

16. The tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid lowers plasma lipids and decreases atherosclerosis in hypercholesterolaemic mice / L. Zhang [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 2025-2034.
17. Tjong, A.Y. Inflammation and coronary artery disease. / A.Y. Tjong, D. Brieger // *Am Heart J.* – 2005. – V. 150. – P.11–18.
18. Tryptophan depletion affects heart rate variability and impulsivity in remitted depressed patients with a history of suicidal ideation / L. Booij [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 60, № 5. – P. 507-514.
19. Zavodnik, I.B. Melatonin directly scavenges free radicals generated in red blood cells and a cell-free system: chemiluminescence measurements and theoretical calculations / I.B. Zavodnik, A.V. Domanski, E.A. Lapshina, [et al.] // *Life Sci.* – 2006.– V. 79, N. 4. – P. 391-400.
20. Zhang, C. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cell throw activation of the unfolded protein response / C. Zhang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol.276. – P. 35867–35874.

**НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
И МОРФОЛОГИИ ИЗОЛИРОВАННЫХ МИТОХОНДРИЙ
КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС В ПРИСУТСТВИИ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ.
ПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ФЛАВОНОИДА НАРИНГИНА**

**Заводник И.Б.¹, Коваленя Т.А.¹, Ильич Т.В.¹,
Кравчук Р.И.², Островская О.Б.², Климович И.И.²**

¹ УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»

² УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Ионы Ca^{2+} представляют важнейший класс вторичных мессенджеров и участвуют в регуляции основных клеточных процессов. Нарушения гомеостаза ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах приводят к изменениям митохондриального и клеточного метаболизма, передачи сигналов и частоты сокращений в сердечной мышце. Митохондрии кардиомиоцитов обеспечивают производство энергии в сердце и регулируют потоки ионов Ca^{2+} . Нарушения способности клеток сердца генерировать энергию или использовать энергетические субстраты и кислород приводят к дисфункциям миокарда и сердечно-сосудистым заболеваниям [16].

Недавно было показано, что митохондрии функционируют как интегрированная сеть, перемещаются вдоль микротрубочек внутри клеток и изменяют свою морфологию путем слияния и деления. Эти процессы контролируются $[\text{Ca}^{2+}]_m$ и митохондриальной ГТФазой, которая выступает как Ca^{2+} -сенсор [5]. Следует отметить, что в возбудимых клетках митохондрии локализируются вблизи потенциал-управляемых Ca^{2+} -каналов плазматической мембраны и регулируют осцилляции концентраций поступающего Ca^{2+} [15]. Скорость поглощения ионов Ca^{2+} митохондриями из цитоплазмы зависит от активности высокоселективного Ca^{2+} канала, ингибируемого рутением красным

(RuR) и известного как митохондриальный Ca^{2+} унипортер (MCU). MCU обеспечивает быстрый и массивный ввод ионов Ca^{2+} в митохондрии [9].

Митохондрии занимают примерно 33% клеточного объема в каждом миоците желудочков сердца [2]. Это самая большая объемная доля митохондрий, обнаруженная в клетках млекопитающих. Постоянный уровень митохондриального Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_m$) является ключевым регулятором энергетического метаболизма миокарда. Ca^{2+} играет важную роль в передаче сигналов между клетками, определяет продукцию NADH и FADH_2 , потребление O_2 , генерацию протон-движущей силы и продукцию АТФ за счет активации нескольких переносчиков митохондриальных субстратов и дегидрогеназ в миоцитах [16]. Нарушение регуляции гомеостаза Ca^{2+} , нарушение цикла $[\text{Ca}^{2+}]_m$ и дисбаланс митохондриальной сети приводят к нарушению клеточного метаболизма и передачи сигналов и являются причиной многочисленных заболеваний: инсульта, сердечной недостаточности, нейродегенерации, диабета и рака [3].

