, что физиологический механизм, регулирующий скорость окисления жирных кислот в митохондриях, связан со снижением активности карнитин-пальмитоил трансферазы-1 (КПТ-1) под влиянием малонил-КоА, который образуется из ацетил-КоА в реакции, катализируемой ацетил-КоА карбоксилазой (АКК) (Асташкин, Глезер, 2009).

В свою очередь, экзогенный убихинон-10, выступая в качестве акцептора и промежуточного транспортёра электронов в реакциях окислительного фосфорилирования, стимулирует электрон-транспортную функцию дыхательной цепи митохондрий при выполнении физических упражнений (Rosenfeldt et al., 2003; Rodríguez-Bies, Navas, López-Lluch, 2015; Duberley et al., 2014). Происходит активация НАДН-Q10-зависимых редуктаз, в частности НАДН-убихинон-оксидоредуктазы и НАДН-цитохром-b₅-редуктазы, которые катализируют перенос восстановительных эквивалентов с НАДН на убихинон-10, сопровождающийся векторным транспортом протонов через сопрягающую мембрану (Navas, Villalba, de Cabo, 2007). В результате окисления НАДН

образуется молекула НАД⁺, которая восстанавливается в реакциях метаболизма ацетил-КоА в цикле Кребса. В цикле лимонной кислоты также происходит восстановление убихинона-10 через реакцию окисления сукцината до фумарата, катализируемую сукцинат-убихинон-оксидоредуктазой. Электроны от сукцината сначала переносятся на молекулу ФАД с образованием ФАДН₂, а затем через кластеры Fe-S на убихинон-10. Таким образом, происходит интенсификация переноса электронов от I (НАДН-убихинон-оксидоредуктаза) и II ферментного комплекса (сукцинат-убихинон-оксидоредуктаза) на комплекс III (убихинон-цитохром-с-оксидоредуктаза) и далее комплекс IV (цитохром-с-кислород-оксидоредуктаза). Параллельно осуществляется генерация протонов в межмембранном пространстве, что, в конечном счёте, выражается трансформацией энергии химических связей в два физических градиента – градиент pH и разность электрических потенциалов. Фермент АТФ-синтаза использует оба физических градиента для синтеза молекул АТФ из АДФ и неорганического фосфата (Асташкин, Глезер, 2009). Следовательно, экзогенный убихинон-10 способен лимитировать накопление ацетил-КоА в миоцитах, замедляя инактивацию пируватдегидрогеназы (ПДГ) и адениннуклеотидтранслоказы – переносчика АДФ/АТФ через внутреннюю мембрану митохондрий. Таким образом, каталитические обороты I комплекса цепи дыхания митохондрий, который обеспечивает регуляцию абсолютной скорости окислительного фосфорилирования, увеличиваются за счёт АМФК-индуцированного образования НАДН и повышенной концентрации убихинона в митохондриальной мембране.

На основе вышеизложенного можно полагать, что приём композиции маточного молочка и коэнзима Q10 предупреждает развитие энергодефицитного состояния у спортсменов посредством активации взаимосвязанных путей энергетического метаболизма в клетке при выполнении заданных контрольных упражнений. Видимо, аддитивное действие пчелиного маточного молочка и экзогенного убихинона-10 на энергетический метаболизм реализуется в виде восстановления сопряжения между гликолизом и

окислением пирувата в митохондриях при физической нагрузке, а также стимуляцией этих метаболических путей ресинтеза АТФ. Таким образом, приём композиции маточного молочка и коэнзима Q10 приводит к формированию у спортсменов более выгодного функционального состояния ВНС, выражающегося модификацией показателей variability ритма сердца. Вместе с тем, логично предположить, что более высокий в сравнении с плацебо уровень парасимпатических регуляторных влияний на синусовый узел в постнагрузочном состоянии спортсменов, принимавших смесь маточного молочка и убихинона-10, может быть результатом ингибирования оксидативного стресса компонентами композиции. В литературе косвенно показана отрицательная корреляция между variability ритма сердца и концентрацией продуктов ПОЛ в плазме крови спортсменов после выполнения физических упражнений. В связи с этим, с целью уточнения клеточных механизмов действия смеси маточного молочка и убихинона-10 на изменение вегетативной регуляции сердечного ритма в качестве маркеров окислительного стресса исследовали содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови и ротовой жидкости спортсменов.

3.2. Исследование влияния композиции пчелиного маточного молочка и убихинона-10 на показатели окислительного стресса в сыворотке крови и ротовой жидкости спортсменов при физических нагрузках

Преодоление спортсменами серии отрезков 4×50 метров ведущим стилем плавания с отдыхом между отрезками 45 секунд приводило к интенсификации реакций свободнорадикального окисления липидных субстратов (табл. 9).

Таблица 9

Содержание продуктов ПОЛ у пловцов до употребления и на 10 сутки приёма плацебо ($M \pm m$) ($n=40$)

Показатель, ед. измерения	Группа А (до приёма плацебо) $n=20$			Группа А1 (10 сутки приёма плацебо) $n=20$		
	Ротовая жидкость		Кровь	Ротовая жидкость		Кровь
	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	После физ. нагрузки	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	После физ. нагрузки
ДК, отн. ед.	0,28±0,01	0,28±0,01	0,28±0,01	0,28±0,01	0,28±0,01	0,28±0,01
ТК, отн. ед.	0,35±0,01	0,37±0,01*	0,36±0,01	0,35±0,01	0,37±0,01 [×]	0,37±0,01
ОШ, отн. ед.	125,81±5,81	148,67±7,71*	146,67±7,59	123,68±3,72	147,21±3,87 [×]	150,91±5,29
ОШ/(ДК+ТК), отн. ед.	197,74±6,37	227,37±9,25*	226,47±9,31	196,56±4,69	224,64±3,89 [×]	233,28±5,85

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа А); [×] - $p < 0,05$ по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа А1); # - $p < 0,05$ по отношению к значениям в ротовой жидкости после физ. нагрузки (группа А); ^ - $p < 0,05$ по отношению к значениям в крови после физ. нагрузки (группа А); тест Вилкоксона

Содержание ТК и ОШ в ротовой жидкости после физической нагрузки было статистически значимо больше на 5,71% и 18,17% до приёма плацебо и на 5,71% и 19,02% на 10 сутки приёма плацебо в сравнении со значениями преднагрузочного состояния спортсменов. После выполнения функционального теста показатель ОШ/(ДК+ТК), характеризующий направленность цепных реакций свободнорадикального окисления липидов, статистически значимо увеличился в сторону преобладания ОШ в ротовой жидкости спортсменов на 14,98% до приёма плацебо и на 14,29% на 10 сутки употребления плацебо по сравнению с преднагрузочным периодом.

На 10 сутки приёма смеси маточного молочка и убихинона-10 были отмечены существенные изменения при анализе маркеров окислительного стресса: концентрация ДК, ТК и ОШ в ротовой жидкости спортсменов группы Б1 была статистически значимо меньше на 3,57%, 5,71% и 11,96% в преднагрузочном периоде и на 3,57%, 13,51% и 20,62% в постнагрузочном состоянии относительно данных группы Б (табл. 10).

Таблица 10

Содержание продуктов ПОЛ у пловцов до употребления и на 10 сутки совместного приёма маточного молочка и убихинона-10 ($M \pm m$) ($n=40$)

Показатель, ед. измерения	Группа Б (до приёма ММ+Q10) $n=20$			Группа Б1 (10 сутки приёма ММ+Q10) $n=20$		
	Ротовая жидкость		Кровь	Ротовая жидкость		Кровь
	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	После физ. нагрузки	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	После физ. нагрузки
ДК, отн. ед.	$0,28 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,01^*$	$0,27 \pm 0,01^\#$	$0,28 \pm 0,01$
ТК, отн. ед.	$0,35 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01^*$	$0,36 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,01^*$	$0,32 \pm 0,01^{\times\#}$	$0,28 \pm 0,01^\wedge$
ОШ, отн. ед.	$128,65 \pm 3,74$	$145,81 \pm 5,93^*$	$146,27 \pm 6,37$	$113,26 \pm 2,74^*$	$115,75 \pm 1,24^\#$	$121,22 \pm 1,85^\wedge$
ОШ/(ДК+ТК), отн. ед.	$203,77 \pm 4,57$	$225,51 \pm 6,58^*$	$229,56 \pm 6,76$	$187,84 \pm 3,95^*$	$197,27 \pm 0,91^\#$	$220,42 \pm 0,88$
Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа Б); $\times$ - $p < 0,05$ по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа Б1); # - $p < 0,05$ по отношению к значениям в ротовой жидкости после физ. нагрузки (группа Б); ^ - $p < 0,05$ по отношению к значениям в крови после физ. нагрузки (группа Б); тест Вилкоксона						

Коэффициент ОШ/(ДК+ТК), характеризующий направленность процессов липопероксидации, у спортсменов группы Б1 был статистически значимо ниже на 7,82% до физической нагрузки и на 12,52% после физической нагрузки в сравнении с данными группы Б. При этом установлено отсутствие статистически значимых изменений в содержании ДК и ОШ в ротовой жидкости, динамике индекса ОШ/(ДК+ТК), а также статистически значимое снижение уровня ТК на 3,03% у спортсменов группы Б1 в ответ на выполнение контрольного упражнения.

В образцах сыворотки крови испытуемых группы Б1 после физической нагрузки концентрация ТК и ОШ была также статистически значимо меньше на 22,22% и 17,13% сравнительно со значениями в группе Б.

В условиях преодоления легкоатлетами серии отрезков 3×100 метров гладким бегом с отдыхом между ними 45 секунд показано статистически значимое увеличение уровня молекулярных продуктов ПОЛ в постнагрузочном периоде как до употребления, так и на 10 сутки приёма плацебо, в сравнении с преднагрузочными данными (табл. 11).

Таблица 11

Содержание продуктов ПОЛ у легкоатлетов до употребления и на 10 сутки приёма плацебо ($M \pm m$) ($n=30$)

Показатель, ед. измерения	Группа В (до приёма плацебо) $n=15$			Группа В1 (10 сутки приёма плацебо) $n=15$		
	Ротовая жидкость		Кровь	Ротовая жидкость		Кровь
	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	После физ. нагрузки	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	После физ. нагрузки
ДК, отн. ед.	0,28±0,01	0,29±0,01*	0,31±0,01	0,28±0,01	0,29±0,01 [×]	0,31±0,01
ТК, отн. ед.	0,33±0,01	0,34±0,01	0,36±0,01	0,34±0,01	0,34±0,01	0,36±0,01
ОШ, отн. ед.	91,53±4,76	144,02±13,87*	154,07±14,7	90,47±4,36	141,39±12,38 [×]	151,45±13,2
ОШ/(ДК+ТК), отн. ед.	149,73±5,03	224,51±16,91*	229,96±16,9	146,89±4,59	222,54±16,62 [×]	226,04±16,6
Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа В); [×] - $p < 0,05$ по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа В1); # - $p < 0,05$ по отношению к значениям в ротовой жидкости после физ. нагрузки (группа В); ^ - $p < 0,05$ по отношению к значениям в крови после физ. нагрузки (группа В); тест Вилкоксона						

После выполнения функционального теста легкоатлетами содержание ДК и ОШ в ротовой жидкости было статистически значимо больше на 3,57% и 57,35% в группе В и на 3,57% и 56,28% в группе В1 в сравнении со значениями преднагрузочного периода. Коэффициент ОШ/(ДК+ТК), отражающий направленность процессов свободнорадикального окисления липидных субстратов в сторону аккумуляции наиболее токсичных продуктов липопероксидации – ОШ, статистически значимо увеличился после физической нагрузки на 49,94% у спортсменов группы В и на 51,50% у того же контингента испытуемых на 10 сутки приёма плацебо в сравнении с данными преднагрузочного состояния испытуемых.

Приём смеси маточного молочка и коэнзима Q10 легкоатлетами способствовал ингибированию процессов окислительной деградации липидов

свободными радикалами в условиях физической нагрузки, что можно заключить исходя из статистически значимо меньшей концентрации ТК и ОШ на 8,33% и 36,27% в образцах сыворотки крови и на 8,82% и 36,27% в образцах ротовой жидкости спортсменов группы Г1 в постнагрузочном периоде в сравнении с данными группы Г (табл. 12).

Таблица 12

Содержание продуктов ПОЛ у легкоатлетов до употребления и на 10 сутки совместного приёма маточного молочка и убихинона-10 ($M \pm m$) ($n=30$)

Показатель, ед. измерения	Группа Г (до приёма ММ+Q10) $n=15$			Группа Г1 (10 сутки приёма ММ+Q10) $n=15$		
	Ротовая жидкость		Кровь	Ротовая жидкость		Кровь
	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	После физ. нагрузки	До физ. нагрузки	После физ. нагрузки	После физ. нагрузки
ДК, отн. ед.	$0,28 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01^*$	$0,28 \pm 0,01^\times$	$0,30 \pm 0,01$
ТК, отн. ед.	$0,33 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,01^\#$	$0,33 \pm 0,01^\wedge$
ОШ, отн. ед.	$87,01 \pm 5,46$	$139,64 \pm 6,31^*$	$149,51 \pm 6,57$	$84,35 \pm 4,45$	$88,99 \pm 6,87^\#$	$95,29 \pm 7,31^\wedge$
ОШ/(ДК+ТК), отн. ед.	$142,76 \pm 5,17$	$221,11 \pm 5,38^*$	$223,15 \pm 5,38$	$144,66 \pm 4,01$	$149,01 \pm 9,24^\#$	$151,25 \pm 9,24^\wedge$

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа Г); $\times$ - $p < 0,05$ по отношению к значениям до физ. нагрузки (группа Г1); # - $p < 0,05$ по отношению к значениям в ротовой жидкости после физ. нагрузки (группа Г); $\wedge$ - $p < 0,05$ по отношению к значениям в крови после физ. нагрузки (группа Г); тест Вилкоксона

Кроме того, при оценке интенсивности процессов пероксидации липидов в условиях физической нагрузки установлено статистически значимое увеличение концентрации ОШ в ротовой жидкости легкоатлетов группы Г и отсутствие статистически значимой динамики данного показателя в группе Г1 в ответ на выполнение контрольного упражнения. Вместе с тем, величина коэффициента ОШ/(ДК+ТК) в сыворотке крови и ротовой жидкости спортсменов группы Г1 после физической нагрузки была статистически значимо меньше на 32,22% и 32,61% соответственно относительно значений группы Г.

Результаты, изложенные в данном разделе, опубликованы в статьях: Конторщикова, К.Н. Оценка влияния фармакологической композиции «мёдоматочное молочко-убихинон-10» на прооксидантно-антиоксидантный

гомеостаз спортсменов / К.Н. Конторщикова, В.Н. Крылов, А.Н. Овчинников, Ю.Р. Тихомирова, Т.И. Колегова, Г.А. Торшакова // Медицинский альманах. – 2017. – № 2. – С. 104-107; Kontorschikova, K. The evaluation of highly qualified sportsmen's biochemical homeostasis / K. Kontorschikova, J. Tikhomirova, A. Ovchinnikov, I. Okrut, V. Krylov, T. Kolegova // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2017. – Vol. 55, № S1. – P. 811; Конторщикова, К.Н. Использование показателей свободнорадикального окисления в ротовой жидкости в качестве маркеров функционального состояния спортсменов / К.Н. Конторщикова, Ю.Р. Тихомирова, А.Н. Овчинников, Т.И. Колегова, Н.Н. Чуркина, С.Ю. Кузнецова, В.Н. Крылов // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т 9, № 3. – С. 82-86; Овчинников, А.Н. Влияние композиции «маточное молочко-убихинон-10-мёд» на вариабельность сердечного ритма и прооксидантно-антиоксидантный статус высококвалифицированных спортсменов / А.Н. Овчинников, Е.В. Крылова, К.Н. Конторщикова, В.Н. Крылов // Спортивная медицина: наука и практика. – 2018. – № 1. – С. 23-31; Ovchinnikov, A. Effects of 10-day royal jelly and coenzyme Q10 supplementation on functional condition in highly qualified athletes / A. Ovchinnikov, A. Deryugina, C. Kontorschikova, I. Okrut // Clinica Chimica Acta. – 2019. – Vol. 493, № S1. – P. 494.

Известно, что биохимический скрининг показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза позволяет на ранней стадии диагностировать признаки физического переутомления, микроповреждения тканей, функциональные и структурные сдвиги адаптационных процессов под влиянием физических нагрузок и с учётом изменения этих показателей корректировать многоуровневую систему подготовки спортсменов. Субстратом биохимических исследований, как правило, является кровь, а также моча, реже – выделения потовых желез и ротовая жидкость (Конторщикова и др., 2017). Однако забор крови в условиях учебно-тренировочного процесса предусматривает присутствие квалифицированного персонала и наличие специального оборудования с целью предупреждения риска инфицирования, а также нередко приводит к возникновению состояния психологического

дискомфорта у спортсменов. Вместе с тем, при использовании сыворотки крови и мочи в качестве субстратов биохимического скрининга неосуществимо многократное получение проб у спортсменов на разных этапах учебно-тренировочного занятия, в отличие от возможности забора ротовой жидкости. Кроме того следует учитывать требования ВАДА, где к перечню запрещённых отнесены любые формы внутрисосудистых и иных манипуляций с кровью или её компонентами физическими или химическими методами (World Anti-Doping Agency, 2019). Сложившаяся ситуация обуславливает предпочтительность использования ротовой жидкости (смешанной слюны) в качестве информативной биологической среды организма с высокой степенью доступности, специфичности и чувствительности. Известно, что одной из основных функций слюны является поддержание гомеостаза в ротовой полости. В её состав входят органические и неорганические компоненты из слюнных желез, сыворотки крови и тканей полости рта (Гильмиярова, Радомская, Бабичев, 2006). Кроме того, слюна содержит липиды, которые могут служить субстратом для свободнорадикальных процессов, антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза), витамины (А, С, Е), биологически активные вещества, известные как модуляторы реакций свободнорадикального окисления (адреналин, серотонин, гистамин, стероиды и др.) (Фотина, 2012).

Показано, что во время мышечных сокращений увеличивается потребление молекулярного кислорода миоцитами, подавляющая часть которого используется электрон-транспортной цепью митохондрий в реакциях окислительного фосфорилирования с образованием молекул воды (Vasilaki, Jackson, 2013), а другая часть конвертируется в супероксид анион радикал (Lamb, Westerblad, 2011; Sakellariou, Jackson, Vasilaki, 2014). При этом потеря электронов ферментными комплексами дыхательной цепи, которая приводит к генерации супероксид анион радикалов, во время сократительной активности мышечного волокна существенно меньше, чем в период расслабления, и составляет менее 0,15% от суммарного потребления кислорода клеткой (Powers

et al., 2011; Lamb, Westerblad, 2011; Vasilaki, Jackson, 2013; Sakellariou, Jackson, Vasilaki, 2014; Kozakowska et al., 2015). Следовательно, можно предположить, что основной вклад в интенсификацию реакций свободнорадикального окисления во время напряженной двигательной деятельности вносят другие метаболические пути (Sakellariou, Jackson, Vasilaki, 2014; Beckendorf, Linke, 2015). Ключевым источником генерации реакционно-активных форм кислорода (АФК) в поперечно-полосатой мышечной ткани выступают две изоформы НАДФН-оксидазы (NOX2 и NOX4), катализирующие превращение внеклеточного молекулярного кислорода в супероксид анион радикал, используя внутриклеточный НАДФН в качестве донора электронов (Powers et al., 2011; Sakellariou, Jackson, Vasilaki, 2014; Beckendorf, Linke, 2015). Другим потенциальным механизмом генерации АФК может являться рост активности ксантиноксидазы, который опосредован накоплением продуктов распада пуринового обмена в условиях гипоксии (Sakellariou, Jackson, Vasilaki, 2014; Beckendorf, Linke, 2015). При реперфузии ксантиноксидаза катаболизирует гипоксантин до мочевой кислоты и в сопряжённой реакции восстанавливает молекулярный кислород до супероксид анион радикала, который, в свою очередь, спонтанно дисмутирует в пероксид водорода. Третьим метаболическим путём инициации ПОЛ может служить активация липоксигеназ, катализирующих реакцию деоксигенации полиненасыщенных жирных кислот (Powers et al., 2011; Sakellariou, Jackson, Vasilaki, 2014).