Поглощение ионов кальция митохондриями из цитоплазмы кардиомиоцитов контролирует возбуждение-сокращение сердца (сердечное сокращение активируется временным повышением $[\text{Ca}^{2+}]_i$). Индукция митохондриальной поры высокой проницаемости (MPTP) при нагрузке ионами Ca^{2+} может спровоцировать потерю потенциала митохондриальной мембраной и последующую потерю митохондриального Ca^{2+} . Это временное открытие MPTP вызывает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, локальное вызывает изменение концентрации $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и активацию генерации активных форм кислорода в кардиомиоцитах [6].

Недавно было высказано предположение, что взаимосвязь между митохондриальным/цитозольным циклом Ca^{2+} , образованием активных форм кислорода (АФК) и формированием MPTP имеет большое значение для реперфузионно-индуцированного повреждения кардиомиоцитов и гиперконтрактуры сердечной мышцы. При этом показано, что образование митохондриальных АФК является результатом, а не причиной открытия MPTP [1]. Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} зависит либо от притока ионов Ca^{2+} из внеклеточного пространства через плазматическую мембрану, либо от высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных запасов, таких как эндоплазматический/саркоплазматический ретикулум (ER/SR) и митохондрии. В клетке существуют зоны тесного контакта между ER и митохондриями, называемые МАМ (Mitochondria Associated Membranes), которые имеют решающее значение для обеспечения взаимосвязи между двумя органеллами и передачи физиологических и патологических сигналов Ca^{2+} от ER к митохондриям [12].

Митохондриальная дисфункция приводит к структурным и функциональным повреждениям кардиомиоцитов и прогрессированию сердечной патологии. Избирательную деградацию и удаление поврежденных митохондрий обеспечивает механизм аутофагии. Эффективная фармакологическая терапия сердечной недостаточности, включая применение бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и

антагонистов минералокортикоидных рецепторов, по-видимому, приводит к предотвращению митохондриальной дисфункции, регуляции кальциевого гомеостаза кардиомиоцитов и препятствует избыточному образованию митохондриальных АФК [10].

Биологически активные природные полифенолы, в том числе флавоноиды, обладают высоким антиоксидантным, противовоспалительным и кардиопротекторным потенциалом. Механизмы их биохимической и фармакологической активности представляют большой интерес. Ранее Rajadurai и Prince продемонстрировали, что флавоноид гликозид нарингин предотвращает развитие митохондриальной дисфункции в кардиомиоцитах и изменения активности митохондриальных ферментов при индуцированном изопротеренолом инфаркте миокарда у крыс линии Wistar [13]. В наших предыдущих экспериментах мы показали, что в митохондриях печени крыс флавоноиды нарингенин, катехин и нарингин стимулируют индуцированный кальцием процесс образования МРТР и предположили, что действие флавоноидов опосредовано стимуляцией Ca^{2+} унипортера [19].

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы выяснить механизм(ы) регуляции ультраструктуры и функционального состояния митохондрий сердца крыс ионами кальция и возможность коррекции Ca^{2+} -индуцированных изменений митохондрий сердца полифенолом нарингином (флаванон-7-О-гликозидом), входящим в рацион человека и представленным в цитрусовых.

Материалы и методы исследования

Реактивы

Хлорид кальция дегидрат, сукцинат натрия, сахароза, ЭГТА, FCCP, бычий сывороточный альбумин (BSA), ЭДТА, NEPES, эпоксидная смола Araldite 506, АДФ, циклоспорин А (CsA), цитрат свинца, уранилацетат, рутениевый красный (RuR), нарингин (нарингенин-7-рамнозидоглюкозид), этанол и другие химические вещества были получены от Merck/Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA, или Steinheim am Albuch, Германия), четырехокись осмия, пригодная для электронной микроскопии, была получена от Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Германия. Все растворы готовили на воде, очищенной в системе Milli-Q Direct (Merck KGaA, Darmstadt, Германия).

Концентрация свободного кальция. Чтобы определить эффекты ионов кальция на состояние митохондрий в присутствии ЭГТА, определяли концентрацию свободного Ca^{2+} для заданной общей концентрации внесенного $[\text{Ca}^{2+}]$ с использованием онлайн-калькулятора Ca-EGTA [4].

Выделение митохондрий сердца крысы. В эксперименте использовали самцов крыс линии Wistar (200-230 г). Уход, применение и все проводимые процедуры одобрены Этическим комитетом Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (протокол № 29/20 от 23.05.2020) и соответствуют Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, и Руководству по уходу и использованию лабораторных животных. Митохондрии кардиомиоцитов выделяли методом дифференциального центрифугирования [8]. Использовали среду выделения, содержащую 0,25 М сахарозу, 0,025 М

Трис-НСl, 0,00005 М ЭДТА и 0,1% БСА, рН 7,4. Изолированное сердце быстро переносили в охлажденный 0,9% раствор КСl (+4 °С) и тщательно отмывали от крови. Мышечную ткань взвешивали, измельчали ножницами на льду и гомогенизировали с помощью стеклянного гомогенизатора с тефлоновым пестиком в среде выделения при +4°С. Ядерную фракцию удаляли центрифугированием при 650 g (10 мин, 4 °С) (центрифуга Hermle Z 32 НК, Hermle Labortechnik GmbH, Германия). Митохондрии осаждали центрифугированием при 11 000 g (10 мин, +4 °С) и дважды промывали в среде выделения. Осадок митохондрий ресуспендировали до концентрации белка 25-30 мг/мл в среде выделения. Концентрацию белка в митохондриях миокарда определяли по методу Lowry et al.

Электронная микроскопия изолированных митохондрий сердца крысы. На митохондрии сердца крыс (5 мг/мл) воздействовали ионами Ca^{2+} (концентрация свободного Ca^{2+} = 550 мкМ), флавоноидом нарингином (200 мкМ), и ионами Ca^{2+} (550 мкМ) + флавоноидом нарингином (200 мкМ) в среде, содержащей 0,25 М сахарозы, 0,025 М Трис-НСl и 0,00005 М ЭДТА, рН 7,4, в течение 30 мин (25°С) *in vitro*. После воздействия кальция и флавоноида суспензии митохондрий центрифугировали при 10 000 g, +4°С, в течение 20 мин. Осадок митохондрий фиксировали в двух порциях 1% раствора четырехоксида осмия в 0,1 М буфере Миллонига, рН 7,4, при +4 °С в течение 2 часов [11].

После дегидратации в спиртах восходящей концентрации и ацетоне образцы заключали в смесь Аралдит-эпоксид. Ультратонкие срезы (35 нм) изготавливали на ультрамикротоме Leica EM VC7 (Германия), контрастировали солями тяжелых металлов [14] и анализировали на электронном микроскопе JEM-1011 (Japanese Electron Optics Laboratory Ltd., Япония) при увеличениях 5 000-40 000 и ускоряющем напряжении 80 киловольт.

Изображения получали с помощью цифровой камеры Olympus Mega View III (Olympus Corporation, Германия) и анализировали с помощью пакета программ обработки изображений iTEM (версия 5.0, сборка 1224, Olympus Corporation, Германия), имеющего ряд стандартных встроенных алгоритмов морфометрии. По цифровым изображениям определяли ультраструктурные параметры, характеризующие размер и форму органелл. Морфометрические параметры оценивали при 25 000-кратном увеличении микроскопа на 10 репрезентативных протестированных участках (полях зрения). При таком увеличении исследовали от 250 до 500 митохондриальных профилей. В каждой группе использовали по 5 животных.

Для оценки ультраструктурных изменений митохондрий использовали такие морфометрические параметры, как фактор элонгации, фактор формы и соотношение сторон.