Однако следует подчеркнуть, что интенсификация цепных реакций окисления в организме в норме купируется своевременным функциональным ответом со стороны системы антиоксидантной защиты. Патологические последствия для метаболического фона возникают, прежде всего, в случае неспособности эндогенной антиоксидантной системы обеспечить поддержание прооксидантно-антиоксидантного равновесия в границах физиологического оптимума, что в итоге приводит к катализации свободнорадикальных реакций и генерации токсичных продуктов пероксидации (Конторщикова и др., 2017). Последнее сопровождается нарушением структуры и функциональной

активности клеток: от изменения проницаемости и барьерной функции мембран до лизиса и апоптоза клетки (Гунина, 2013). Так, генерация конечных продуктов ПОЛ в условиях интенсивной физической нагрузки может нарушать инсулин-зависимый сигнальный путь транспорта глюкозы в клетку (Aoi, Naito, Yoshikawa, 2013). Аккумуляция Шиффовых оснований отражает высокую концентрацию 4-гидрокси-2-ноненаля (4Г2Н), который выступает для них в качестве субстрата в реакции взаимодействия с двумя лизиновыми остатками (Дубинина, Дадали, 2010). 4Г2Н, являясь одним из основных альдегидов, образующихся в процессе перекисидации полиненасыщенных жирных кислот (Negre-Salvayre et al., 2008), подавляет реакции фосфорилирования тирозиновых остатков субстрата-1 инсулинового рецептора (IRS1) (Pillon et al., 2012). Модификация IRS1 приводит к ингибированию сигнальной трансдукции путём инактивации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и дефосфорилирования серин-треонин протеинкиназы В (Akt), что, в конечном счёте, подавляет мембранную транслокацию GLUT4 и потребление глюкозы клетками (Del Aguila et al., 2000; Demozay et al., 2008; Shearn et al., 2011; Aoi et al., 2012). Таким образом, при интенсивной физической нагрузке 4Г2Н-индуцированная модификация IRS1 приводит к развитию постнагрузочной инсулинорезистентности клеток (Del Aguila et al., 2000; Aoi et al., 2012). Ингибирование инсулин-зависимого транспорта глюкозы в клетку замедляет аккумуляцию гликогена в миоцитах после выполнения физических упражнений, что закономерно увеличивает период восстановления скелетной мышечной ткани и миокарда (O'Reilly et al., 1987; Aoi, Naito, Yoshikawa, 2013). Таким образом, 4Г2Н-ОШ-индуцированный окислительный стресс стимулирует развитие синдрома отсроченного мышечного повреждения, что сопровождается увеличением активности симпатического отдела ВНС, уменьшением вариабельности сердечного ритма, повышением концентрации креатинкиназы в межклеточном пространстве и другими метаболическими сдвигами (Powers, Jackson, 2008; Barnes et al., 2010; Aoi, Naito, Yoshikawa, 2013). Также важно отметить, что в условиях генерации 4Г2Н происходит

инактивация комплекса IV дыхательной цепи митохондрий через образование аддуктов 4Г2Н с цитохром-с-оксидазой, ингибирующих окислительное фосфорилирование (Chen, Henderson, Freeman, 2001; Дубинина, Дадали, 2010). Вместе с тем следует указать, что чрезмерная активация реакций липопероксидации в клетке может приводить не только к нарушению синтеза макроэргических субстратов, но и эндогенных антиоксидантов, что, в конечном счёте, увеличивает риск развития преморбидных и патологических состояний у спортсменов (Конторщикова и др., 2017).

Результаты исследования свидетельствуют об ингибирующем действии композиции маточного молочка и убихинона-10 на индуцированный физической нагрузкой оксидативный стресс. На последнее указывает отсутствие динамики в уровне ДК, ТК и ОШ в ротовой жидкости спортсменов при переходе из преднагрузочного состояния в постнагрузочный период. Можно предположить, что супрессия процессов липопероксидации у спортсменов, принимавших смесь маточного молочка и коэнзима Q10, обусловлена стимуляцией как энзимного, так и неферментативного звена антиоксидантной системы компонентами композиции. Среднецепочечные жирные кислоты (СЦЖК), в частности 10-гидрокси-2-деценная кислота (10Г2ДК), 10-гидроксидекановая кислота (10ГДК), себациновая кислота (СБ), входящие в состав маточного молочка, повышают экспрессию и активность внеклеточной супероксиддисмутазы (СОД3) (Makino et al., 2016). Регуляция СЦЖК-ММ-индуцированной экспрессии СОД3 происходит эпигенетически путём ацетилирования лизиновых остатков гистона H4 в проксимальной области СОД3 промотора, что, вероятно, опосредовано ингибированием активности гистондеацетилазы-1 (Makino et al., 2016). Кроме того, СЦЖК ММ также способны увеличивать экспрессию митохондриальной марганцевой супероксиддисмутазы (СОД2) и каталазы (КАТ) посредством влияния на активность АМФК через CaMKK β (Takikawa et al., 2013; Makino et al., 2016, Gu et al., 2018). АМФК непосредственно фосфорилирует транскрипционный фактор FOXO типа 3 (FOXO3), антиоксидантная функция которого связана с

активацией транскрипции генов СОД2 и КАТ (Greer et al., 2007; Новикова и др., 2015). В свою очередь, убихинон-10 может увеличивать активность СОД2 и КАТ, однако механизмы этого процесса не изучены (Nadjarzadeh et al., 2014). Вместе с тем, убихинон-10, благодаря наличию выраженных донорно-акцепторных свойств и локализации во всех клеточных мембранах, включая плазматическую мембрану, обладает высокой реакционной способностью восстанавливать липидные радикалы как самостоятельно, так и через посредников (Arroyo et al., 2004; Turunen, Olsson, Dallner, 2004; Navas, Villalba, de Cabo, 2007). Так, НАДН-цитохром- b_5 -редуктаза и НАДФН-цитохром- P_{450} -редуктаза способны последовательно одноэлектронно, а НАДФН-убихинон-редуктаза-1 и НАДН-убихинон-оксидоредуктаза двуэлектронно восстанавливать экзогенный убихинон до убихинола (Nakamura, Hayashi, 1994; Navarro et al., 1995; Villalba et al., 1995; Beyer et al., 1996; Takahashi, Okamoto, Kishi, 1996; Landi et al., 1997; Navas, Villalba, Lenaz, 2005). При этом активность вышеуказанных ферментов увеличивается соразмерно концентрации убихинона в клетке (De Cabo, Burgess, Navas, 2006; Rodríguez-Bies, Navas, López-Lluch, 2015). Убихинол, в свою очередь, передает восстановительные эквиваленты липидным радикалам, ингибируя реакции ПОЛ в клеточных мембранах (Navas, Villalba, de Cabo, 2007). Вместе с тем, убихинол может непосредственно регенерировать антиоксидантную активность аскорбата и α -токоферола, которые также играют важную роль в дезактивации свободных радикалов (Navas, Villalba, de Cabo, 2007). Кроме того, убихинон/убихинол подавляют активность нейтральной сфингомиелиназы в плазматической мембране, тем самым инактивируя церамидный сигнальный путь апоптотической гибели клетки (Navas et al., 2002). Поскольку известно, что при выполнении физических упражнений активность и участие убихинона-10 в метаболических процессах в клетке возрастает (Rosenfeldt et al., 2003), то его приём до напряженной двигательной деятельности может ограничивать интенсивность процессов липопероксидации во время и после её прекращения путём встраивания экзогенного соединения в клеточные мембраны, а также

активации биосинтеза эндогенного убихинона (Крылов, Лукьянова, 2004; Gonzalez-Aragon et al., 2005; Littarru, Tiano, 2010).

По-видимому, аддитивное действие маточного молочка пчёл и экзогенного коэнзима Q10 на содержание продуктов ПОЛ в крови и ротовой жидкости спортсменов реализуется в виде стимуляции экспрессии СОД2, СОД3 и КАТ среднецепочечными жирными кислотами маточного молочка и повышения концентрации и активности низкомолекулярных антиоксидантов – убихинола, аскорбата и α -токоферола экзогенным убихиноном-10. Таким образом, можно заключить, что совместное применение пчелиного маточного молочка и убихинона-10 в течение 10 суток приводит к подавлению окислительного стресса в организме спортсменов в условиях физической нагрузки за счёт направленного действия соединений композиции как на ферментативный, так и неэнзимный компонент антиоксидатной системы.

3.3. Исследование совместного действия пчелиного маточного молочка и коэнзима Q10 на некоторые клинико-лабораторные показатели спортсменов при выполнении физических упражнений

В 1 сутки исследования после преодоления серии отрезков 4×50 метров ведущим стилем плавания с отдыхом между отрезками 45 секунд установлено статистически значимое увеличение концентрации лактата в крови спортсменов обеих групп в 14,27 и 14,31 раз соответственно (рис. 5).

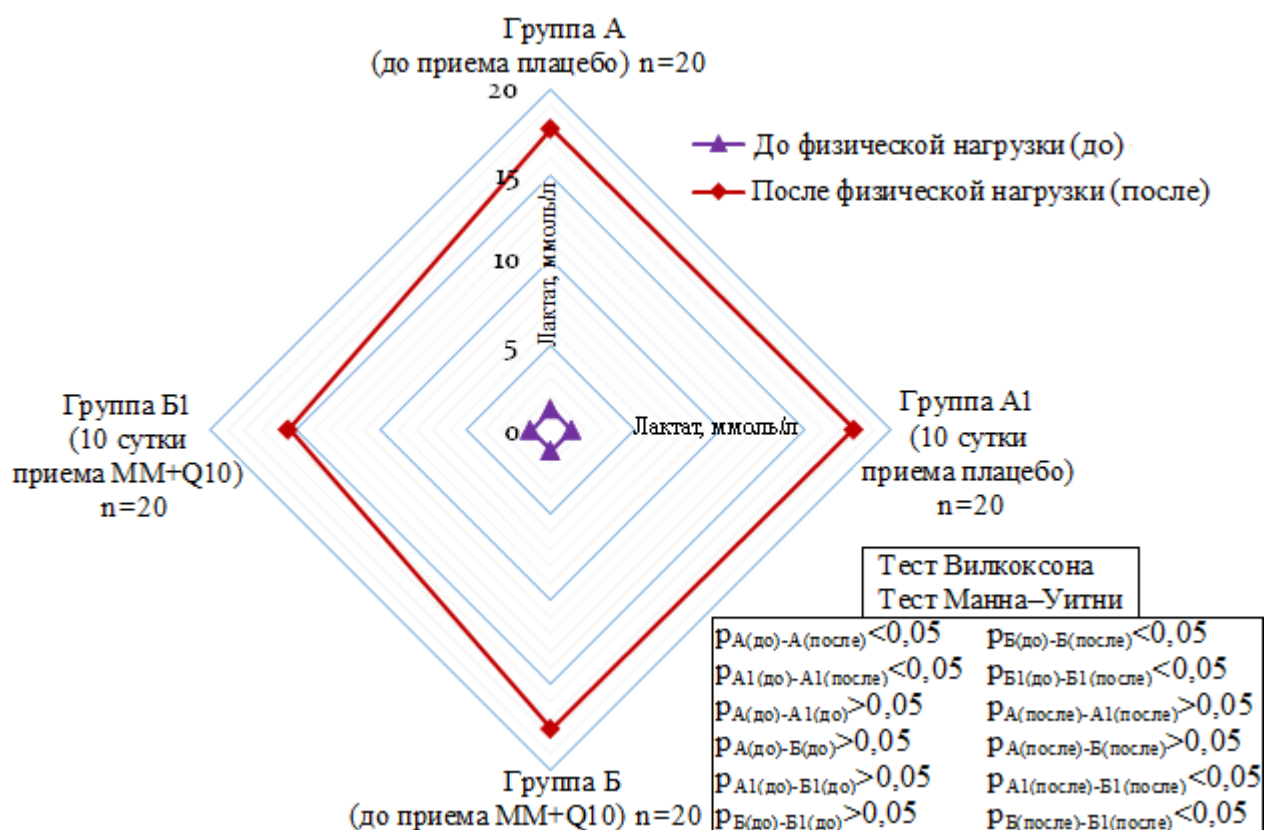


Рис. 5. Содержание лактата в крови пловцов до употребления и на 10 суток приёма веществ ($M \pm m$) ($n=40$)

На 10 суток приёма композиции маточного молочка и коэнзима Q10 уровень лактата в периферической крови пловцов группы Б1 после выполнения контрольного упражнения был статистически значимо меньше на 12,44% относительно данных группы Б и на 13,04% в сравнении с группой спортсменов, употреблявших плацебо.

Вместе с тем, количество эритроцитов и содержание гемоглобина в крови пловцов группы Б1 было статистически значимо больше на 4,87% и 7,35% сравнительно с данными группы Б и на 5,07% и 8,25% по отношению к спортсменам группы А1 (рис. 6).

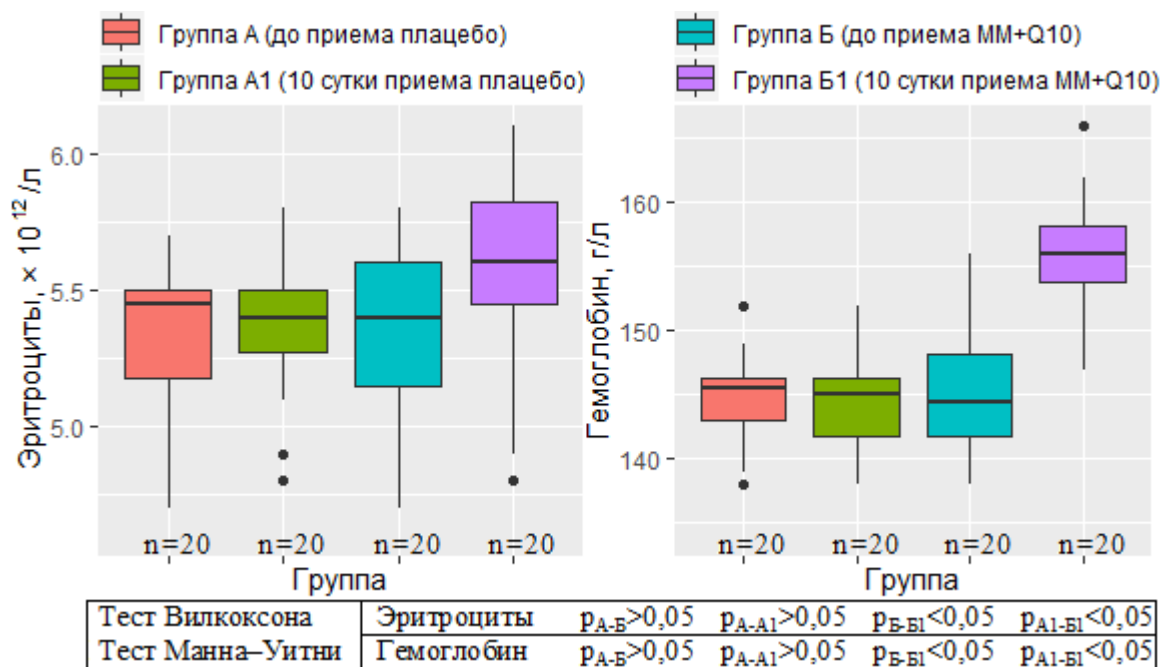


Рис. 6. Концентрация эритроцитов и уровень гемоглобина в периферической крови пловцов до употребления и на 10 сутки приёма веществ ($Me \pm 25$ -й процентиль) ($n=40$)

После преодоления серии отрезков 3×100 метров гладким бегом с отдыхом между ними 45 секунд в 1 сутки исследования также отмечено статистически значимое повышение концентрации лактата в периферической крови легкоатлетов группы В и группы Г в 14,26 и 14,31 раз соответственно (рис. 7).

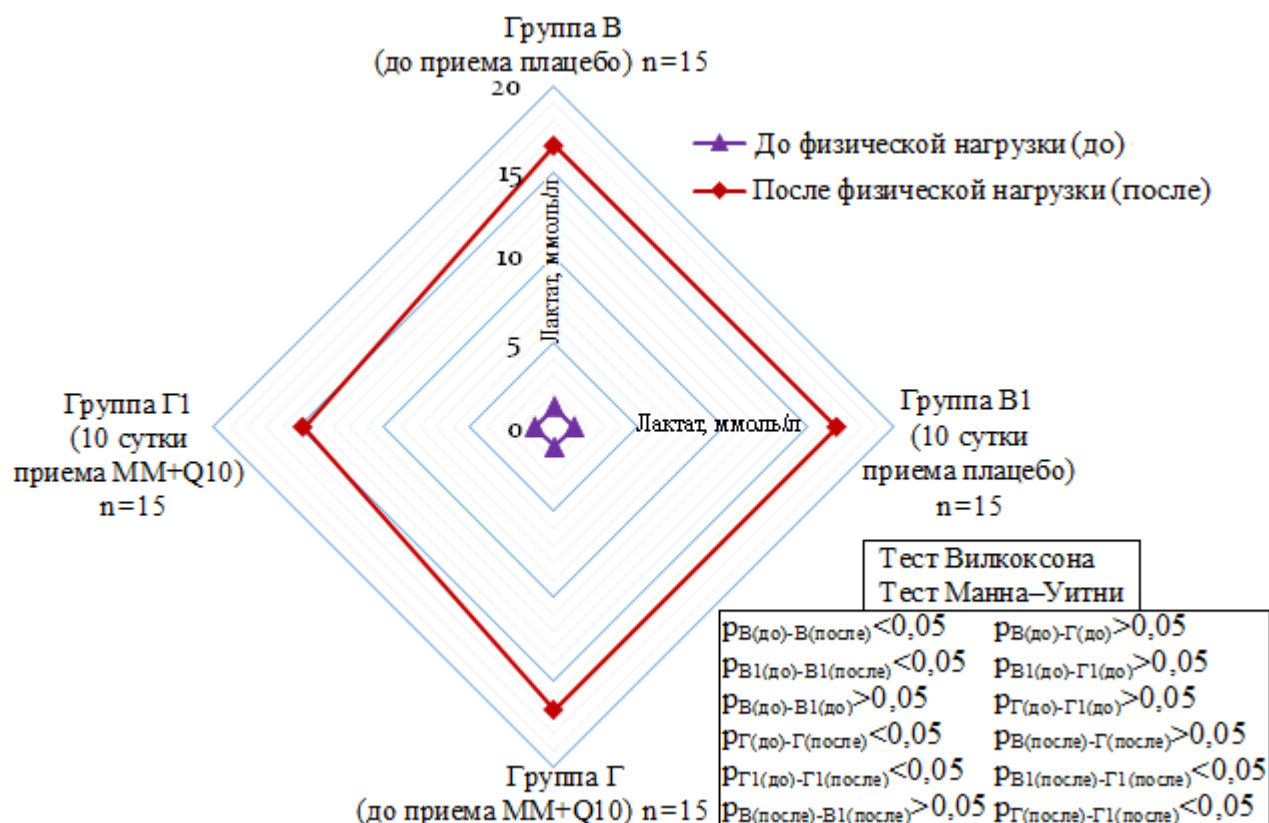


Рис. 7. Содержание лактата в крови легкоатлетов до употребления и на 10 сутки приёма веществ ($M \pm m$) ($n=30$)

Статистически значимые различия в содержании лактата в крови между группами были выявлены на 11 сутки исследования. Так, после физической нагрузки уровень лактата в крови легкоатлетов группы Г1 был статистически значимо ниже на 11,33% в сравнении с данными группы Г и на 11,38% относительно группы легкоатлетов, принимавших в течение 10 суток плацебо.

В свою очередь содержание эритроцитов и уровень гемоглобина в периферической крови спортсменов группы Г1 были больше на 3,94% и 6,47% относительно данных группы Г и на 5,12% и 6,52% выше значений легкоатлетов группы В1 (рис. 8).