Определение набухания митохондрий. Ca^{2+} (или нарингин)-индуцированное набухание митохондрий сердца измеряли, как описано нами ранее [7]. Степень образования поры высокой проницаемости митохондрий (МРТР) определяли по изменению оптической плотности суспензии митохондрий при 540 нм и 30 °С в среде, содержащей 0,12 М КСl, 0,02 М Трис-

НС1, 0,002 М KH_2PO_4 и 0,0005 (или 0,00005) М ЭГТА, рН 7,4. Изолированные митохондрии сердца (0,5 мг белка/мл) вносили в среду, содержащую субстрат (5 мМ сукцинат). Через 5 мин инкубации добавляли ионы Ca^{2+} или флавоноид нарингин и измеряли скорость ($\Delta D^{540}/\text{мин}$) терминальной фазы набухания. По окончании измерений в митохондрии вносили разобщитель FCCP (0,5 мкМ) для контроля завершения процесса образования МРТР.

Статистика. Данные измерений, полученные в 5-7 повторениях, анализировали используя статистический пакет Statistica 10.0 и представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q1; Q3]. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий между параметрами анализировали с помощью U-критерия Манна-Уитни и H-критерия Краскела-Уоллиса. Уровень значимости считался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Электронно-микроскопическое исследование эффектов ионов экзогенного Ca^{2+} на ультраструктуру митохондрий сердца. Ультраструктура митохондрий, выделенных из кардиомиоцитов 3-месячных крыс линии Wistar, представлена на рис. 1. Чистота митохондриальной фракции исследованных образцов составила 90-95%. В большинстве случаев примеси были в виде мелких фрагментов миофибрилл, отдельных лизосом и гранул липофусцина. Большинство контрольных митохондрий имели округлую форму и отличались различными размерами (рис. 1а). Множественные, плотно упакованные кристы занимали всю площадь среза митохондрии, а матрикс имел умеренную электронную плотность. Часть митохондрий имела определенные ультраструктурные изменения. Эти органеллы в целом отличались неправильной формой, светлым матриксом и большими размерами по сравнению с остальными митохондриями. Следует отметить, что в контрольных образцах присутствовали только отдельные митохондрии с выраженными повреждениями.

а) контрольные митохондрии сердца, б) Ca^{2+} -индуцированные морфологические преобразования митохондрий сердца *in vitro* (Ca^{2+} 550 мкМ), в) митохондрии сердца, подвергшиеся воздействию ионов Ca^{2+} (550 мкМ) в присутствии нарингина (200 мкМ). х 40 000. Шкалы равны 1,0 мкм.

После воздействия ионов Ca^{2+} в концентрации 550 мкМ мы наблюдали появление митохондрий, неоднородных по размерам и электронной плотности. Было выявлено значительное число набухших органелл с электронно-светлым матриксом, увеличенного размера, неправильной формы и нарушенной нативной структурой внутренней мембраны митохондрий (рис. 1б). На фоне набухшего матрикса в митохондриях формировались участки, полностью лишенные крист, увеличивались межкристные промежутки, кристы теряли контакты с мембраной, располагались неравномерно и часто агрегировали по периферии (рис. 1б). В этой ситуации митохондрии, площадь крист которых составляла более половины общей площади поверхности среза, относили к органеллам с умеренно нарушенным строением, а митохондрии, площадь крист которых составляла менее половины общей площади секции, классифицировали как органеллы с существенно нарушенным строением.

Митохондрии с умеренно и существенно нарушенной структурой встречались значительно чаще, чем в контроле.

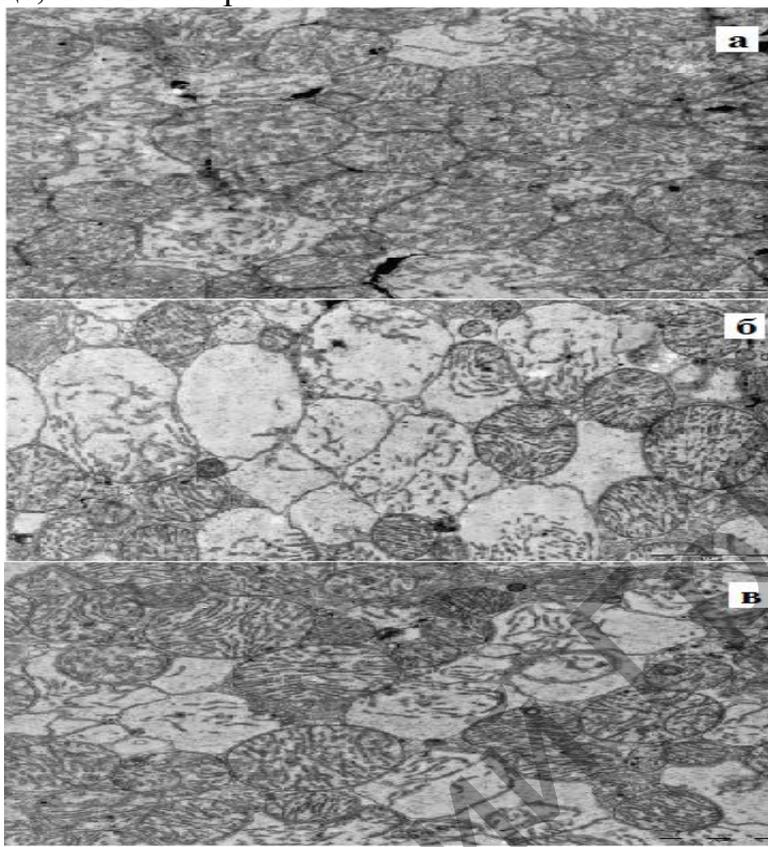


Рисунок 1- Электронные микрофотографии изолированных митохондрий сердца крысы

Воздействие на митохондрии сердца флавоноида нарингина (200 мкМ) вызывало видимые изменения в ультраструктуре органелл (данные не представлены). При воздействии на митохондрии ионов Ca^{2+} (550 мкМ свободного Ca^{2+}) в присутствии нарингина (200 мкМ) мы наблюдали эффективную защиту митохондрий при ультраструктурных нарушениях (рис. 1в). В образцах митохондрий этой группы выявлено большее количество органелл с сохраненной структурой по сравнению с группой, подвергшейся воздействию Ca^{2+} без коррекции нарингином. Большинство органелл характеризовалось округлой формой, как и в случае контрольных митохондрий, имели матрикс умеренной электронной плотности и отчетливые кристы.

Эффект нарингина на респираторную активность митохондрий сердца крыс *in vitro* в присутствии ионов Ca^{2+} . На следующем этапе нашего эксперимента *in vitro* мы оценили эффекты ионов Ca^{2+} и флавоноида нарингина на параметры митохондриального дыхания. Мы изучили модулирующие эффекты флавоноида нарингина, широко распространенного в рационе человека, на параметры дыхания изолированных митохондрий сердца крысы в отсутствие или в присутствии ионов кальция (свободный Ca^{2+} 240 нМ) *in vitro*. В отсутствие или в присутствии ионов Ca^{2+} нарингин (10-75 мкМ) дозозависимо снижал скорость АДФ-стимулированного потребления кислорода

V3 в митохондриях, а также уменьшал коэффициент RCR ($V4/V3$), но не влиял на коэффициент ADP/O.

Индукционное ионами Ca^{2+} и нарингином *in vitro* формирование пор высокой проницаемости митохондрий сердца и деполяризация мембраны. Далее мы оценили эффекты ионов Ca^{2+} и полифенола нарингина на процесс формирования МРТР и мембранный потенциал митохондрий кардиомиоцитов, энергизованных сукцинатом.