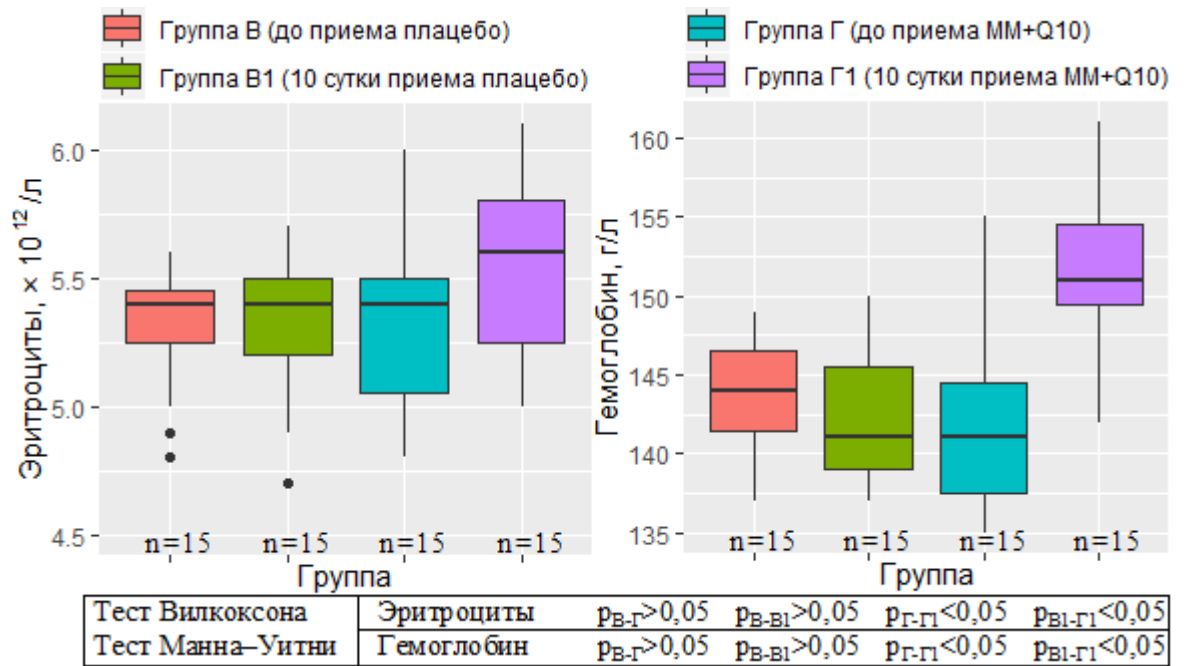


Рис. 8. Концентрация эритроцитов и уровень гемоглобина в периферической крови легкоатлетов до употребления и на 10 суток приёма веществ ($Me \pm 25$ -й процентиль) ($n=30$)

Вместе с тем, активность креатинкиназы в ротовой жидкости после физической нагрузки была статистически значимо выше на 52,21% в группе В и на 49,81% в группе Г в сравнении с преднагрузочными данными (рис. 9).

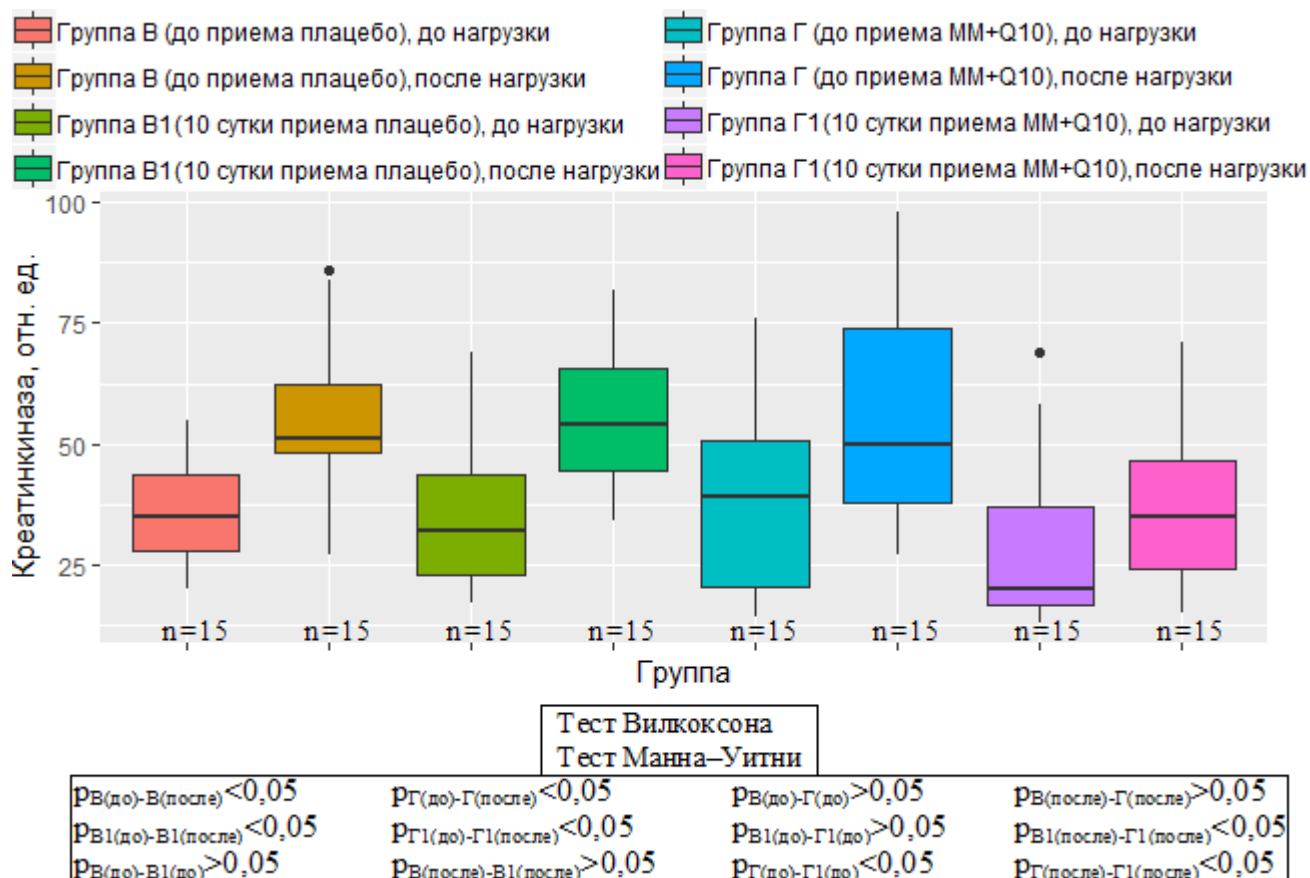


Рис. 9. Активность креатинкиназы в ротовой жидкости легкоатлетов до употребления и на 10 сутки приёма веществ ($Me \pm 25$ -й процентиль) ($n=30$)

Однако важно отметить, что на 11 сутки исследования рост активности креатинкиназы в ротовой жидкости в ответ на выполнение контрольного упражнения у спортсменов, принимавших в течение 10 суток смесь маточного молочка и убихинона-10, был менее выраженным относительно динамики данного показателя у спортсменов группы В1: 25,53% против 54,13% соответственно.

Результаты, изложенные в данном разделе, опубликованы в статьях: Овчинников, А.Н. Влияние пчелиного маточного молочка и убихинона-10 на содержание гемоглобина и лактата в крови высококвалифицированных пловцов в предсоревновательном периоде / А.Н. Овчинников, В.В. Селезнёв, Е.В. Крылова, В.Н. Крылов // Теория и практика физической культуры. – 2016. – № 11. – С. 29-31; Копылова, С.В. Исследование совместного действия кофермента Q10 и маточного молочка на некоторые гематологические и спирометрические

показатели высококвалифицированных спортсменов / С.В. Копылова, А.Н. Овчинников, М.А. Шабалин, А.В. Дерюгина, В.Н. Крылов, В.Г. Кузьмин, Д.И. Воронин, О.В. Шабалина // Спортивная медицина: наука и практика. – 2018. – № 3. – С. 20-27; Ovchinnikov, A. Effects of 10-day royal jelly and coenzyme Q10 supplementation on functional condition in highly qualified athletes / A. Ovchinnikov, A. Deryugina, C. Kontorschikova, I. Okrut // Clinica Chimica Acta. – 2019. – Vol. 493, № S1. – P. 494.

В условиях гипоксии, развивающейся при многократном выполнении физических упражнений в зоне максимальной физиологической мощности, происходит модификация активности основных ферментов метаболизма углеводов и жирных кислот, регулирующих транспорт и скорость окисления энергетических субстратов в митохондриях (Mungai et al., 2011). При гипоксии свободные жирные кислоты, концентрация которых в крови под действием адреналина, кортизола и ряда других факторов повышается, проникают через плазматическую мембрану в цитоплазму мышечной клетки за счёт градиента концентрации. В цитоплазме длинноцепочечные жирные кислоты (ДЦЖК) ферментативно превращаются в ДЦ-ацил-коэнзим А (ДЦ-ацил-КоА). Под влиянием фермента КПТ-1, локализованного на наружной мембране митохондрий, образуется комплекс ДЦ-ацил-карнитин, который транспортируется ацил-карнитин-карнитин-транслоказой через внутреннюю мембрану митохондрий в обмен на карнитин. В матриксе митохондрий ДЦ-ацильный остаток при участии фермента КПТ-2 переносится с ДЦ-ацил-карнитина на КоА митохондрий. Затем ДЦ-ацил-КоА подвергается β -окислению с образованием ацетил-КоА. В условиях дефицита кислорода концентрация ацетил-КоА в клетке прогрессивно увеличивается, что приводит к повышению активности АКК и инактивации ПДГ. В результате происходит аккумулялирование пирувата и малонил-КоА в цитоплазме. Малонил-КоА ингибирует транспорт ДЦ-ацил-КоА в митохондрии через угнетение активности КПТ-1. Пируват, в свою очередь, при участии фермента лактатдегидрогеназы превращается в лактат. Аккумулялирование лактата в

цитоплазме лежит в основе развития внутриклеточного ацидоза. Следствием ацидоза является изменение ионного гомеостаза. В частности, происходит активация Na^+/H^+ -канала, которая индуцирует выход H^+ из цитоплазмы во внеклеточную среду в обмен на внеклеточный Na^+ . При дефиците АТФ Na^+ менее интенсивно выводится из клетки Na^+/K^+ -АТФ-азой, в связи с чем активируется $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -канал. Для обеспечения активного транспорта Na^+ и Ca^{2+} из цитоплазмы в межклеточное пространство затрачивается значительное дополнительное количество молекул АТФ. Недостаток АТФ, снижение внутриклеточного pH, увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме приводит к угнетению активности ферментных систем, регулирующих сократительную функцию мышечного волокна (Асташкин, Глезер, 2009; Овчинников и др., 2016).

По-видимому, экзогенный коэнзим Q10 подавляет развитие гиперлактатемии, замедляя инактивацию ПДГ посредством влияния на активность НАДН-убихинон-зависимых редуктаз. Дело в том, что убихинон-индуцированный рост активности I комплекса цепи переноса электронов в митохондриях стимулирует окисление НАДН с образованием молекул НАД^+ . Уменьшение соотношения $\text{НАДН}/\text{НАД}^+$ увеличивает скорость реакций метаболизма ацетил-КоА в цикле Кребса, который, по сути, играет определяющую роль в регуляции окисления пирувата. В свою очередь, убихинон-индуцированная активация НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы стимулирует восстановление атомов железа гемовой группы в эритроцитах, что приводит к регенерации функционально активного гемоглобина (Elahian et al., 2014). Более того, в мышечных клетках НАДН-цитохром- b_5 -редуктаза также действует как метмиоглобин-редуктаза, восстанавливая Fe^{3+} до Fe^{2+} в геме метмиоглобина и увеличивая, тем самым, оксигенацию митохондрий (Livingston et al., 1985; Rodríguez-Bies, Navas, López-Lluch, 2015).

Вместе с тем, одним из факторов, способных лимитировать развитие гипоксии и гиперлактатемии в условиях напряженной двигательной деятельности, является высокая концентрация гемоглобина в периферической

крови (Овчинников и др., 2016). Логично предположить, что увеличение количества эритроцитов и уровня гемоглобина в крови спортсменов, принимавших в течение 10 суток смесь маточного молочка и убихинона-10, обусловлено непосредственным цитопротективным действием композиции как на гемопозитические структуры костного мозга, так и на циркулирующие клетки крови. При этом следует отметить, что маточное молочко может опосредованно стимулировать эритропоэз через увеличение активности 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (3β -ГСД2) и 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 3 типа (17β -ГСД3), которые, в свою очередь, катализируют реакции последовательного превращения дегидроэпиандростерона в тестостерон (Morita et al., 2012). Далее тестостерон путем прямого действия на костный мозг, а также активации синтеза эритропоэтина в почках и печени стимулирует эритропоэз. Более того, в составе нативного маточного молочка обнаружены витамин B_{12} и фолиевая кислота, которые крайне необходимы для обеспечения пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ростка кроветворения (Pavel et al., 2011; Cemek et al., 2012).

Кроме того, цитопротекторное действие композиции маточного молочка и убихинона-10 подтверждается более низкой концентрацией креатинкиназы в ротовой жидкости спортсменов как в преднагрузочном состоянии, так и в постнагрузочном периоде в сравнении с плацебо. Известно, что многократное выполнение физических упражнений в зоне максимальной физиологической мощности индуцирует повреждение миоцитов скелетной мышечной ткани и миокарда (Aoi, Naito, Yoshikawa, 2013). Идентификация во внеклеточной среде организма повышенного содержания растворимых мышечных ферментов, в частности креатинкиназы, может указывать на дезорганизацию структуры саркомера, нарушение барьерных свойств сарколеммы и повреждение миоцитов (Fridén, Sjöström, Ekblom, 1983; Schwane et al., 1983; Newham, Jones, Edwards, 1983; Aoi, Naito, Yoshikawa, 2013). Структурно-функциональные нарушения мышечной ткани обусловлены, как правило, изменением

кальциевого гомеостаза (Gissel, Clausen, 2001). Сократительная активность мышечного волокна индуцирует временное увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , который выходит из саркоплазматического ретикулума в цитозоль клетки посредством активации системы сопряжения возбуждения и сокращения. В условиях развития метаболического ацидоза и дефицита АТФ ионы Ca^{2+} менее интенсивно удаляются из цитоплазмы клетки. Высокий уровень Ca^{2+} в саркоплазме активирует кальпаин, которая разрушает внутриклеточные белки, в том числе пептиды сократительного аппарата миоцитов, модифицируя их функции (Gissel, 2005). Повреждение миоцитов аутентифицируется непосредственно после выполнения физических упражнений и достигает пика спустя 24-48 часов после прекращения напряженной двигательной деятельности. Такой тип повреждений скелетной мышечной ткани получил название синдрома отсроченного мышечного повреждения (Aoi et al., 2004). Окислительный стресс, развивающийся во время выполнения физических упражнений, также может являться одним из ключевых механизмов, индуцирующих прогрессирование развития вышеназванного синдрома (Aoi, Naito, Yoshikawa, 2013). Так, генерация реакционно-активных форм кислорода увеличивает экспрессию цитокин-индуцируемого хемоаттрактанта-1 нейтрофилов, что стимулирует хемотаксис нейтрофилов в повреждённую мышечную клетку, приводя к протеолизу и ультраструктурным нарушениям. В связи с этим, развитие синдрома отсроченного мышечного повреждения частично может быть опосредованно инфильтрацией фагоцитов в скелетную мышечную ткань (Aoi et al., 2004; Aoi, Naito, Yoshikawa, 2013). Фагоциты, в свою очередь, дополнительно стимулируют образование АФК через активацию NOX и миелопероксидазы, индуцируя, таким образом, окислительные повреждения и инициацию воспалительного процесса в неповреждённых мышечных волокнах (Bejma, Ji, 1999; Close et al., 2004; Wang et al., 2009). Видимо, композиция маточного молочка и убихинона-10 лимитирует структурно-функциональные нарушения в скелетной мышечной ткани и миокарде посредством ингибирования реакций

ПОЛ, а также за счёт восстановления сопряжения между гликолизом и окислением пирувата в митохондриях стимулирует синтез АТФ в условиях физической нагрузки. Увеличение синтеза АТФ повышает активность Na^+/K^+ -АТФ-азы плазматической мембраны, а также Ca^{2+} -насосов сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, ответственных за удаление чрезмерного содержания Na^+ и Ca^{2+} из цитоплазмы клетки. Так, восстановление ионных градиентов через сарколемму, стабилизация её барьерных свойств предупреждают разрушение структуры саркомера миоцитов и нарушение их сократительной функции.

Таким образом, можно утверждать, что совместный приём маточного молочка и коэнзима Q10 стимулирует периферическое звено эритрона, ограничивает развитие метаболического ацидоза в условиях физической нагрузки и, как следствие, лимитирует повреждение миоцитов. Однако следует отметить, что важной особенностью при исследовании показателей функционального состояния организма спортсменов является неразрывность проводимого физиолого-биохимического анализа с динамической оценкой уровня физической подготовленности спортсменов и перманентное сопоставление полученных данных с целью планирования и коррекции учебно-тренировочного процесса.

3.4. Исследование уровня физической подготовленности спортсменов до употребления и на 10 сутки приёма композиции маточного молочка пчёл и убихинона-10

В 1 сутки исследования не было выявлено статистически значимых различий между группами пловцов по количеству набранных очков FINA после преодоления серии отрезков 4×50 метров ведущим стилем плавания с отдыхом между отрезками 45 секунд, что свидетельствует о примерно одинаковом уровне физической подготовленности спортсменов на начальном этапе исследования. На 10 сутки приёма композиции маточного молочка и коэнзима Q10 спортсменами результат выполнения контрольного упражнения, выраженный количеством очков FINA, у пловцов группы Б1 был статистически значимо выше на 7,08% относительно значений аналогичного показателя в группе А1 и на 7,69% в сравнении с данными группы Б (рис. 10).

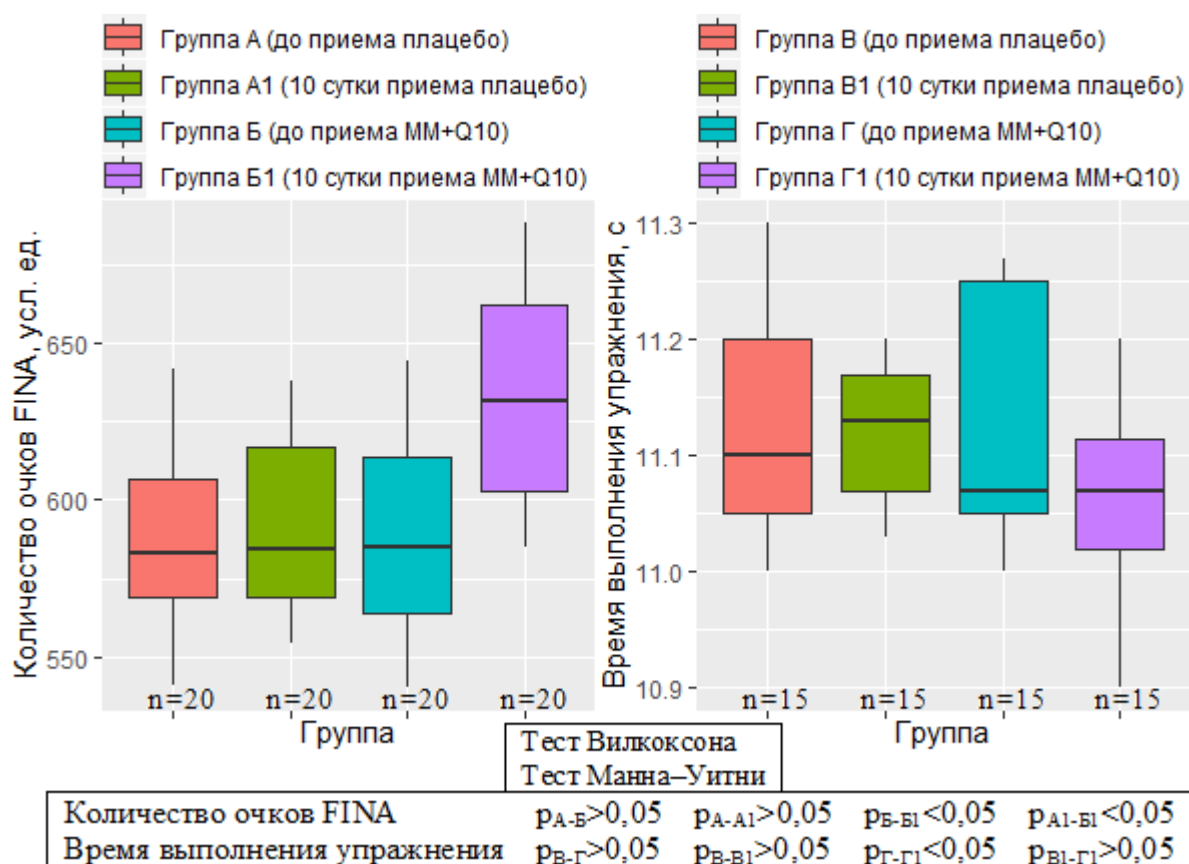


Рис. 10. Результаты выполнения контрольного упражнения спортсменами до употребления и на 10 сутки приёма веществ ($Me \pm 25$ -й процентиль) ($n=70$)

Кроме того, у легкоатлетов группы Г1, принимавших в течение 10 суток смесь маточного молочка и убихинона-10, установлено сокращение времени преодоления серии отрезков 3×100 метров гладким бегом с отдыхом между ними 45 секунд на 0,54% ($p=0,13$) в сравнении со значениями спортсменов группы В1 и на 0,72% ($p=0,02$) относительно результатов в группе Г.

Результаты, изложенные в данном разделе, опубликованы в статьях: Овчинников, А.Н. Влияние пчелиного маточного молочка и убихинона-10 на содержание гемоглобина и лактата в крови высококвалифицированных пловцов в предсоревновательном периоде / А.Н. Овчинников, В.В. Селезнёв, Е.В. Крылова, В.Н. Крылов // Теория и практика физической культуры. – 2016. – № 11. – С. 29-31; Овчинников, А.Н. Влияние композиции «маточное молочко-убихинон-10-мёд» на вариабельность сердечного ритма и прооксидантно-антиоксидантный статус высококвалифицированных спортсменов / А.Н. Овчинников, Е.В. Крылова, К.Н. Конторщикова, В.Н. Крылов // Спортивная медицина: наука и практика. – 2018. – № 1. – С. 23-31; Ovchinnikov, A. Effects of 10-day royal jelly and coenzyme Q10 supplementation on functional condition in highly qualified athletes / A. Ovchinnikov, A. Deryugina, C. Kontorschikova, I. Okrut // Clinica Chimica Acta. – 2019. – Vol. 493, № S1. – P. 494.

Анализ полученных данных свидетельствует об эффективности совместного использования маточного молочка и убихинона-10 в практике спортивной подготовки у квалифицированных пловцов и легкоатлетов в возрасте от 16 до 20 лет при многократном выполнении физических упражнений в зоне максимальной физиологической мощности в предсоревновательном периоде, что проявляется значимым эргогенным действием композиции. Повышение результативности выполнения функциональных тестов спортсменами, употреблявшими в течение 10 суток композицию маточного молочка и убихинона-10, вероятно, опосредованно адаптационными перестройками механизмов вегетативной регуляции

сердечного ритма, подавлением окислительного стресса, ограничением развития метаболического ацидоза.

Для оценки влияния смеси маточного молочка и коэнзима Q10 на повышение результативности выполнения контрольных упражнений спортсменами через модификацию показателей ВСП, ингибирование ПОЛ, подавление развития гиперлактатемии и уменьшение активности креатинкиназы в ротовой жидкости далее проводили корреляционный и регрессионный анализ.

3.5. Корреляционный анализ

При проведении корреляционного анализа установлена тесная прямая статистическая связь между показателями интенсивности свободнорадикального окисления липидов в сыворотке крови и смешанной слюне спортсменов в условиях физических нагрузок. Так, сильная статистическая зависимость установлена между количеством ДК ($R=0,756$) в ротовой жидкости и сыворотке крови, содержанием ТК ($R=0,809$) в смешанной слюне и сыворотке крови (рис. 11).

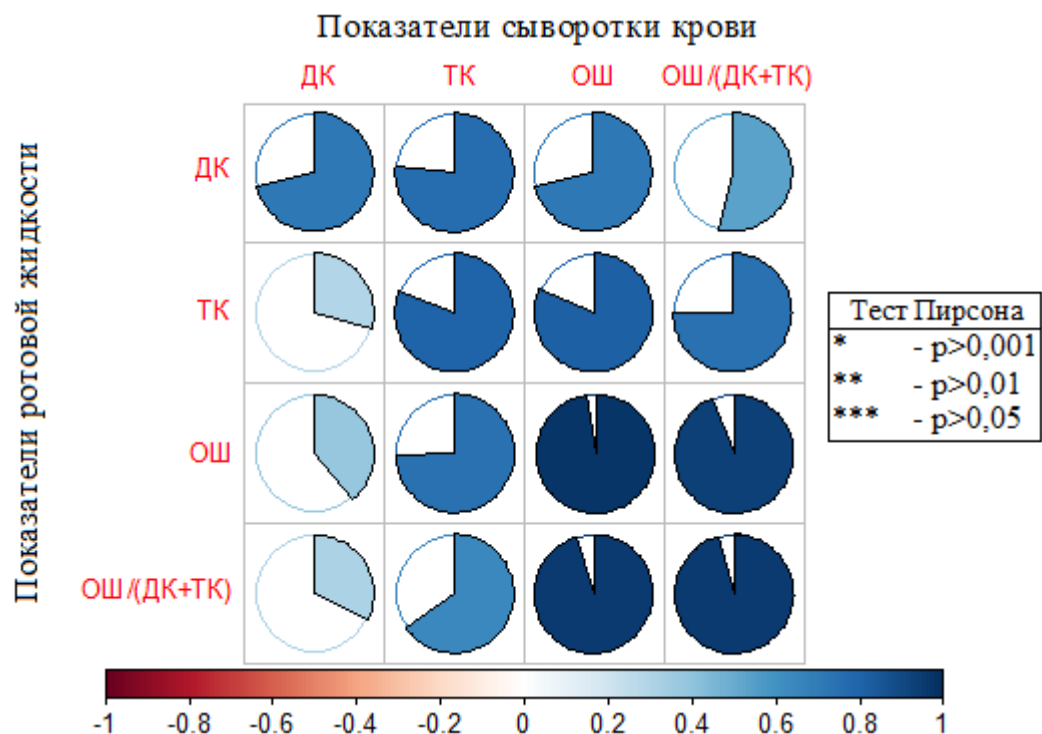


Рис. 11. Корреляционная матрица маркеров окислительного стресса в сыворотке крови и ротовой жидкости спортсменов ($n=70$)

Особенно тесная корреляция выявлена между концентрацией ОШ ($R=0,974$) в ротовой жидкости и сыворотке крови спортсменов после выполнения контрольных упражнений. Анализ результатов показал, что многократное выполнение физических упражнений в зоне максимальной физиологической мощности сопровождается развитием окислительного стресса, проявляющегося изменением концентрации продуктов

липопероксидации не только в крови, но и в ротовой жидкости спортсменов при физических нагрузках. Исходя из вышеизложенного следует, что ротовая жидкость может являться высокоинформативным биологическим субстратом неинвазивного исследования уровня молекулярных продуктов ПОЛ у спортсменов в условиях физических нагрузок. В связи с этим, анализ ротовой жидкости может выступать в качестве надёжного атравматичного метода ранней диагностики в системе мониторинга предупреждения перетренированности и дезадаптации организма, обуславливающих снижение физической работоспособности высококвалифицированных спортсменов.

Кроме того, тесная прямая корреляция установлена между показателями ВСР, рост которых характеризует доминирование центральных механизмов регуляции сердечного ритма над автономными, и клинико-лабораторными показателями спортсменов, увеличение которых свидетельствует об интенсификации процессов липопероксидации и развитии окислительного стресса и метаболического ацидоза (рис. 12).

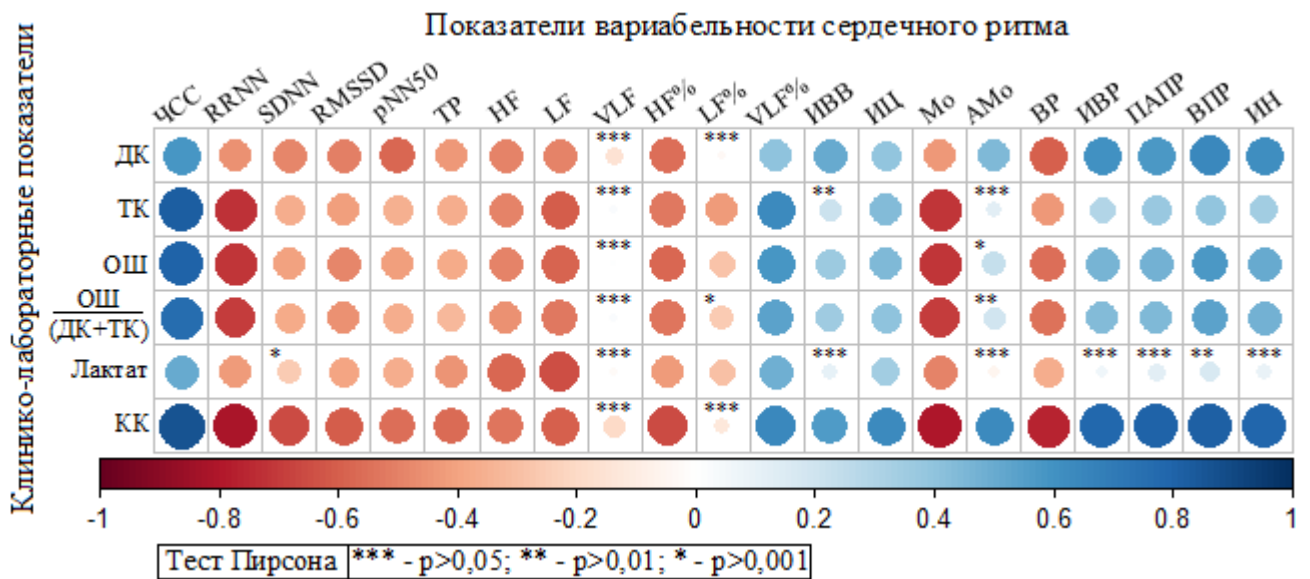


Рис. 12. Корреляционная матрица анализируемых физиолого-биохимических показателей у спортсменов (n=70)

Так, сильная корреляция отмечена между VLF% и концентрацией ДК ($R=0,405$), ТК ($R=0,631$), ОШ ($R=0,580$), ИН и содержанием ДК ($R=0,619$), ТК ($R=0,341$), ОШ ($R=0,509$), ИЦ и уровнем ДК ($R=0,393$), ТК ($R=0,440$), ОШ

($R=0,447$) в ротовой жидкости спортсменов. Также тесная прямая статистическая зависимость показана между активностью КК в ротовой жидкости и VLF% ($R=0,645$), активностью КК и ИВР ($R=0,784$), активностью КК и ИН ($R=0,800$). Напротив, сильная обратная корреляция установлена между показателями ВСР, увеличение которых отражает преобладание парасимпатических влияний над симпатическими, и показателями оксидативного стресса. Так, тесная отрицательная статистическая взаимосвязь показана между HF% и содержанием ДК ($R=-0,553$), ТК ($R=-0,523$), ОШ ($R=-0,573$), ВР и количеством ДК ($R=-0,597$), ТК ($R=-0,434$), ОШ ($R=-0,552$), RMSSD и концентрацией ДК ($R=-0,505$), ТК ($R=-0,419$), ОШ ($R=-0,484$) в ротовой жидкости спортсменов. В условиях интенсивной физической нагрузки вполне закономерно, что рост напряжения регуляторных систем организма, характеризующийся увеличением симпатической активности и доминированием центрального контура управления сердечным ритмом над автономным, сопровождается соответствующими изменениями на клеточном и молекулярном уровне, в частности интенсификацией реакций липопероксидации и развитием гиперлактатемии.

Результаты, изложенные в данном разделе, опубликованы в статье: Овчинников, А.Н. Ротовая жидкость как высокоинформативный субстрат неинвазивного исследования процессов липопероксидации и повреждения мышечной ткани у высококвалифицированных спортсменов в условиях физических нагрузок / А.Н. Овчинников, А.В. Дерюгина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 7. – С. 405-408.

3.6. Регрессионный анализ

Для оценки влияния композиции маточного молочка и убихинона-10 на динамику изучаемых показателей при выполнении контрольных упражнений пловцами и легкоатлетами были построены регрессионные модели следующего вида:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \text{Dummy} + \varepsilon. \quad (20)$$

Где Y – зависимая переменная; Dummy – фиктивная переменная со значениями 0 или 1 в зависимости от приёма вещества (0 = плацебо, 1 = композиция коэнзима Q10 и маточного молочка); β_0 и β_1 – оцениваемые параметры регрессии; ε – модельная ошибка.

Полученные модели, позволяющие сопоставить динамические сдвиги по каждому изучаемому показателю между группой спортсменов, принимавших композицию маточного молочка и убихинона-10, и группой спортсменов, употреблявших плацебо, показали, что приём смеси коэнзима Q10 и маточного молочка пчёл статистически значимо влияет на динамику LF%, VLF%, ИВВ, ИЦ, ИВР, ВПР, ИН, ОШ/(ДК+ТК), уровня ДК, ТК, ОШ и лактата в условиях выполнения функционального теста пловцами (рис. 13).

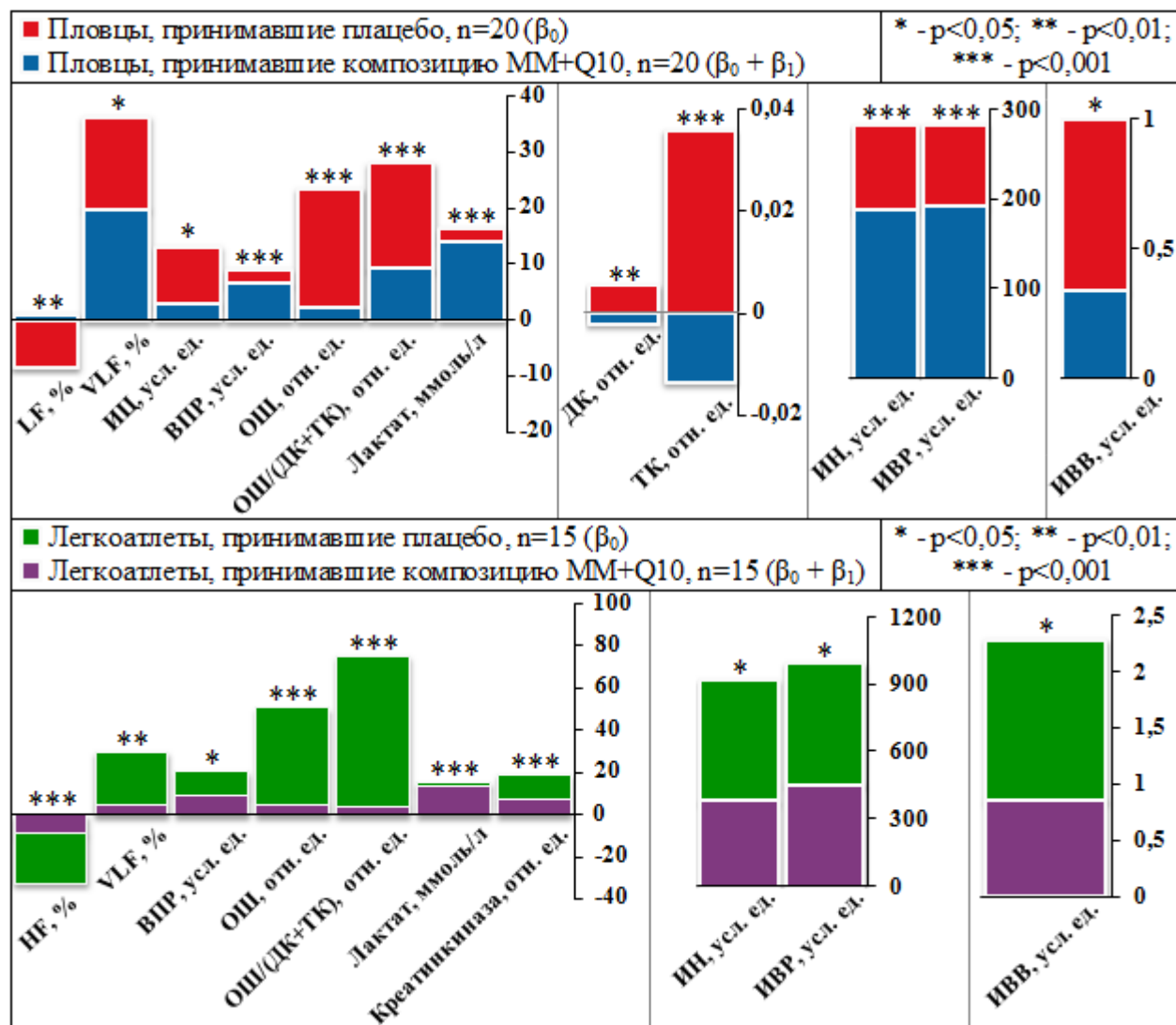


Рис. 13. Результаты моделирования влияния композиции маточного молочка и убихинона-10 на динамику физиолого-биохимических показателей спортсменов при физической нагрузке (n=70)

Вместе с тем, применение композиции маточного молочка и убихинона-10 статистически значимо влияет на изменение HF%, VLF%, ИВВ, ИВР, ВПР, ИН, ОШ/(ДК+ТК), концентрации ОШ и лактата, активности креатинкиназы при выполнении контрольного упражнения легкоатлетами.

Так, в ответ на выполнение заданных функциональных тестов пловцами и легкоатлетами, принимавшими композицию маточного молочка и коэнзима Q10, отмечен большой вклад автономных механизмов регуляции синусового ритма по сравнению с группой плацебо, что проявлялось в менее выраженном приросте VLF%, ИЦ, ИН – показателей, увеличение которых отражает

доминирование центрального контура регуляции в управлении ритмом сердца. Вместе с тем, прирост ИВВ и ИВР, характеризующий преобладание симпатических влияний на синусовый узел над парасимпатическими, был более значим у спортсменов, употреблявших плацебо, в сравнении с пловцами и легкоатлетами, принимавшими в течение 10 суток смесь маточного молочка и убихинона-10. Более того, спортсмены, употреблявшие композицию маточного молочка и коэнзима Q10, имели меньший прирост в уровне молекулярных продуктов ПОЛ, содержания лактата в крови и активности креатинкиназы в ротовой жидкости в ответ на физическую нагрузку относительно пловцов и легкоатлетов, представляющих группы плацебо.

Для оценки влияния изменчивости анализируемых физиолого-биохимических показателей при применении композиции маточного молочка и убихинона-10 (ММ+Q10-зависимые переменные) на результативность выполнения контрольных упражнений спортсменами использовали метод главных компонент (МГК). МГК позволил учитывать в последующем анализе данных дисперсию всех ММ+Q10-зависимых переменных, которые, как видно из рисунка 12, тесно связаны между собой, поскольку в основе данного метода лежит переход из пространства большого числа коррелируемых переменных в пространство синтетических ортогональных переменных (главных компонент). Таким образом, применение МГК, с одной стороны, разрешило возникшую проблему мультиколлинеарности ММ+Q10-зависимых переменных, а с другой стороны, предоставило возможность отступить от прямого моделирования результата выполнения функциональных тестов, поскольку включение в спецификацию модели исключительно исследуемых физиолого-биохимических показателей и игнорирование остальных регрессоров привело бы к корреляции модельной ошибки с независимой переменной (проблема эндогенности). В связи с этим мы предприняли попытку косвенно объяснить вариацию в результатах выполнения контрольных упражнений через объяснение вариации в сдвигах ММ+Q10-зависимых переменных. Поскольку рассматриваемый набор показателей имеет разные единицы измерения, то логично

предположить, что в состав главной компоненты 1 (ГК1) с наибольшими весовыми коэффициентами будут включены переменные, имеющие наибольшую выборочную дисперсию. В связи с этим, чтобы МГК был применим, выполняли нормирование ММ+Q10-зависимых переменных с целью унификации их выборочной дисперсии, используя следующую формулу:

$$x_{ij} = \frac{a_{ij} - \bar{a}_i}{se(a_i)}. \quad (21)$$

Где a_{ij} – j-ое наблюдение i-ой переменной; $\bar{a}_i$ – среднее арифметическое i-ой переменной; $se(a_i)$ – стандартная ошибка i-ой переменной.