Полифенольный эффектор нарингин (50-75 мкМ) также индуцировал набухание митохондрий в отсутствие ионов кальция (данные не представлены), но ингибировал индуцированное кальцием образование МРТР при более высоких концентрациях (75 мкМ). Ca^{2+} (свободный Ca^{2+} 100-550 мкМ) индуцировал эффективную диссипацию потенциала митохондриальной мембраны в средах, содержащих ЭГТА. В то же время воздействие нарингина (75 мкМ) на митохондрии сердца приводило к диссипации мембранного потенциала в отсутствие Ca^{2+} (данные не представлены).

Выводы. Наши результаты указывают, что высокие концентрации ионов экзогенного Ca^{2+} (концентрация свободного Ca^{2+} составляла 550 мкМ) вызывали значительное возрастание гетерогенности митохондрий сердца крысы по размерам и электронной плотности за счет появления набухших органелл с электронно-светлым матриксом, большего размера, неправильной формы, с увеличенными межкристинными промежутками и нарушенной нативной структурой внутренней мембраны. Индуцированные ионами кальция ультраструктурные нарушения митохондрий сердца крыс связаны с Ca^{2+} -зависимым открытием митохондриальных пор высокой проницаемости и деполяризацией мембраны, что наблюдали при концентрациях свободного Ca^{2+} от 150 до 750 мкМ. По сравнению с митохондриями печени чувствительность митохондрий сердца крыс к действию ионов Ca^{2+} значительно ниже в случае открытия митохондриальных пор высокой проницаемости и значительно выше в случае ингибирования респираторной активности.

Гликозид нарингин (200 мкМ) также изменял морфометрические параметры митохондрий сердца крыс, но предотвращал индуцированные ионами Ca^{2+} нарушения ультраструктуры митохондрий. Флавоноид нарингин дозозависимо (10-75 мкМ) ингибировал респираторную активность митохондрий сердца крыс, уменьшая скорость АДФ-зависимого потребления кислорода V3 и коэффициент дыхательного контроля без изменения коэффициенты фосфорилирования в отсутствие и в присутствии ионов Ca^{2+} , увеличивал среднюю площадь сечения и периметр митохондрий сердца (200 мкМ), стимулировал набухание митохондрий и потерю мембранного потенциала (25-75 мкМ) в отсутствие Ca^{2+} , но ингибировал стимулированное ионами Ca^{2+} открытие митохондриальных пор высокой проницаемости (75 мкМ). Эти разнонаправленные эффекты можно объяснить прямым взаимодействием нарингина с изолированными митохондриями, его протонофорными / ионофорными свойствами и образованием стабильных металлокомплексов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Interplay between Ca^{2+} cycling and mitochondrial permeability transition pores promotes reperfusion-induced injury of cardiac myocytes / Y. Abdallah [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 15, iss. 11. – P. 2478–2485.
2. Bers, D. M. Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force / D. M. Bers. – Springer: Dordrecht, 2001. – XXIV, 427 p.
3. Carafoli, E. Calcium signaling: a tale for all seasons / E. Carafoli // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99, iss. 3. – P. 1115–1122.
4. EGTA [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pcwww.liv.ac.uk/~petesmif/petesmif/software/_webware06/EGTA/EGTA.htm. – Дата доступа: 25.03.2023.
5. Miro1 functions as an inhibitory regulator of MFN at elevated mitochondrial Ca^{2+} levels / F. F. Fatiga [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2021. – Vol. 122, iss. 12. – P. 1848–1862.
6. Calcium Signaling in Cardiomyocyte Function / G. Gilbert [et al.] // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2020. – Vol. 12. – P. a035428.
7. Calcium-induced mitochondrial permeability transitions: parameters of Ca^{2+} ion interactions with mitochondria and effects of oxidative agents / N. G. Golovach [et al.] // *J. Membr. Biol.* – 2017. – Vol. 250. – P. 225–236.
8. Gostimskaya, I. Preparation of highly coupled rat heart mitochondria / I. Gostimskaya, A. Galkin // *J. Vis. Exp.* – 2010. – Iss. 23. – P. 2202.
9. The mitochondrial calcium uniporter is a highly selective ion channel / Y. Kirichok [et al.] // *Nature.* – 2004. – Vol. 427, iss. 6972. – P. 360–364.
10. Heart failure and mitochondrial dysfunction: the role of mitochondrial fission/fusion abnormalities and new therapeutic strategies / A. A. Knowlton [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 63, iss. 3. – P. 196–206.
11. Millonig, G. A. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation / G. A. Millonig // *J. Appl. Physics.* – 1961. – Vol. 32. – P. 1637–1643.
12. Calcium signaling around mitochondria associated membranes (MAMs) / S. Patergnani [et al.] *Cell Commun. Signal.* – 2011. – Vol. 9. – P. 19.
13. Rajadurai, M. Preventive effect of naringin on cardiac mitochondrial enzymes during isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: a transmission electron microscopic study / M. Rajadurai, P. S. M. Prince // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2007. – Vol. 21, iss. 6. – P. 354–631.
14. Reynolds, E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // *J. Cell. Biol.* – 1963. – Vol. 17, iss. 1. – P. 208–212.
15. Santo-Domingo, J. Calcium uptake mechanisms of mitochondria / J. Santo-Domingo, N. Demarex // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1797, iss. 6–7. – P. 907–912.
16. Mitochondrial calcium and the regulation of metabolism in the heart / G. S. B. Williams [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2015. – Vol. 78. – P. 35–45.