Так, установлено, что ГК1 у пловцов описывает 50,33% суммарной дисперсии сдвигов LF%, VLF%, ИВВ, ИЦ, ИВР, ВПР, ИН, ОШ/(ДК+ТК), уровня ДК, ТК, ОШ и лактата при физической нагрузке, в свою очередь главная компонента 2 (ГК2) эксплицирует 25,86% общей вариации ММ+Q10-зависимых переменных (рис. 14).

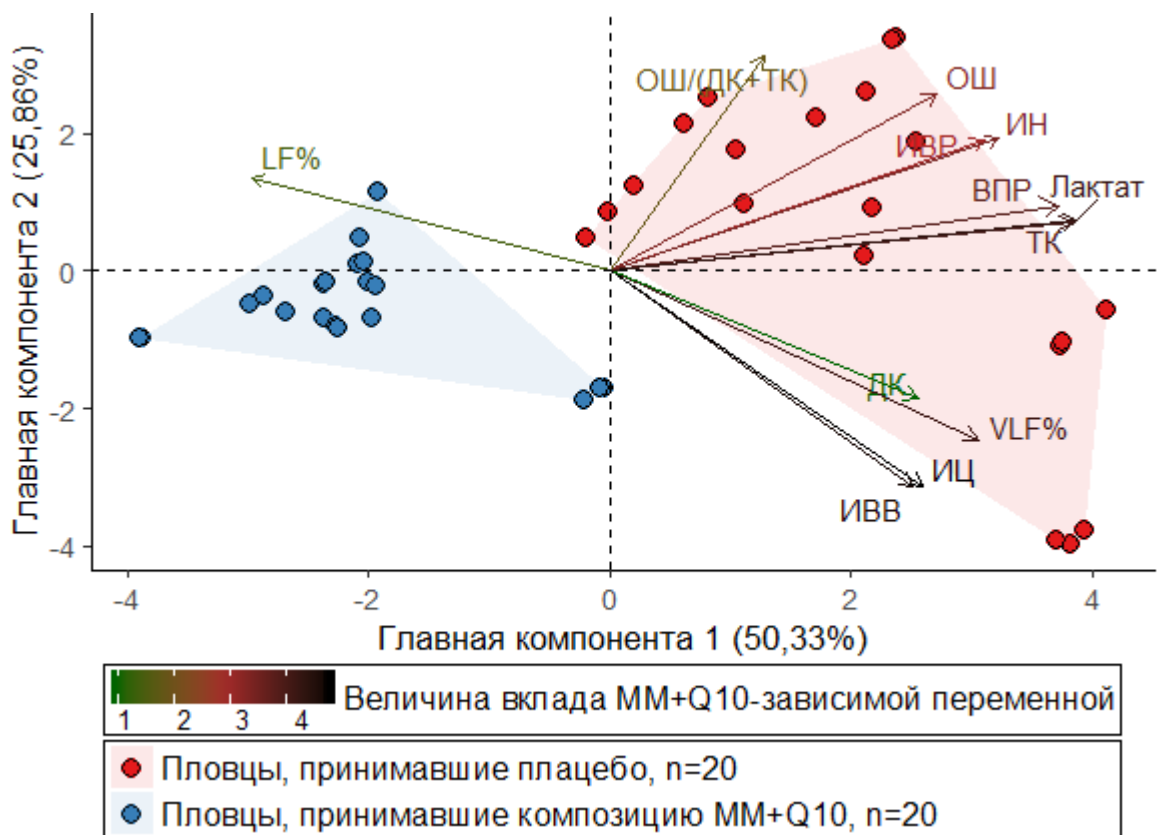


Рис. 14. Результаты применения МГК к набору ММ+Q10-зависимых переменных у пловцов (n=40)

При этом мы видим, что практически каждая ММ+Q10-зависимая переменная, представляющая ГК1, может тождественно сильно дифференцировать выборочную совокупность. На данный факт указывает отсутствие существенных различий в абсолютных значениях весовых коэффициентов перед ММ+Q10-зависимыми переменными, что на рисунке 14 отображено длиной соответствующих векторов по оси абсцисс в единицах измерения ГК1. Исключением, очевидно, является переменная ОШ/(ДК+ТК), имеющая самый меньший по модулю весовой коэффициент в составе ГК1. Также на рисунке 14 видно, вектора LF% и VLF% направлены в противоположные стороны, то есть иными словами имеют разные знаки перед своим весовым коэффициентом в ГК1, что вполне логично, так как прирост VLF% может компенсироваться уменьшением LF% и наоборот. Кроме того, поскольку увеличение VLF% отражает включение в процесс регуляции активности синусового узла высших вегетативных центров и соответствующее напряжение регуляторных систем, то совпадение направления с векторами ИВВ и ИЦ укладывается в логику дифференциации наблюдений. Вместе с тем, подтверждением приведённой выше корреляционной матрицы является аналогичное направление векторов VLF%, ИВВ, ИЦ, ИВР, ВПР, ИН, ДК, ТК, ОШ, ОШ/(ДК+ТК), лактат по оси абсцисс. Более того, на рисунке 14 видно, что пловцы, принимавшие смесь пчелиного маточного молочка и экзогенного коэнзима Q10, сгруппированы в отдельный кластер. При этом значения ГК1 у пловцов, употреблявших композицию убихинона-10 и маточного молочка пчёл, меньше сравнительно с её величиной у спортсменов, принимавших плацебо, что в целом соответствует меньшему приросту VLF%, ИВВ, ИЦ, ИВР, ВПР, ИН, ОШ/(ДК+ТК), концентрации ДК, ТК, ОШ и лактата в ответ на физическую нагрузку. Между тем важно отметить присутствие тесной обратной корреляции между ГК1 и количеством очков FINA, рассчитанных для спортсменов по итогам выполнения ими функционального теста ($R=-0,742$) (рис. 15).

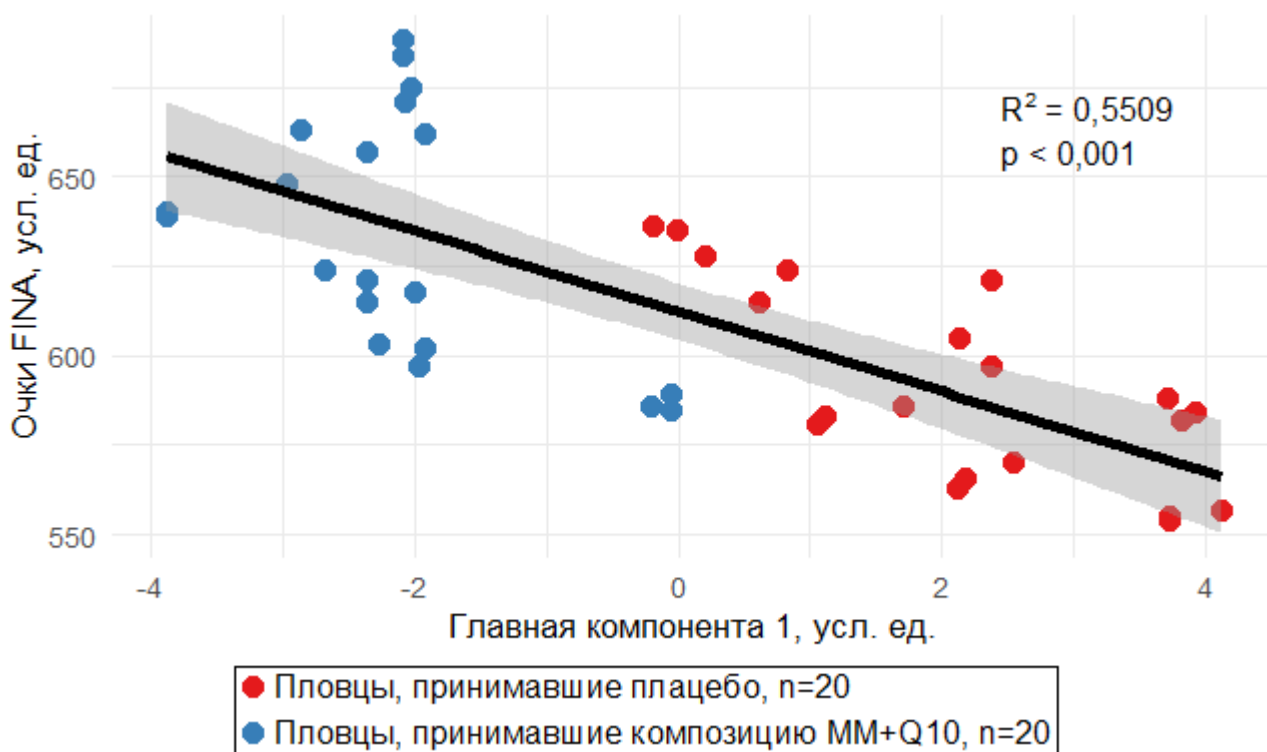


Рис. 15. Диаграмма рассеяния первой главной компоненты и очков FINA для пловцов (n=40)

Направление и сила статистической связи между ГК1 и результатом выполнения функционального теста пловцами позволяет обоснованно полагать, что применение композиции маточного молочка и коэнзима Q10 вносит значимый вклад в повышение результативности выполнения контрольного упражнения посредством уменьшения приращения VLF%, ИВВ, ИЦ, ИВР, ВПР, ИН, ОШ/(ДК+ТК), уровня ДК, ТК, ОШ и лактата в ответ на физическую нагрузку.

В свою очередь ГК1 у легкоатлетов объясняет 61,91% общей дисперсии динамики HF%, VLF%, ИВВ, ИВР, ВПР, ИН, ОШ/(ДК+ТК), уровня ОШ, лактата и креатинкиназы при выполнении контрольного упражнения, в то время как ГК2 описывает 17,04% суммарной вариации указанной совокупности ММ+Q10-зависимых переменных (рис. 16).

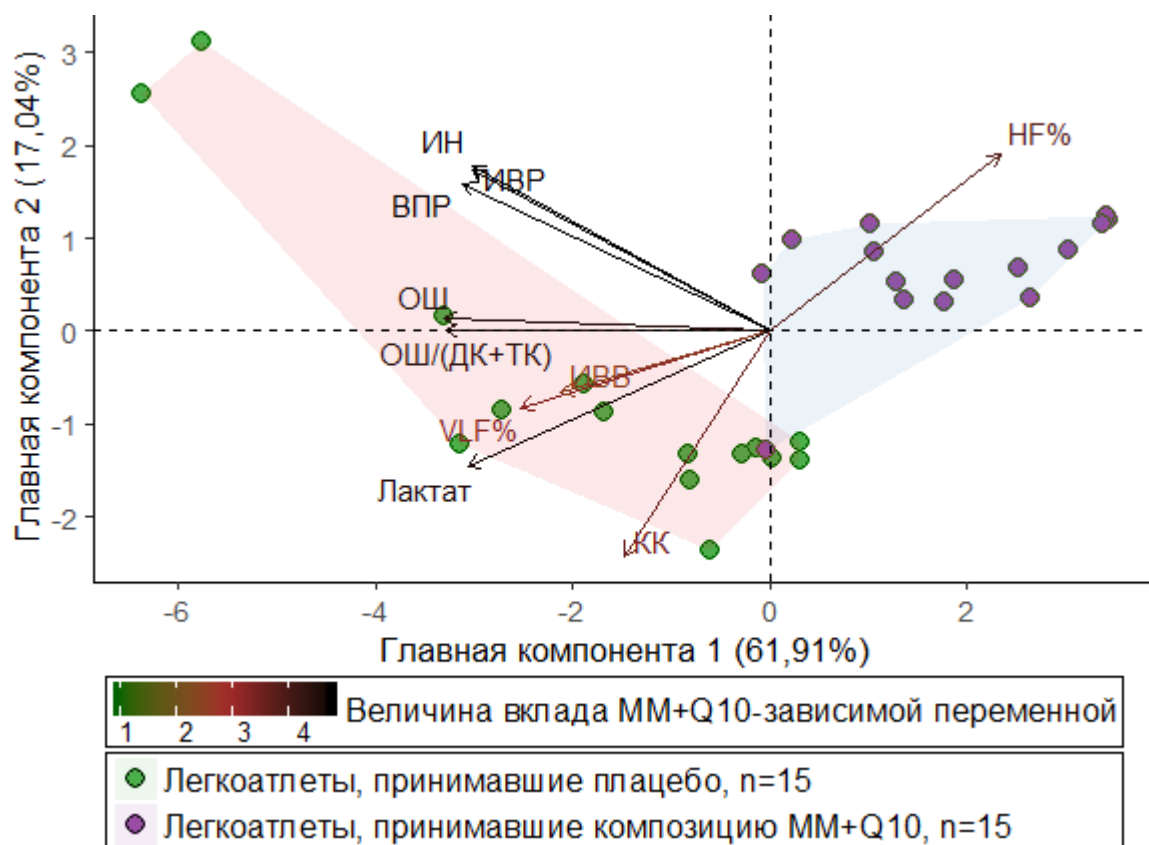


Рис. 16. Результаты применения МГК к набору MM+Q10-зависимых переменных у легкоатлетов (n=30)

При этом, фактически каждая MM+Q10-зависимая переменная у легкоатлетов, представляющая ГК1, может с соразмерной силой дифференцировать выборочную совокупность. Однако можно выделить в качестве исключения переменные ИВВ и КК, имеющие наименьший квадрат длины вектора по оси абсцисс и соответственно самый низкий по модулю весовой коэффициент в составе ГК1. Кроме того, вектора HF% и VLF% обращены в противоположные стороны, в то время как направление векторов VLF%, ИВВ, ИВР, ВПР, ИН, ОШ, ОШ/(ДК+ТК), КК и лактат по оси абсцисс идентично. Поскольку увеличение активности симпатического отдела ВНС, усиление окислительного стресса и развитие метаболического ацидоза в условиях интенсивной физической нагрузки имеют прямую зависимость, то полученные результаты применения МГК к набору MM+Q10-зависимых переменных у легкоатлетов соответствуют логическому осмыслению дифференциации выборочной совокупности. На рисунке 16 также отчетливо

видно картину кластеризации легкоатлетов, принимавших в течение 10 суток композицию маточного молочка и убихинона-10. При этом величина ГК1 у легкоатлетов, употреблявших смесь коэнзима Q10 и маточного молочка пчёл, больше в сравнении с группой плацебо, что соответствует меньшему приросту VLF%, ИВВ, ИВР, ВПР, ИН, ОШ, ОШ/(ДК+ТК), концентрации лактата в крови и активности КК в ротовой жидкости в ответ на физическую нагрузку, так как весовые коэффициенты перед указанными переменными в ГК1 имеют отрицательный знак. Вместе с тем, много значит наличие сильной обратной статистической связи между ГК1 и средним временем преодоления серии отрезков 3×100 метров гладким бегом легкоатлетами ($R=-0,745$), то есть иными словами чем больше величина ГК1, тем меньше время преодоления установленной дистанции спортсменами (рис. 17).

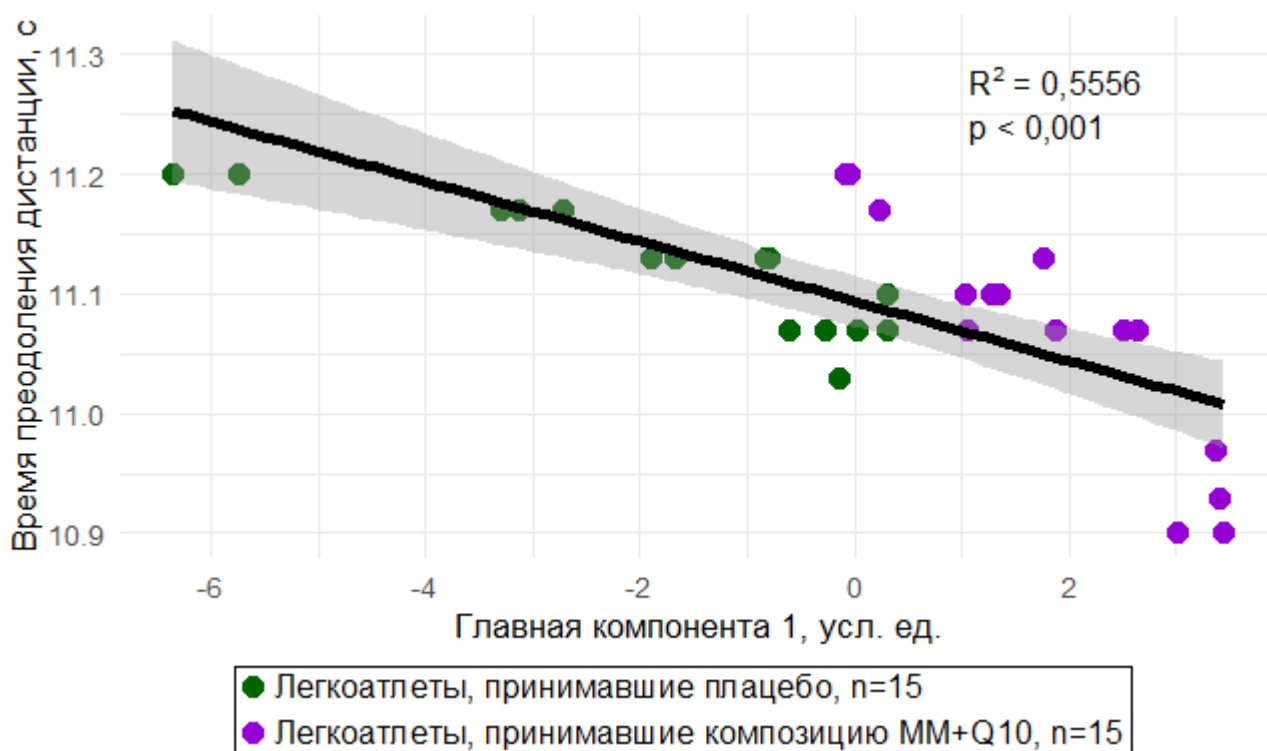


Рис. 17. Диаграмма рассеяния первой главной компоненты и времени преодоления дистанции для легкоатлетов (n=30)

Таким образом, следует считать допустимым тот факт, что применение композиции маточного молочка и убихинона-10 вносит существенный вклад в повышение результативности выполнения функционального теста

легкоатлетами за счёт уменьшения прироста VLF%, ИВВ, ИВР, ВПР, ИН, ОШ/(ДК+ТК), уровня ОШ, лактата и активности КК в условиях физической нагрузки.

Проведённое исследование позволяет заключить, что совместный приём маточного молочка и коэнзима Q10 как квалифицированными пловцами, так и легкоатлетами, оказывает корректирующее действие на показатели ВСП, ингибирует процессы липопероксидации в крови и ротовой жидкости, понижает уровень лактата в периферической крови и активность креатинкиназы в ротовой жидкости, что сопровождается ростом результативности выполнения функциональных тестов спортсменами.

Результаты, изложенные в данном разделе, опубликованы в статье: Овчинников, А.Н. Влияние композиции убихинона-10 и маточного молочка на физиолого-биохимические корреляты повышения результативности физической деятельности высококвалифицированных спортсменов / А.Н. Овчинников, А.В. Дерюгина // Теория и практика физической культуры. – 2020. – № 2 (принято к печати).

Заключение

Проведённое исследование позволило выявить, что совместный приём пчелиного маточного молочка и убихинона-10 оказывает корригирующее действие на показатели ВСП и красной крови, маркеры оксидативного стресса и метаболического ацидоза в крови и ротовой жидкости, что сопровождается повышением функциональных возможностей организма и результативности выполнения контрольных упражнений спортсменами.

Анализ показателей ВСП свидетельствует, что курсовое применение композиции маточного молочка пчёл и экзогенного коэнзима Q10 приводит к увеличению вклада автономного контура регуляции в процесс управления активностью синусовым узлом в постнагрузочном состоянии спортсменов, что выражается повышением тонуса блуждающего нерва. При этом происходит уменьшение симпатических влияний на ритм сердца в восстановительном периоде, что ограничивает продолжительный контроль со стороны центральных механизмов регуляции вегетативных функций и лимитирует соответствующее напряжение регуляторных систем. Вместе с тем, показаны статистически значимо более высокие значения абсолютной мощности спектра в HF, LF и VLF диапазонах ВСП у спортсменов, употреблявших смесь маточного молочка и убихинона-10, в сравнении со спортсменами, принимавшими плацебо, что позволяет утверждать о корригирующем действии композиции на состояние нейрогуморального и метаболического уровней регуляции сердечного ритма. Таким образом, при использовании спортсменами смеси маточного молочка пчёл и экзогенного коэнзима Q10 развиваются адаптационные процессы в организме, проявляющиеся в увеличении общего уровня регуляторных влияний ВНС на сердечно-сосудистую систему с ростом метаболической составляющей и снижении стресс-реакции в виде сокращения периода активности центрального контура управления ритмом сердца в восстановительном периоде. По-видимому, ВНС у спортсменов, принимавших композицию маточного молочка и убихинона-10, становится более лабильной –

быстрее повышается симпатическая активность при увеличении мощности физической работы и интенсивнее включается парасимпатическая регуляция при каждом её уменьшении. При этом важно отметить, что активация процессов восстановления вегетативного гомеостаза после выполнения контрольного упражнения не доводит показатели ВСР до уровня преднагрузочного состояния, сохраняя их в зоне определённого физиологического оптимума, что характеризует повышение функциональных свойств организма.

Реализация выявленных эффектов действия смеси маточного молочка и коэнзима Q10 на ВСР сопровождается снижением окислительного стресса. Совместный приём убихинона-10 и маточного молочка пчёл подавляет генерацию продуктов ПОЛ как в сыворотке крови, так и ротовой жидкости спортсменов в условиях выполнения заданных функциональных тестов, что проявляется в отсутствии статистически значимого прироста в уровне ДК, ТК и ОШ при переходе из преднагрузочного состояния в постнагрузочное в отличие от плацебо. Ингибирование реакций липопероксидации в условиях физической нагрузки происходит на фоне увеличения количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в периферической крови, снижения проявлений гиперлактатемии и уменьшения активности креатинкиназы в ротовой жидкости спортсменов, принимавших смесь маточного молочка и коэнзима Q10. Предполагаемые механизмы действия композиции убихинона-10 и маточного молочка пчёл на анализируемые показатели функционального состояния организма спортсменов с учётом полученных результатов и данных литературы представлены на рисунке 18.

С использованием методов математической статистики показано, что коррекция анализируемых физиолого-биохимических параметров организма спортсменов применением смеси маточного молочка и коэнзима Q10 выразилась повышением результативности выполнения контрольных упражнений как квалифицированными пловцами, так и легкоатлетами. Полученные результаты свидетельствуют об эргогенном действии композиции маточного молочка и убихинона-10. При этом в группах спортсменов, принимавших плацебо, вышеуказанные изменения не выявлены. Следовательно, можно констатировать эффективность совместного приёма маточного молочка и коэнзима Q10 благодаря реализации взаимодополняющих и взаимопотенцирующих векторов действия на показатели ВСР, содержание продуктов ПОЛ, количество эритроцитов, уровень гемоглобина и концентрацию лактата в крови, активность креатинкиназы в ротовой жидкости спортсменов в условиях физической нагрузки. Полученные данные обуславливают целесообразность и намечают перспективные пути использования композиции пчелиного маточного молочка и экзогенного убихинона-10 во время учебно-тренировочных сборов в предсоревновательном периоде, сопровождающихся, как правило, снижением общей резистентности организма и повышенными требованиями к уровню физической подготовленности и спортивной работоспособности.

При проведении корреляционного анализа показана тесная прямая статистическая связь между содержанием продуктов ПОЛ в сыворотке крови и ротовой жидкости спортсменов в условиях физических нагрузок. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование ротовой жидкости спортсменов в практике медико-диагностического обеспечения спортивной подготовки при оценке интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидных субстратов. Полагаем, что для оперативной диагностики функционального состояния организма спортсменов ротовая жидкость является предпочтительнее сыворотки крови вследствие неинвазивности, атравматичности и безболезненности процедуры забора, отсутствия риска

инфицирования и возникновения психологического дискомфорта, и, что самое важное – наличия возможности многократного получения проб в условиях проведения учебно-тренировочного занятия.

Выводы

1. Употребление смеси пчелиного маточного молочка и экзогенного коэнзима Q10 спортсменами приводит к модификации показателей ВСР, характеризующейся уменьшением напряжения регуляторных систем, угнетением симпатических и усилением парасимпатических влияний на ритм сердца в постнагрузочном периоде, оптимизацией нейрогуморальной и метаболической регуляции сердечного ритма.

2. Совместный приём маточного молочка пчёл и экзогенного убихинона-10 ограничивает процессы перекисного окисления липидов в сыворотке крови и ротовой жидкости спортсменов при выполнении заданных функциональных тестов. Интенсивность процессов окислительной деградации липидных субстратов у спортсменов целесообразно оценивать по уровням продуктов липопероксидации в ротовой жидкости.

3. Совместное применение экзогенного коэнзима Q10 и пчелиного маточного молочка увеличивает концентрацию эритроцитов и уровень гемоглобина в периферической крови, сдерживает развитие гиперлактатемии и уменьшает активность креатинкиназы в ротовой жидкости спортсменов в условиях физических нагрузок.

4. Повышение результативности выполнения контрольных упражнений спортсменами при приёме композиции маточного молочка пчёл и экзогенного убихинона-10 в течение 10 суток достигается комплексом взаимосвязанных физиолого-биохимических процессов, характеризующихся уменьшением напряжения надсегментарных и увеличением вклада автономных механизмов регуляции в управление ритмом сердца в постнагрузочном периоде, снижением интенсивности реакций перекисного окисления липидов, активности креатинкиназы в ротовой жидкости и концентрации лактата в крови в условиях физической нагрузки.

Список цитированной литературы

1. Аракелян, Е.Е. Легкая атлетика: учебник / Е.Е. Аракелян, В.П. Филин, А.В. Коробьев, А.В. Левченко. – М.: Физкультура и спорт, 1988. – 459 с.
2. Асташкин, Е.И. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер. – М.: Медиком, 2009. – 12 с.
3. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин, А.П. Гаврилушкин, П.Я. Довгалецкий, Ю.А. Кукушкин, Т.Ф. Миронова, Д.А. Прилуцкий, Ю.Н. Семенов, В.Ф. Федоров, А.Н. Флейшман, М.М. Медведев // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-87.
4. Березов, Т.Т. Биологическая химия: учебник / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
5. Васильева, М.П. Влияние препарата «маточное молочко» на развитие молодых белых мышей / М.П. Васильева // 3-й информационный бюллетень о маточном молочке. – Рязань, 1962. – С. 16-19.
6. Волчегорский, И.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127-131.
7. Гаврилова, Е.В. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия: монография. / Е.В. Гаврилова. – М.: Советский спорт, 2007. – 200 с.
8. Гильмиярова, Ф.Н. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости / Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, А.В. Бабичев. – М.: Известия, 2006. – 312 с.
9. Горчакова, Н.А. Адаптогены в спортивной медицине / Н.А. Горчакова // Наука в олимпийском спорте. – 2006. – № 2. – С. 22-36.

10. Губергриц, Н.Б. Апитерапия в гепатологии: от векового опыта народной медицины к современным научным доказательствам / Н.Б. Губергриц, А.Е. Клочков // Сучасна Гастроентерологія. – 2011. – Т. 61, № 5. – С. 57-63.

11. Гунина, Л.М. Окислительный стресс и адаптация: метаболические аспекты влияния физических нагрузок / Л.М. Гунина // Наука в олимпийском спорте. – 2013. – № 4. – С. 19-25.

12. Добровольская, Н.А. Оценка адаптации спортсменов в процессе учебно-тренировочной деятельности методом экспресс-диагностики / Н.А. Добровольская, Л.П. Середенко, Н.И. Гуржеева, Е.И. Глебова, И.В. Терещенко, И.В. Зубенко // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 21-23.

13. Донченко, Г.В. Биохимия убихинона (Q) / Г.В. Донченко. – Киев: Наук. думка, 1988. – 239 с.

14. Дубинина, Е.Е. 4-гидрокси-транс-2-ноненаль в функциональной активности клеток / Е.Е. Дубинина, В.А. Дадали // Биохимия. – 2010. – Т. 75, № 9. – С. 1189-1212.

15. Дубкова, Е.С. Влияние маточного молочка пчёл и убихинона-10 на показатели антиоксидантной системы органов крыс при физической нагрузке / Е.С. Дубкова, Т.А. Прокофьева, Е.В. Крылова // Современные проблемы физического воспитания, спортивной тренировки, оздоровительной и адаптивной физической культуры: материалы XVII Международной научно-практической конференции. – Н. Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2018. – С. 184-187.

16. Дубкова, Е.С. Исследование влияния маточного молочка пчёл на работоспособность и морфофункциональные показатели крови крыс при физической нагрузке / Е.С. Дубкова, Т.А. Прокофьева, Е.В. Крылова // Аписфера: научные достижения в пчеловодстве и апитерапии: сборник статей I Всероссийской научно-практической конференции. – Н. Новгород: ННГУ, 2019. – С. 51-54.

17. Житникова, Л.М. Коэнзим Q10 (Кудесан) в профилактике и лечении артериальной гипертензии / Л.М. Житникова // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 54-59.
18. Захарова, О.А. Изменение электрофоретической подвижности эритроцитов при действии стресс-факторов и коррекции состояния организма биологически активными веществами / О.А. Захарова // Автореф. дисс. канд. биол. наук. – Н. Новгород, 2012. – 24 с.
19. Зиддинова, Л.М. Вариабельность сердечного ритма у высококвалифицированных спортсменов на фоне физического перенапряжения (обзор литературы) / Л.М. Зиддинова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 96-100.
20. Ключников, С.О. Убихинон (коэнзим Q10): теория и клиническая практика / С.О. Ключников, Е.С. Гнетнева // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 103-110.
21. Конторщикова, К.Н. Оценка влияния фармакологической композиции «мёд-маточное молочко-убихинон-10» на прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз спортсменов / К.Н. Конторщикова, В.Н. Крылов, А.Н. Овчинников, Ю.Р. Тихомирова, Т.И. Колегова, Г.А. Торшакова // Медицинский альманах. – 2017. – № 2. – С. 104-107.
22. Конторщикова, К.Н. Использование показателей свободнорадикального окисления в ротовой жидкости в качестве маркеров функционального состояния спортсменов / К.Н. Конторщикова, Ю.Р. Тихомирова, А.Н. Овчинников, Т.И. Колегова, Н.Н. Чуркина, С.Ю. Кузнецова, В.Н. Крылов // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 82-86.
23. Крылатов, А.В. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца. Роль вегетативной нервной системы / А.В. Крылатов, Л.Н. Маслов, И.Ф. Нам, Ю.В. Бушов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 7. – С. 727-743.

24. Крылов, В.Н. Маточное молочко пчёл. Свойства, получение, применение: научно-справочное издание / В.Н. Крылов, С.С. Сокольский. – Краснодар: Агропромполиграфист, 2000. – 216 с.

25. Крылов, В.Н. Антигипоксическое действие экзогенного убихинона (коэнзима Q). В монографии: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / В.Н. Крылов, Л.Д. Лукьянова. – М., 2004. – С. 488-513.

26. Крылов, В.Н. Теория и средства апитерапии / В.Н. Крылов, А.В. Агафонов, Н.И. Кривцов, В.И. Лебедев, Л.А. Бурмистрова, Л.В. Ошевенский, С.С. Сокольский. – М.: Комильфо, 2007. – 296 с.

27. Крылова, Е.В. Исследование антиаритмического действия маточного молочка пчёл и убихинона-10 / Е.В. Крылова, И.Д. Морозов // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 262-265.

28. Крылова, Е.В. Влияние маточного молочка и убихинона-10 на работоспособность и показатели крови крыс линии Wistar при многократных плавательных нагрузках / Е.В. Крылова, Н.А. Холодова // Современные проблемы физического воспитания, спортивной тренировки, оздоровительной и адаптивной физической культуры: материалы XVII Международной научно-практической конференции. – Н. Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2018. – С. 195-197.

29. Кулиненков, О.С. Фармакология спорта / О.С. Кулиненков. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 104 с.

30. Лупачев, В.Ф. Влияние различных доз препарата «маточное молочко» на белых мышей / В.Ф. Лупачев // 3-й информационный бюллетень о маточном молочке. – Рязань, 1962. – С. 20-26.

31. Марушко, Ю.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у спортсменов («спортивное сердце») / Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, В.А. Козловский // Спортивная медицина. – 2008. – № 2. – С. 21-42.

32. Матусис, И.И. Функциональные взаимоотношения витаминов Е и К в метаболизме организма животных / И.И. Матусис // Витамины. – 1975. – № 8. – С. 71-119.
33. Морозов, И.Д. Нормализация спермограммы крыс маточным молочком пчёл и убихиноном-10 при стрессах / И.Д. Морозов, Е.В. Крылова // Символ науки. – 2016. – № 2. – С. 35-37.
34. Морозов, И.Д. Маточное молочко и убихинон-10, как протекторы, при гипобарической гипоксии у крыс / И.Д. Морозов // Символ науки. – 2016. – № 3-4. – С. 56-57.
35. Никулин, А.А. Продукты пчеловодства (маточное молочко, цветочная пыльца, мёд) при лечении экспериментально вызванных патологических состояний / А.А. Никулин, Е.И. Якушева // Апитерапия. Биология и технология продуктов пчеловодства. – 1988. – № 1. – С. 8-13.
36. Новикова, Д.С. АМРК: структура, функции и участие в патологических процессах / Д.С. Новикова, А.В. Гарабаджиу, Д. Мелино, Н.А. Барлев, В.Г. Трибулович // Биохимия. – 2015. – Т. 80, № 2. – С. 163-183.
37. Овчинников, А.Н. Влияние пчелиного маточного молочка и убихинона-10 на содержание гемоглобина и лактата в крови высококвалифицированных пловцов в предсоревновательном периоде / А.Н. Овчинников, В.В. Селезнёв, Е.В. Крылова, В.Н. Крылов // Теория и практика физической культуры. – 2016. – № 11. – С. 29-31.
38. Платонов, В.Н. Плавание: учебник / В.Н. Платонов, Т.М. Абсалямов, М.М. Булатова, Н.Ж. Булгакова, Л.А. Драгунов, С.М. Колвин, Э.У. Маглишо, Б. Мак-Аллистер, В.Д. Попов, А.В. Ричардсон, К.П. Сахновский, В.Л. Смульский, С.Л. Фесенко, М.М. Шабир, Ю.М. Шкребтий, М. Шуберт. – Киев: Олимпийская литература, 2000. – 496 с.
39. Рачков, А.К. Влияние различных видов маточного молочка на физическую работоспособность / А.К. Рачков, Е.В. Шувалова, А.Н. Антипов, П.И. Кузьменко // Апитерапия сегодня: тезисы докладов II научно-практической конференции по апитерапии. – Рыбное: НИИП, 1993. – С. 31-32.

40. Самохвалов, Г.И. Убихиноны (кофермент Q) / Г.И. Самохвалов, Е.А. Обольникова // Успехи химии. – 1967. – Т. 36, № 6. – С. 1012-1041.
41. Сауткин, М.Ф. Влияние композиций из мёда, маточного молочка и цветочной пыльцы на организм человека / М.Ф. Сауткин, В.Г. Макарова, Д.Г. Узбекова // Апитерапия сегодня: тезисы докладов III научно-практической конференции по апитерапии. – Рыбное: НИИП, 1994. – С. 9-11.
42. Сауткин, М.Ф. Использование антигипоксических апикомпозиций в спортивной медицине / М.Ф. Сауткин, Д.Г. Узбекова // Современное пчеловодство. Проблемы, опыт, новые технологии: материалы Международной научно-практической конференции. – Рязань, 2010. – С. 259-272.
43. Сейфулла, Р.Д. Адаптогены в спорте высших достижений / Р.Д. Сейфулла, И.М. Кондрашин // Спортивная медицина: наука и практика. – 2011. – № 1. – С. 54-55.
44. Сергиенко, Л.П. Измерение и тестирование в спорте: плавание / Л.П. Сергиенко // Слобожанський науково-спортивний вісник. – 2013. – № 2. – С. 25-33.
45. Скулачев, В.П. Биохимия мембран. Биоэнергетика. Мембранные преобразователи энергии / В.П. Скулачев. – М.: Высш. шк., 1989. – 271 с.
46. Уайт, А. Основы биохимии / А. Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит, Р. Хилл, И. Леман. – М.: Мир, 1981. – 534 с.
47. Федуров, В.В. Биохимия убихинонов / В.В. Федуров // Успехи современной биологии. – 1976. – Т. 82, № 1(4). – С. 3-15.
48. Флейшман, А.Н. Сложная структура и нелинейное поведение very low frequency variability ритма сердца: модели анализа и практические приложения / А.Н. Флейшман, Т.В. Кораблина, С.А. Петровский, И.Д. Мартынов // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 55-70.
49. Фотина, И.А. Диагностическая информативность изменений биохимических показателей сыворотки крови и ротовой жидкости при сахарном диабете 2-го типа / И.А. Фотина // Известия высших учебных

заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2012. – № 1. – С. 133-135.

50. Хисматуллина, Н.З. Апитерапия / Н.З. Хисматуллина. – Пермь: Мобиле, 2005. – 296 с.

51. Хисматуллина, Н.З. Апитерапия / Н.З. Хисматуллина. – Пермь: Экс Либрум, 2010. – 336 с.

52. Холодова, Н.А. Влияние пчелиного маточного молочка на выносливость, работу ферментной и антиоксидантной систем крыс в условиях стресса / Н.А. Холодова, А.А. Храмова, Е.В. Крылова // Аписфера: научные достижения в пчеловодстве и апитерапии: сборник статей I Всероссийской научно-практической конференции. – Н. Новгород: ННГУ, 2019. – С. 49-50.

53. Шлык, Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов / Н.И. Шлык. – Ижевск: Удмуртский университет, 2009. – 259 с.

54. Шлык, Н.И. Типологические особенности функционального состояния регуляторных систем у школьников и юных спортсменов (по данным анализа вариабельности сердечного ритма) / Н.И. Шлык, Е.Н. Сапожникова, Т.Г. Кириллова, В.Г. Семенов // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 6. – С. 85-93.

55. Alawi, K.M. The sympathetic nervous system is controlled by transient receptor potential vanilloid 1 in the regulation of body temperature / K.M. Alawi, A.A. Aubdool, L. Liang, E. Wilde, A. Vepa, M.P. Psefteli, S.D. Brain, J.E. Keeble // The FASEB Journal. – 2015. – Vol. 29, № 10. – P. 4285-4298.

56. Ali, A.M. Protective effect of coenzyme q10 against exercise-induced oxidative stress-mediated muscle fatigue in professional sportsmen / A.M. Ali, A.G. Awaad // Pharmanest. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 2011-2018.

57. Alvarez-Suarez, J.M. Bee Products – Chemical and Biological Properties / J.M. Alvarez-Suarez. – Springer International Publishing AG, 2017. – P. 181-187.

58. Amadio, E. Effect of CoQ10 administration on VO2max and diastolic function in athletes / E. Amadio, R. Palermo, G. Pelsoni, G. Littarru. – In: Biomedical

and clinical aspects of coenzyme Q. Vol. 6. Edited by K. Folkers, T. Yamagami, G.P. Littarru. – Amsterdam: Elsevier, 1991. – P. 525-533.

59. Aoi, W. Oxidative stress and delayed-onset muscle damage after exercise / W. Aoi, Y. Naito, Y. Takanami, Y. Kawai, K. Sakuma, H. Ichikawa, N. Yoshida, T. Yoshikawa // *Free radical biology & medicine*. – 2004. – Vol. 37, № 4. – P. 480-487.

60. Aoi, W. Exercise-induced muscle damage impairs insulin signaling pathway associated with IRS-1 oxidative modification / W. Aoi, Y. Naito, H. Tokuda, Y. Tanimura, T. Oya-Ito, T. Yoshikawa // *Physiological research*. – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 81-88.

61. Aoi, W. Role of oxidative stress in impaired insulin signaling associated with exercise-induced muscle damage / W. Aoi, Y. Naito, T. Yoshikawa // *Free radical biology & medicine*. – 2013. – Vol. 65. – P. 1265-1272.