17. Structural and functional changes in rat liver mitochondria under calcium ion loading in the absence and presence of flavonoids / I. B. Zavodnik [et al.] // Biomed. Khim. – 2022. – Vol. 68, iss. 4. – P. 237–249.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОДИНАМИИ

Мамедова А. Е., Лелевич В. В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г.Гродно, Республика Беларусь*

Введение. Мышечная работа является универсальной формой деятельности, без которой невозможна жизнь человека. Длительное ограничение двигательной активности – гиподинамия – является фактором, существенно осложняющим течение основного патологического процесса, сопровождается стрессовой реакцией и соответствующими сдвигами метаболизма [6]. Зачастую это приводит к поломке компенсаторно-приспособительных механизмов с развитием комплекса патологических проявлений. Глобализация, урбанизация, автоматизация и механизация труда, информатизация общества и увеличение роли средств коммуникации – эти и многие другие процессы не только облегчают жизнь и существование человека, но и не требуют от него практически никакой подвижности, что является огромным минусом для человеческого организма [1]. Кроме того, с гиподинамией приходится сталкиваться при постельном режиме (на фоне различных заболеваний), что сопровождается уменьшением действия на организм силы земного тяготения, поэтому в данном случае энергозатраты человека в постели будут на 20-35% ниже, чем при вертикальном положении [11].

При снижении двигательной активности происходит уменьшение нагрузки на мышечный аппарат, что приводит к изменениям функциональных и морфологических свойств тканей вплоть до патологических состояний в зависимости от продолжительности и степени гиподинамии [7]. Таким образом, она является прямой либо косвенной причиной целого ряда патологических состояний. Например, согласно Британской кардиологической организации, гиподинамия на 40% увеличивает риск развития артериальной гипертензии, а также в три раза повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта; под действием гиподинамии в составе микрофлоры кишечника начинают доминировать формы, повышающие септические процессы, которые поэтапно приводят к аутоинтоксикации организма, что, в свою очередь играет важную роль в формировании атеросклероза [8].

Исследования гипокинезии как стресс-фактора начались в 60-70-е годы XX века в связи с активным развитием космической биологии, а экспериментальные работы 80-90-ых годов прошлого века характеризовались изучением адаптационных изменений на различных уровнях организации биологических систем [12]. На сегодняшний день в литературных источниках имеется терминологическая путаница касательно использования терминов