62. Armanfar, M. Effect of coenzyme Q10 supplementation on exercise-induced response of inflammatory indicators and blood lactate in male runners / M. Armanfar, A. Jafari, G.R. Dehghan, L. Abdizadeh // *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. – 2015. – Vol. 29. – P. 202.

63. Armanfar, M. Effect of coenzyme Q10 supplementation on exercise-induced response of oxidative stress and muscle damage indicators in male runners / M. Armanfar, A. Jafari, G.R. Dehghan // *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 17, № 8. – P. 29-33.

64. Arroyo, A. Stabilization of extracellular ascorbate mediated by coenzyme Q transmembrane electron transport / A. Arroyo, J.C. Rodriguez-Aguilera, C. Santos-Ocana, J.M. Villalba, P. Navas // *Methods in enzymology*. – 2004. – Vol. 378. – P. 207-217.

65. Aubert, A.E. Heart Rate Variability in Athletes / A.E. Aubert, B. Seps, F. Beckers // *Sports medicine*. – 2003. – Vol. 33, № 12. – P. 889-919.

66. Baevsky, R.M. Pre-nosology diagnostics / R.M. Baevsky, A.P. Berseneva // *Cardiometry*. – 2017. – № 10. – P. 55-63.

67. Barnes, J.N. Arterial stiffening following eccentric exercise-induced muscle damage / J.N. Barnes, J.R. Trombold, M. Dhindsa, H.F. Lin, H. Tanaka // *Journal of applied physiology*. – 2010. – Vol. 109, № 4. – P. 1102-1108.
68. Bărnăuțiu, L.I. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Royal Jelly –Review / L.I. Bărnăuțiu, L.A. Mărghițaș, D.S. Dezmirean, C.M. Mihai, O. Bobiș // *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*. – 2011. – Vol. 44, № 2. – P. 67-72.
69. Beckendorf, L. Emerging importance of oxidative stress in regulating striated muscle elasticity / L. Beckendorf, W.A. Linke // *Journal of muscle research and cell motility*. – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 25-36.
70. Bejma, J. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle / J. Bejma, L.L. Ji // *Journal of applied physiology*. – 1999. – Vol. 87, № 1. – P. 465-470.
71. Benfenati, L. Composizione in sali minerali della gelatina reale / L. Benfenati, A.G. Sabatini, A. Nanetti // *Apicoltura*. – 1986. – Vol. 2. – P. 129-143.
72. Beyer, R.E. The role of DT-diaphorase in the maintenance of the reduced antioxidant form of coenzyme Q in membrane systems / R.E. Beyer, J. Seguraaguilar, S. Dibernardo, M. Cavazzoni, R. Fato, D. Fiorentini, M.C. Galli, M. Setti, L. Landi, G. Lenaz // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1996. – Vol. 93, № 6. – P. 2528-2532.
73. Bhagavan, H.N. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics / H.N. Bhagavan, R.K. Chopra // *Free radical research*. – 2006. – Vol. 40, № 5. – P. 445-453.
74. Bogdanov, S. Royal Jelly, Bee Brood: Composition, Health, Medicine: A Review / S. Bogdanov // *Bee Product Science*. – 2012. – № 1. – P. 1-32.
75. Bonetti, A. Effect of ubidecarenone oral treatment on aerobic power in middleaged trained subjects / A. Bonetti, F. Solito, G. Carmosino, A.M. Bargossi, P.L. Fiorella // *The Journal of sports medicine and physical fitness*. – 2000. – Vol. 40, № 1. – P. 51-57.

76. Boselli, E. Determination and changes of free amino acids in royal jelly during storage / E. Boselli, M.F. Caboni, A.G. Sabatini, G.L. Marcazzan, G. Lercker // *Apidologie*. – 2003. – Vol. 34. – P. 1-7.
77. Braun, B. Effects of coenzyme Q10 supplementation on exercise performance, VO₂max, and lipid peroxidation in trained cyclists / B. Braun, P.M. Clarkson, P.S. Freedson, R.L. Kohl // *International journal of sport nutrition*. – 1991. – Vol. 1, № 4. – P. 353-365.
78. Cemek, M. Serum and liver tissue bio-element levels, and antioxidant enzyme activities in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: protective effects of royal jelly / M. Cemek, F. Yilmaz, M.E. Buyukokuroglu, A. Buyukben, F. Aymelek, A. Ayaz // *Journal of medicinal food*. – 2012. – Vol. 15, № 8. – P. 747-752.
79. Cerioli, G. Effect of CoQ10 on the metabolic response to work / G. Cerioli, F. Tirelli, E. Mustani. – In: *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. Vol. 6. Edited by K. Folkers, T. Yamagami, G.P. Littarru. – Amsterdam: Elsevier, 1991. – P. 521-524.
80. Chen, J. Role of 4-Hydroxynonenal in Modification of Cytochrome c Oxidase in Ischemia/Reperfused Rat Heart / J. Chen, G.I. Henderson, G.L. Freeman // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2001. – Vol. 33, № 11. P. 1919-1927.
81. Close, G.L. Eccentric exercise, isokinetic muscle torque and delayed onset muscle soreness: the role of reactive oxygen species / G.L. Close, T. Ashton, T. Cable, D. Doran, D.P. MacLaren // *European journal of applied physiology*. – 2004. – Vol. 91, № 5-6. – P. 615-621.
82. Cooke, M. Effects of acute and 14-day coenzyme Q10 supplementation on exercise performance in both trained and untrained individuals / M. Cooke, M. Iosia, T. Buford, B. Shelmadine, G. Hudson, C. Kerksick, C. Rasmussen, M. Greenwood, B. Leutholtz, D. Willoughby, R. Kreider // *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. – 2008. – Vol. 5. – P. 13-21.
83. Crane, F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10 / F.L. Crane // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2001. – Vol. 20, № 6 – P. 591-598.

84. Damirchi, A. Salivary antioxidants of male athletes after aerobic exercise and garlic supplementation on: a randomized, double blind, placebo-controlled study / A. Damirchi, A.S. Zareei, R. Saririb // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 146-152.

85. Daniele, G. Sugar composition of French royal jelly for comparison with commercial and artificial sugar samples / G. Daniele, H. Casabianca // *Food chemistry*. – 2012. – Vol. 134, № 2. – P. 1025-1029.

86. De Cabo, R. Adaptations to oxidative stress induced by vitamin E deficiency in rat liver / R. De Cabo, J.R. Burgess, P. Navas // *Journal of bioenergetics and biomembranes*. – 2006. – Vol. 38, № 5-6. – P. 309-317.

87. Del Aguila, L.F. Muscle damage impairs insulin stimulation of IRS-1, PI 3-kinase, and Akt-kinase in human skeletal muscle / L.F. Del Aguila, R.K. Krishnan, J.S. Ulbrecht, P.A. Farrell, P.H. Correll, C.H. Lang, J.R. Zierath, J.P. Kirwan // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. – 2000. – Vol. 279, № 1. – P. 206-212.

88. Deminice, R. Blood and Salivary Oxidative Stress Biomarkers Following an Acute Session of Resistance Exercise in Humans / R. Deminice, T. Sicchieri, P.O. Payão, A.A. Jordão // *International journal of sports medicine*. – 2010. – Vol. 31, № 9. – P. 599-603.

89. Demirci, N. Effect of 14-day coenzyme Q10 supplement in male skiers on VO2max and respiratory parameters / N. Demirci // *Sylvan*. – 2015. – Vol. 159, № 6. – P. 350-359.

90. Demirci, N. The impact of coenzyme Q10 supplement on the indicators of muscle damage in young male skiing athletes / N. Demirci // *Educational Research and Reviews*. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 75-80.

91. Demozay, D. FALDH reverses the deleterious action of oxidative stress induced by lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal on insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes / D. Demozay, J.C. Mas, S. Rocchi, E. Van Obberghen // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, № 5. – P. 1216-1226.

92. Duberley, K.E. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on mitochondrial electron transport chain activity and mitochondrial oxidative stress in Coenzyme Q10 deficient human neuronal cells / K.E. Duberley, S.J. Heales, A.Y. Abramov, A. Chalasani, J.M. Land, S. Rahman, I.P. Hargreaves // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2014. – Vol. 50. – P. 60-63.
93. Emami, A. The effect of short-term coenzyme Q10 supplementation and pre-cooling strategy on cardiac damage markers in elite swimmers / A. Emami, A. Tofighi, S. Asri-Rezaei, B. Bazargani-Gilani // *British Journal of Nutrition*. – 2018. – Vol. 119, № 4. – P. 381-390.
94. Elahian, F. Human cytochrome b5 reductase: structure, function, and potential applications / F. Elahian, Z. Sepehrizadeh, B. Moghimi, S.A. Mirzaei // *Critical reviews in biotechnology*. – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 134-143.
95. Faff, J. Effect of ubiquinone on exercise-induced lipid peroxidation in rat tissue / J. Faff, A. Frankiewicz-Jozko // *European journal of applied physiology*. – 1997. – Vol. 75, № 5. – P. 413-417.
96. Fiorella, P.L. Metabolic effects of coenzyme Q10 treatment in high level athletes / P.L. Fiorella, A.M. Bargossi, G. Grossi, R. Motta, R. Senaldi, M. Battino, S. Sassi, G. Sprovieri, T. Lubich. – In: *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. Vol. 6. Edited by K. Folkers, T. Yamagami, G.P. Littarru. – Amsterdam: Elsevier, 1991. – P. 513-520.
97. Folkers, K. Critique of coenzyme Q in biochemical and biomedical research and in ten years of clinical research on cardiovascular disease / K. Folkers, T. Watanabe, M. Kaji // *Journal of molecular medicine*. – 1977. – Vol. 2, № 2. – P. 431-460.
98. Fridén, J. Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man / J. Fridén, M. Sjöström, B. Ekblom // *International journal of sports medicine*. – 1983. – Vol. 4, № 3. – P. 170-176.
99. Frosig, C. Exercise-induced TBC1D1 Ser237 phosphorylation and 14-3-3 protein binding capacity in human skeletal muscle / C. Frosig, C. Pehmoller, J.B.

Birk, E.A. Richter, J.F. Wojtaszewski // The journal of physiology. – 2010. – Vol. 588, № 22. – P. 4539-4548.

100. Garrido-Maraver, J. Coenzyme Q10 Therapy / J. Garrido-Maraver, M.D. Cordero, M. Oropesa-Ávila, A.F. Vega, M. Mata, A.D. Pavón, M. Miguel, C.P. Calero, M.V. Paz, D. Cotán, J.A. Sánchez-Alcázar // Molecular syndromology. – 2014. – Vol. 5, № 3-4. – P. 187-197.

101. Gharahdaghi, N. The effects of daily coenzyme Q10 supplementation on VO₂max, vVO₂max and intermittent exercise performance in soccer players / N. Gharahdaghi, F. Shabkhiz, E. Azarboo, A. Keyhanian // Life Science Journal. – 2013. – Vol. 10, № 8s. – P. 22-28.

102. Gissel, H. Excitation-induced Ca²⁺ influx and skeletal muscle cell damage / H. Gissel, T. Clausen // Acta Physiologica Scandinavica. – 2001. – Vol. 171, № 3. – P. 327-334.

103. Gissel, H. The role of Ca²⁺ in muscle cell damage / H. Gissel // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2005. – Vol. 1066. – P. 166-180.

104. Gokbel, H. The effects of coenzyme Q10 supplementation on performance during repeated bouts of supramaximal exercise in sedentary men / H. Gokbel, I. Gul, M. Belviranli, N. Okudan // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 97-102.

105. Gonzalez-Aragon, D. Coenzyme Q and the regulation of intracellular steady-state levels of superoxide in HL-60 cells / D. Gonzalez-Aragon, M.I. Buron, G. Lopez-Lluch, M.D. Herman, C. Gomez-Diaz, P. Navas, J.M. Villalba // Biofactors. – 2005. – Vol. 25, № 1-4. – P. 31-41.

106. Greer, E.L. The energy sensor AMP-activated protein kinase directly regulates the mammalian FOXO3 transcription factor / E.L. Greer, P.R. Oskoui, M.R. Banko, J.M. Maniar, M.P. Gygi, S.P. Gygi, A. Brunet // The Journal of biological chemistry. – 2007. – Vol. 282, № 41. – P. 30107-30119.

107. Gu, H. Antioxidant Activity of Royal Jelly Hydrolysates Obtained by Enzymatic Treatment / H. Gu, I. Song, H. Han, N. Lee, J. Cha, Y. Son, J. Kwon //

Korean Journal for Food Science of Animal Resources. – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 135-142.

108. Guilhem, G. Salivary hormones response to preparation and pre-competitive training of world-class level athletes / G. Guilhem, C. Hanon, N. Gendreau, D. Bonneau, A. Guével, M. Chennaoui // *Frontiers in Physiology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 333.

109. Habets, D.D. Crucial role for LKB1 to AMPKalpha2 axis in the regulation of CD36-mediated long-chain fatty acid uptake into cardiomyocytes / D.D. Habets, W.A. Coumans, M. El Hasnaoui, E. Zarrinpashneh, L. Bertrand, B. Viollet, B. Kiens, T.E. Jensen, E.A. Richter, A. Bonen, J.F. Glatz, J.J. Luiken // *Biochimica et biophysica acta*. – 2009. – Vol. 1791, № 3. – P. 212-219.

110. Hardie, D.G. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis / D.G. Hardie, F.A. Ross, S.A. Hawley // *Nature reviews. Molecular cell biology*. – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 251-262.

111. Hawley, S.A. Calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase / S.A. Hawley, D.A. Pan, K.J. Mustard, L. Ross, J. Bain, A.M. Edelman, B.G. Frenguelli, D.G. Hardie // *Cell metabolism*. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 9-19.

112. Hinglais, H. Etude de pouvoir bactericide et de pouvoir antibiotique de la jelee roiale / H. Hinglais, M. Hinglais, J. Gautherie // *Annales de l'Institut Pasteur: journal de microbiologie*. – 1956. – Vol. 91, № 1. – P. 127-129.

113. Isler, O. Syntese und Isolierung von Vitamin K2 und isoprenologen Verbindungen / O. Isler, R. Ruegg, L.H. Chopard-dit-Jean, A. Winterstein, O. Wiss // *Helvetica Chimica Acta*. – 1958. – Vol. 41, № 3. – P. 786-807.

114. Javorka, M. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity / M. Javorka, I. Zila, T. Balhárek, K. Javorka // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2002. – Vol. 35, № 8. – P. 991-1000.

115. Joksimovic, A. Royal jelly as a supplement for young football players / A. Joksimovic, D. Stankovic, I. Joskimovic, S. Molnar, S. Joksimovic // *Sport Science*. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 62-67.

116. Kamakura, M. Fifty-seven-kDa protein in royal jelly enhances proliferation of primary cultured rat hepatocytes and increases albumin production in the absence of serum / M. Kamakura, N. Suenobu, M. Fukushima // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2001. – Vol. 282, № 4. – P. 865-874.
117. Kamakura, M. Signal transduction mechanism leading to enhanced proliferation of primary cultured adult rat hepatocytes treated with royal jelly 57-kDa protein / M. Kamakura // *Journal of biochemistry*. – 2012. – Vol. 152, № 6. – P. 603.
118. Khanvari, T. The effect of 14 days coenzyme Q10 supplementation on muscle damage markers and fatigue in inactive male / T. Khanvari, B. Rezaei, F. Sardari, S. Safaeipour // *International Journal of Sport Studies*. – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 220-226.
119. Kim, J.K. Analysis of organic acids in honey and royal jelly / J.K. Kim, J.H. Son, H.S. Oh // *Korean Journal of Apiculture*. – 1989. – Vol. 4, № 2. – P. 105-111.
120. Kon, M. Reducing exercise-induced muscular injury in kendo athletes with supplementation of coenzyme Q10 / M. Kon, K. Tanabe, T. Akimoto, F. Kimura, Y. Tanimura, K. Shimizu, T. Okamoto, I. Kono // *The British journal of nutrition*. – 2008. – Vol. 100, № 4. – P. 903-909.
121. Kozakowska, M. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes / M. Kozakowska, K. Pietraszek-Gremplewicz, A. Jozkowicz, J. Dulak // *Journal of muscle research and cell motility*. – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 377-393.
122. Kurhanewicz, N. TRPA1 mediates the cardiac effects of acrolein through parasympathetic dominance but also sympathetic modulation in mice / N. Kurhanewicz, A. Ledbetter, A. Farraj, M. Hazari // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2018. – Vol. 347. – P. 104-114.
123. Laaksonen, R. Ubiquinone supplementation and exercise capacity in trained young and older men / R. Laaksonen, M. Fogelholm, J.J. Himberg, J. Laakso, Y. Salorinne // *European journal of applied physiology and occupational physiology*. – 1995. – Vol. 72, № 1-2. – P. 95-100.

124. Lamb, G.D. Acute effects of reactive oxygen and nitrogen species on the contractile function of skeletal muscle / G.D. Lamb, H. Westerblad // *The Journal of physiology*. – 2011. – Vol. 589. – P. 2119-2127.
125. Landi, L. DT-Diaphorase maintains the reduced state of ubiquinones in lipid vesicles thereby promoting their antioxidant function / L. Landi, D. Fiorentini, M.C. Galli, J. Segura-Aguilar, R.E. Beyer // *Free radical biology & medicine*. – 1997. – Vol. 22, № 1-2. – P. 329-335.
126. Leelarungrayub, D. Coenzyme Q10 supplementation decreases oxidative stress and improves physical performance in young swimmers: a pilot study / D. Leelarungrayub, N. Sawattikanon, J. Klaphajone, P. Pothongsunan, R.J. Bloomer // *The Open Sports Medicine Journal*. – 2010. – Vol. 4. – P. 1-8.
127. Li, X. Contribution of lipids in honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly to health / X. Li, C. Huang, Y. Xue // *Journal of medicinal food*. – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 96-102.
128. Linnane, A.W. Cellular redox poise modulation; the role of coenzyme Q, gene and metabolic regulation / A.W. Linnane, H. Eastwood // *Mitochondrion*. – 2004. – Vol. 4. – P. 779-789.
129. Linnane, A.W. Coenzyme Q10 – Antioxidant / A.W. Linnane, H. Eastwood // *Redox Mitochondrion*. – 2004. – № 1. – P. 1-11.
130. Littarru, G.P. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update / G.P. Littarru, L. Tiano // *Nutrition*. – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 250-254.
131. Livingston, D.J. Myoglobin: cytochrome b5 interactions and the kinetic mechanism of metmyoglobin reductase / D.J. Livingston, S.J. McLachlan, G.N. La Mar, W.D. Brown // *The Journal of biological chemistry*. – 1985. – Vol. 260, № 29. – P. 15699-15707.
132. Makino, J. Royal jelly constituents increase the expression of extracellular superoxide dismutase through histone acetylation in monocytic THP-1 cells / J. Makino, R. Ogasawara, T. Kamiya, H. Hara, Y. Mitsugi, E. Yamaguchi, A. Itoh, T. Adachi // *Journal of natural products*. – 2016. – Vol. 79, № 4. – P. 1137-1143.

133. Malm, C. Supplementation with ubiquinone-10 causes cellular damage during intense exercise / C. Malm, M. Svensson, B. Sjöberg, B. Ekblom, B. Sjödin // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 1996. – Vol. 157, № 4. – P. 511-512.
134. Malm, C. Effects of ubiquinone-10 supplementation and high intensity training on physical performance in humans / C. Malm, M. Svensson, B. Ekblom, B. Sjödin // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 1997. – Vol. 161, № 3. – P. 379-384.
135. Marconi, E. Furosine: a Suitable Marker for Assessing the Freshness of Royal Jelly / E. Marconi, M.F. Caboni, M.C. Messina, G. Panfili // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2002. – Vol. 50. – P. 2825-2829.
136. Marsin, A.S. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia / A.S. Marsin, L. Bertrand, M.H. Rider, J. Deprez, C. Beauloye, M.F. Vincent, G. Van den Berghe, D. Carling, L. Hue // *Current biology: CB*. – 2000. – Vol. 10, № 20. – P. 1247-1255.
137. Melliou, E. Chemistry and bioactivity of royal jelly from Greece / E. Melliou, I. Chinou // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2005. – Vol. 53, № 23. – P. 8987-8992.
138. Melliou, E. Chemistry and Bioactivities of Royal Jelly / E. Melliou, I. Chinou // *Studies in Natural Products Chemistry*. – 2014. – Vol. 43. – P. 261-290.
139. Mitchell, P. Keilin's respiratory chain concept and its chemiosmotic consequences / P. Mitchell // *Science*. – 1979. – Vol. 206, № 4423. – P. 1148-1159.
140. Merrill, G.F. AICA riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation, and glucose uptake in rat muscle / G.F. Merrill, E.J. Kurth, D.G. Hardie, W.W. Winder // *The American journal of physiology*. – 1997. – Vol. 273, № 6. – P. 1107-1112.
141. Mizuno, K. Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue / K. Mizuno, M. Tanaka, S. Nozaki, H. Mizuma, S. Ataka, T. Tahara, T. Sugino, T. Shirai, Y. Kajimoto, H. Kuratsune, O. Kajimoto, Y. Watanabe // *Nutrition*. – 2008. – Vol. 24, № 4. – P. 293-299.

142. Morita, H. Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers / H. Morita, T. Ikeda, K. Kajita, K. Fujioka, I. Mori, H. Okada, Y. Uno, T. Ishizuka // *Nutrition journal*. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 77.

143. Morton, R.A. Ubiquinones, plastoquinones and vitamin K / R.A. Morton // *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*. – 1971. – Vol. 46, №1. – P. 47-96.

144. Mungai, P.T. Hypoxia Triggers AMPK Activation through Reactive Oxygen Species-Mediated Activation of Calcium Release-Activated Calcium Channels / P.T. Mungai, G.B. Waypa, A. Jairaman, M. Prakriya, D. Dokic, M.K. Ball, P.T. Schumacker // *Molecular and Cellular Biology*. – 2011. – Vol. 31, № 17. – P. 3531-3545.

145. Nadjarzadeh, A. Effect of coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial / A. Nadjarzadeh, F. Shidfar, N. Amirjannati, M.R. Vafa, S.A. Motevalian, M.R. Gohari, S.A. Nazeri Kakhki, M.M. Akhondi, M.R. Sadeghi // *Andrologia*. – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 177-183.

146. Nakamura, M. One- and two-electron reduction of quinones by rat liver subcellular fractions / M. Nakamura, T. Hayashi // *Journal of biochemistry*. – 1994. – Vol. 115, № 6. – P. 1141-1147.

147. Navarro, F. A phospholipid-dependent NADH-Coenzyme Q reductase from liver plasma membrane / F. Navarro, J.M. Villalba, F.L. Crane, W.C. McKellar, P. Navas // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1995. – Vol. 212, № 1. – P. 138-143.

148. Navas, P. Ceramide-dependent caspase 3 activation is prevented by coenzyme Q from plasma membrane in serum-deprived cells / P. Navas, D.M. Fernandez-Ayala, S.F. Martin, G. Lopez-Lluch, R. de Cabo, J.C. Rodriguez-Aguilera, J.M. Villalba // *Free radical research*. – 2002. – Vol. 36, № 4. – P. 369-374.

149. Navas, P. Coenzyme Q-dependent functions of plasma membrane in the aging process / P. Navas, J.M. Villalba, G. Lenaz // *AGE*. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 139-146.

150. Navas, P. The importance of plasma membrane coenzyme Q in aging and stress responses / P. Navas, J.M. Villalba, R. de Cabo // *Mitochondrion*. – 2007 – Vol. 7. – P. 34-40.
151. Negre-Salvayre, A. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins: potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors / A. Negre-Salvayre, C. Coatrieux, C. Ingueneau, R. Salvayre // *British journal of pharmacology*. – 2008. – Vol. 153, № 1. – P. 6-20.
152. Newham, D.J. Large delayed plasma creatine kinase changes after stepping exercise / D.J. Newham, D.A. Jones, R.H. Edwards // *Muscle & nerve*. – 1983. – Vol. 6, № 5. – P. 380-385.
153. Nielsen, A.N. No effect of antioxidant supplementation in triathletes on maximal oxygen uptake, ³¹P-NMRS detected muscle energy metabolism and muscle fatigue / A.N. Nielsen, M. Mizuno, A. Ratkevicius, T. Mohr, M. Rohde, S.A. Mortensen, B. Quistorff // *International journal of sports medicine*. – 1999. – Vol. 20, № 3. – P. 154-158.
154. Okamoto, T. Protective effect of coenzyme Q10 on cultured skeletal muscle cell injury induced by continuous electric field stimulation / T. Okamoto, N. Kubota, K. Takahata, T. Takahashi, K. Goshima, T. Kishi // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1995. – Vol. 216, № 3. – P. 1006-1012.
155. O'Reilly, K.P. Eccentric exercise-induced muscle damage impairs muscle glycogen repletion / K.P. O'Reilly, M.J. Warhol, R.A. Fielding, W.R. Frontera, C.N. Meredith, W.J. Evans // *Journal of applied physiology*. – 1987. – Vol. 63, № 1. – P. 252-256.
156. Pasupuleti, V.R. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits / V.R. Pasupuleti, L. Sammugam, N. Ramesh, S.H. Gan // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1259510.
157. Pavel, C.I. Biological activities of royal jelly – review / C.I. Pavel, L.A. Marghitas, O. Bobis, D.S. Dezmirean, A. Sapcaliu, I. Radoi, M.N. Madas // *Animal Science and Biotechnologies*. – 2011. – Vol. 44, № 2. – P. 108-118.

158. Perini, R. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions / R. Perini, A. Veicsteinas // *European journal of applied physiology*. – 2003. – Vol. 90, № 3-4. – P. 317-325.
159. Pilon, N.J. The lipid peroxidation by-product 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) induces insulin resistance in skeletal muscle through both carbonyl and oxidative stress / N.J. Pilon, M.L. Croze, R.E. Vella, L. Soulère, M. Lagarde, C.O. Soulage // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153, № 5. – P. 2099-2111.
160. Popescu, O. A study about physicochemical composition of fresh and lyophilized royal jelly / O. Popescu, L.A. Mărghițaș, D.S. Dezmirean // *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*. – 2008. – Vol. 41, № 2. – P. 328-332.
161. Popescu, O. Sugar profile and total proteins content of fresh royal jelly / O. Popescu, L.A. Mărghițaș, O. Bobis, O. Stanciu, V. Bonta, A. Moise, D. Dezmirean // *Bulletin UASVM Animal Science and Biotechnologies*. – 2009. – Vol. 66, № 1-2. – P. 265-269.
162. Porter, D.A. The effect of oral coenzyme Q10 on the exercise tolerance of middle-aged, untrained men / D.A. Porter, D.L. Costill, J.J. Zachwieja, K. Krzeminski, W.J. Fink, E. Wagner, K. Folkers // *International journal of sports medicine*. – 1995. – Vol. 16, № 7. – P. 421-427.
163. Powers, S.K. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production / S.K. Powers, M.J. Jackson // *Physiological reviews*. – 2008. – Vol. 88, № 4. – P. 1243-1276.
164. Powers, S.K. Reactive oxygen species: impact on skeletal muscle / S.K. Powers, L.L. Ji, A.N. Kavazis, M.J. Jackson // *Comprehensive Physiology*. – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 941-969.
165. Ramadan, M.F. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review / M.F. Ramadan, A. Al-Ghamdi // *Journal of Functional Foods*. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 39-52.
166. Rodríguez-Bies, E. Age-Dependent Effect of Every-Other-Day Feeding and Aerobic Exercise in Ubiquinone Levels and Related Antioxidant Activities in Mice Muscle / E. Rodríguez-Bies, P. Navas, G. López-Lluch // *The journals of*

gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. – 2015. – Vol. 70, № 1. – P. 33-43.

167. Rosenfeldt, F. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure / F. Rosenfeldt, D. Hilton, S. Pepe, H. Krum // *Biofactors*. – 2003. – Vol. 18, № 1-4. – P. 91-100.

168. Sabatini, A.G. Quality and standardisation of Royal Jelly / A.G. Sabatini, G.L. Marcazzan, M.F. Caboni, S. Bogdanov, L.B. de Almeida-Muradian // *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*. – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 1-6.

169. Sakellariou, G.K. Redefining the major contributors to superoxide production in contracting skeletal muscle. The role of NAD(P)H oxidases / G.K. Sakellariou, M.J. Jackson, A. Vasilaki // *Free radical research*. – 2014. – Vol. 48, № 1. – P. 12-29.

170. Sanders, M.J. Investigating the mechanism for AMP activation of the AMP-activated protein kinase cascade / M.J. Sanders, P.O. Grondin, B.D. Hegarty, M.A. Snowden, D. Carling // *Biochemical journal*. – 2007. – Vol. 403, № 1. – P. 139-148.

171. Sant'Anna, M. Anaerobic exercise affects the saliva antioxidant/oxidant balance in highperformance pentathlon athletes / M. Sant'Anna, G. Casimiro-Lopes, G. Boaventura, S.T. Marques, M.M. Sorenson, R. Simão, V.S. Pinto // *Human Movement*. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 50-55.

172. Saritas, N. Effect of different levels of royal jelly on biochemical parameters of swimmers / N. Saritas, K. Yildiz, S. Büyükipekci, B. Coskun // *African Journal of Biotechnology*. – 2011. – Vol. 10. – P. 10718-10723.

173. Schmidt, J.O. Other products of the hive / J.O. Schmidt, S.L. Buchmann // *The Hive and the Honey Bee*. Dadant and Sons. – 1992. – № 1. – P. 927-988.

174. Schwane, J.A. Delayed-onset muscular soreness and plasma CPK and LDH activities after downhill running / J.A. Schwane, S.R. Johnson, C.B. Vandenakker, R.B. Armstrong // *Medicine and science in sports and exercise*. – 1983. – Vol. 15, № 1. – P. 51-56.

175. Serra Bonvehi, J. Composition en sels minéraux et en vitamines de la gelée royale / J. Serra Bonvehi // Bulletin Technique Apicole. – 1991. – Vol. 74, № 18. – P. 13-20.
176. Sesta, G. Determination of sugars in royal jelly by HPLC / G. Sesta // Apidologie. – 2006. – Vol. 37. – P. 84-90.
177. Shearn, C.T. Modification of Akt2 by 4-hydroxynonenal inhibits insulin-dependent Akt signaling in HepG2 cells / S.T. Shearn, K.S. Fritz, P. Reigan, D.R. Petersen // Biochemistry. – 2011. – Vol. 50, № 19. – P. 3984-3996.
178. Shimomura, Y. Protective effect of coenzyme Q10 on exercise-induced muscular injury / Y. Shimomura, M. Suzuki, S. Sugiyama, Y. Hanaki, T. Ozawa // Biochemical and biophysical research communications. – 1991. – Vol. 176, № 1. – P. 349-355.
179. Shinde, S. Coenzyme Q10: A Review of Essential Functions / S. Shinde, N. Patil, A. Tendolkar // The Internet Journal of Nutrition and Wellness. – 2005. – Vol. 1, № 2. – P. 1-18.
180. Singh, R.B. Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease / R.B. Singh, M.A. Niaz, S.S. Rastogi, P.K. Shukla, A.S. Thakur // Journal of human hypertension. – 1999. – Vol. 13, № 3. – P. 203-208.
181. Singh, U. Coenzyme Q supplementation and heart failure / U. Singh, S. Devaraj, I. Jialal // Nutrition reviews. – 2007. – Vol. 65, № 6. – P. 286-293.
182. Snider, I.P. Effects of coenzyme athletic performance system as an ergogenic aid on endurance performance to exhaustion / I.P. Snider, T.L. Bazzarre, S.D. Murdoch, A. Goldfarb // International journal of sport nutrition. – 1992. – Vol. 2, № 3. – P. 272-286.
183. Staizel, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system / J. Staizel // Swiss Medical Weekly. – 2004. – Vol. 134, № 35-36. – P. 514-522.
184. Steinberg, G.R. AMPK in Health and Disease / G.R. Steinberg, B.E. Kemp // Physiological reviews. – 2009. – Vol. 89, № 3. – P. 1025-1078.

185. Stocker, A. Trace and mineral elements in royal jelly and homeostatic effects / A. Stocker, P. Schramel, A. Kettrup, E. Bengsch // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2005. – Vol. 19, № 2-3. – P. 183-189.

186. Takahashi, T. Characterization of NADPH-dependent ubiquinone reductase activity in rat liver cytosol: effect of various factors on ubiquinone-reducing activity and discrimination from other quinone reductases / T. Takahashi, T. Okamoto, T. Kishi // *Journal of biochemistry*. – 1996. – Vol. 119, № 2. – P. 256-263.

187. Takikawa, M. 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a unique medium-chain fatty acid, activates 5'-AMP-activated protein kinase in L6 myotubes and mice / M. Takikawa, A. Kumagai, H. Hirata, M. Soga, Y. Yamashita, M. Ueda, H. Ashida, T. Tsuda // *Molecular nutrition & food research*. – 2013. – Vol. 57, № 10. – P. 1794-1802.

188. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / *Circulation*. – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043-1065.

189. Tauler, P. Supplementation with an antioxidant cocktail containing coenzyme Q prevents plasma oxidative damage induced by soccer / P. Tauler, M.D. Ferrer, A. Sureda, P. Pujol, F. Drobnic, J.A. Tur, A. Pons // *European journal of applied physiology*. – 2008. – Vol. 104, № 5. – P. 777-785.

190. Taylor, J.A. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans / J.A. Taylor, D.L. Carr, C.W. Myers, D.L. Eckberg // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, № 6. – P. 547-555.

191. Tékus, E. Comparison of blood and saliva lactate level after maximum intensity exercise / E. Tékus, M. Kaj, E. Szabó, N.L. Szénási, I. Kerepesi, M. Figler, R. Gábríel, M. Wilhelm // *Acta Biologica Hungarica*. – 2012. – Vol. 63, № 1. – P. 89-98.

192. Terada, Y. Specific hydroxy fatty acids in royal jelly activate TRPA1 / Y. Terada, M. Narukawa, T. Watanabe // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2011. – Vol. 59, № 6. – P. 2627-2635.

193. Thayer, J.F. Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration / J.F. Thayer, R.D. Lane // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 81-88.
194. Thayer, J.F. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health / J.F. Thayer, F. Ahs, M. Fredrikson, J.J. Sollers, T.D. Wager // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 747-756.
195. Turunen, M. Metabolism and function of coenzyme Q / M. Turunen, J. Olsson, G. Dallner // *Biochimica et biophysica acta*. – 2004. – Vol. 1660, № 1-2. – P. 171-199.
196. Vasilaki, A. Role of reactive oxygen species in the defective regeneration seen in aging muscle / A. Vasilaki, M.J. Jackson // *Free radical biology & medicine*. – 2013. – Vol. 65. – P. 317-323.
197. Villalba, J.M. Coenzyme Q reductase from liver plasma membrane: purification and role in trans-plasma-membrane electron transport / J.M. Villalba, F. Navarro, F. Cordoba, A. Serrano, A. Arroyo, F.L. Crane, P. Navas // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1995. – Vol. 92, № 11. – P. 4887-4891.
198. Vittek, J. Testosterone in royal jelly / J. Vittek, B. Slomiany // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 1984. – Vol. 40, № 1. – P. 104-106.
199. Wang, H.J. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in skeletal muscle modulates the exercise pressor reflex / H.J. Wang, Y.X. Pan, W.Z. Wang, I.H. Zucker, W. Wang // *Journal of applied physiology*. – 2009. – Vol. 107, № 2. – P. 450-459.
200. Watanabe, Y. Syntheses and Activities of Bioquinone Substances. II. Ubichromenol Phosphates and Related Compounds / Y. Watanabe, T. Suzuki, T. Seki // *Chemical and pharmaceutical bulletin*. – 1971. – Vol. 19, № 8. – P. 1519-1525.
201. Wei, W. A novel method developed for acetylcholine detection in royal jelly by using capillary electrophoresis coupled with electrogenerated

chemiluminescence based on a simple reaction / W. Wei, M. Wei, X. Kang, H. Deng, Z. Lu // *Electrophoresis*. – 2009. – Vol. 30, № 11. – P. 1949-1952.

202. Weston, S.B. Does exogenous coenzyme Q10 affect aerobic capacity in endurance athletes / S.B. Weston, S. Zhou, R.P. Weatherby, S.J. Robson // *International journal of sport nutrition*. – 1997. – Vol. 7, № 3. – P. 197-206.

203. Woods, A. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells / A. Woods, K. Dickerson, R. Heath, S.P. Hong, M. Momcilovic, S.R. Johnstone, M. Carlson, D. Carling // *Cell metabolism*. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 21-33.

204. World Anti-Doping Agency. The World Anti-Doping Code. International Standard. Prohibited List 2019.

205. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendation guiding physicians in biomedical research involving human subjects // *Journal of the American Medical Association*. – 1997. – Vol. 277, № 11. – P. 925-926.

206. Wu, L. Identification of the distribution of adenosine phosphates, nucleosides and nucleobases in royal jelly / L. Wu, L. Chen, J.N. Selvaraj, Y. Wei, Y. Wang, Y. Li, J. Zhao, X. Xue // *Food chemistry*. – 2015. – Vol. 173. – P. 1111-1118.

207. Wytrychowski, M. Physicochemical characterisation of French royal jelly: comparison with commercial royal jellies and royal jellies produced through artificial bee-feeding / M. Wytrychowski, S. Chenavas, G. Daniele, H. Casabianca, M. Batteau, S. Guibert, B. Brion // *Journal of food composition and analysis*. – 2013. – Vol. 29, № 2. – P. 126-133.

208. Xing, J. TRPA1 mediates amplified sympathetic responsiveness to activation of metabolically sensitive muscle afferents in rats with femoral artery occlusion / J. Xing, J. Lu, J. Li // *Frontiers in Physiology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 249.

209. Xue, X. HPLC determination of adenosine in royal jelly / X. Xue, J. Zhou, L. Wu, L. Fu, J. Zhao // *Food chemistry*. – 2009. – Vol. 115, № 2. – P. 715-719.

210. Xue, X.F. Online cleanup of accelerated solvent extractions for determination of adenosine 5'-triphosphate (ATP), adenosine 5'-diphosphate (ADP),

and adenosine 5'-monophosphate (AMP) in royal jelly using high performance liquid chromatography / X.F. Xue, F. Wang, J.H. Zhou, F. Chen, Y. Li, J. Zhao // Journal of agricultural and food chemistry. – 2009. – Vol. 57, № 11. – P. 4500-4505.

211. Ylikoski, T. The effect of coenzyme Q10 on the exercise performance of cross-country skiers / T. Ylikoski, J. Piirainen, O. Hanninen, J. Penttinen // Molecular aspects of medicine. – 1997. – Vol. 18, № S. – P. 283-290.

212. Zeppili, P. Influence of coenzyme Q10 on physical work capacity in athletes, sedentary people, and patients with mitochondrial disease / P. Zeppili, B. Merlino, A. De Luca, V. Palmieri, C. Santini, R. Vannicelli, M. La Rosa Gangi, R. Cauese, S. Cameli, S. Servidei, E. Ricci, G. Silvestri, S. Lippa, A. Oradei, G. Littarru. – In: Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q. Vol. 6. Edited by K. Folkers, T. Yamagami, G.P. Littarru. – Amsterdam: Elsevier, 1991. – P. 541-545.

213. Zhou, S. Muscle and plasma coenzyme Q10 concentration, aerobic power and exercise economy of healthy men in response to four weeks of supplementation / S. Zhou, Y. Zhang, A. Davie, S. Marshall-Gradisnik, H. Hu, J. Wang, D. Brushett // The Journal of sports medicine and physical fitness. – 2005. – Vol. 45, № 3. – P. 337-346.

214. Zhou, L. Fast determination of adenosine 5'-triphosphate (ATP) and its catabolites in royal jelly using ultra performance liquid chromatography / L. Zhou, X. Xue, J. Zhou, Y. Li, J. Zhao, L. Wu // Journal of agricultural and food chemistry. – 2012. – Vol. 60, № 36. – P. 8994-8999.

215. Zuliani, U. The influence of ubiquinone (Co Q10) on the metabolic response to work / U. Zuliani, A. Bonetti, M. Campana, G. Cerioli, F. Solito, A. Novarini // The Journal of sports medicine and physical fitness. – 1989. – Vol. 29, № 1. – P. 57-62.