

Актопротекторна дія натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату в умовах гострої гемічної гіпоксії

О. Ю. Тозюк

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Ключові слова:

фізична витривалість, анемія, натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат, 2-етилтіобензімідазолу гідробромід.

Запорізький медичний журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 86–89

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91722

E-mail:

elena.tozyuk@mail.ru

Для підтримання високого рівня працездатності передусім необхідні достатня кількість енергії та належне забезпечення організму киснем. Під час інтенсивних фізичних навантажень стрімко розвивається гіпоксичний процес, що перешкоджає виконанню окреслених завдань і за певних умов може загрожувати життю людини. Вивчення антигіпоксичної дії необхідне під час дослідження речовин, що перспективні для використання з метою підвищення фізичної витривалості.

Мета роботи – оцінити актопротекторну дію натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуки КВ-28) в умовах гострої гемічної гіпоксії.

Матеріали та методи. Експерименти виконані на нелінійних білих щурах, яким для моделювання гострої гемічної гіпоксії підшкірно вводили натрію нітрит у дозі 20 мг/кг за 30 хв до фізичного навантаження. Досліджувану речовину натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (сполука КВ-28) у дозі 1,7 мг/кг і референс-сполуку 2-етилтіобензімідазолу гідробромід (32,0 мг/кг) вводили профілактично за одну годину до фізичного навантаження. Сполуку КВ-28 і препарат порівняння застосовували в дозах, що відповідають їх ED_{50} за плавальним тестом. Фізичну витривалість тварин оцінювали за тестом примусового плавання з додатковим навантаженням в умовах нормотермії.

Результати. Встановили, що в умовах гострої гемічної гіпоксії фізична витривалість тварин значно знижується. Ознака цього – зменшення тривалості плавання контрольних тварин порівняно з інтактною групою. Профілактичне введення натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука КВ-28) (1,7 мг/кг в/ч) сприяло підвищенню стійкості організму до гіпоксичного впливу, що проявилось зростанням показника плавального тесту у вказаних умовах експерименту. За ефективністю сполука КВ-28 у цьому дослідженні зіставлялась із референс-речовиною 2-етилтіобензімідазолу гідробромідом. При цьому КВ-28 має значно більшу активність, адже її ED_{50} у 20 разів менша, ніж в еталонного актопротектора.

Висновки. Натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука КВ-28) властивий актопротекторний ефект в умовах гострої гемічної гіпоксії, що вказує на наявність у нього виразної протигіпоксичної дії.

Ключевые слова:

физическая выносливость, анемия, натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетат, 2-этилтиобензиимидазола гидробромид.

Запорожский медицинский журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 86–89

Актопротекторное действие натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата в условиях острой гемической гипоксии

Е. Ю. Тозюк

Для поддержания высокого уровня работоспособности, прежде всего, необходимы достаточное количество энергии и надлежащее обеспечение организма кислородом. При интенсивных физических нагрузках стремительно развивается гипоксический процесс, препятствующий выполнению поставленных задач и при определенных условиях угрожающий жизни человека. Изучение антигипоксического действия необходимо при исследовании веществ, перспективных для использования с целью повышения физической выносливости.

Цель работы – оценить актопротекторное действие натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата (соединения КВ-28) в условиях острой гемической гипоксии.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на нелинейных белых крысах, которым для моделирования острой гемической гипоксии подкожно вводили натрия нитрит в дозе 20 мг/кг за 30 мин до физической нагрузки. Исследуемое вещество натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетат (соединение КВ-28) в дозе 1,7 мг/кг и референс-соединение 2-этилтиобензиимидазола гидробромид (32,0 мг/кг) вводили профилактически за 1 ч до физической нагрузки. Соединение КВ-28 и препарат сравнения применяли в дозах, соответствующих их ED_{50} по плавательному тесту. Физическую выносливость животных оценивали по тесту принудительного плавания с дополнительной нагрузкой в условиях нормотермии.

Результаты. Установлено, что в условиях острой гемической гипоксии физическая выносливость животных значительно снижается. Признаком этого было уменьшение продолжительности плавания контрольных животных по сравнению с интактной группой. Профилактическое введение натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата (соединение КВ-28) (1,7 мг/кг в/б) способствовало повышению устойчивости организма к воздействию гипоксии, что проявилось увеличением показателя плавательного теста в указанных условиях эксперимента. По эффективности соединения КВ-28 в данном исследовании сопоставлялось с референс-веществом 2-этилтиобензиимидазола гидробромидом. При этом соединение КВ-28 имеет значительно большую активность, поскольку его ED_{50} в 20 раз меньше, чем у эталонного актопротектора.

Выводы. Натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетату (соединение КВ-28) присущ актопротекторный эффект в условиях острой гемической гипоксии, что указывает на наличие у него выраженного протигипоксического действия.

Actoprotective action of sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate in acute hemic hypoxia

O. Yu. Tozyuk

Enough energy and good oxygen supply of the organism is necessary to maintain high performance level. Hypoxic process develops rapidly during intense physical exertion. This prevents the execution of tasks, and under certain circumstances endangers

human life. Study of antihypoxic action is necessary in the study of materials that are promising for use in order to increase physical endurance.

The aim of the study was to evaluate the actoprotective effect of sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (Compound KB-28) under conditions of acute hemic hypoxia.

Materials and methods. The experiments were performed on nonlinear white rats. To simulate animal acute hemic hypoxia sodium nitrite was injected subcutaneously at a dose of 20 mg/kg 30 minutes before exercises. The test substance sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (Compound KB-28) at a dose of 1.7 mg/kg and reference compound 2-aetyltiobenzimidazolium hydrobromide (32.0 mg/kg) were administered prophylactically 1 hour before exercises. Compound KB-28 and the reference drug were used at ED₅₀ doses by swimming test. The physical endurance of animals was assessed by the forced swimming test with additional load under normothermia.

Results. It was found that physical endurance of animals is greatly reduced under conditions of acute hemic hypoxia. The sign of this was reduce of control animals swimming duration in comparison with the intact group. Prophylactic administration of sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (Compound KB-28) (1.7 mg/kg i/p) helped to increase the body's resistance to hypoxia, that was shown by increase in average swimming test in these experimental conditions. The compound KB-28 was compared in this study with the reference substance 2-aetyltiobenzimidazolium hydrobromide by effectiveness. Compound KB-28 has considerably higher activity because its ED₅₀ is 20 times less than the reference actoprotectors'.

Conclusions. Sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (Compound KB-28) has actoprotective effect in acute hemic hypoxia. This indicates that it has antihypoxic action.

Key words:

physical endurance, anemia, sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate, 2-aetyltiobenzimidazolium hydrobromide.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (1),
86–89

Фізична витривалість прямо залежить від здатності організму підтримувати на належному рівні фізіологічні функції в умовах виконуваних навантажень. Дослідниками [1–3] виокремлено низку чинників, що лімітують фізичну працездатність і здатні викликати її різке зниження або повну втрату. Одним із них є збій у процесі енергозабезпечення. Відомо, що під час роботи з високою інтенсивністю, незважаючи на підвищену циркуляцію крові у м'язах, дихальна, серцево-судинна та кровоносна системи не в змозі задовольнити потреб працюючих м'язів, тому процеси окиснення відбуваються переважно анаеробно. Це призводить до накопичення молочної кислоти, котра викликає суб'єктивне відчуття втоми в м'язах, а лактацидемія, що виникає при цьому, є ще одним чинником, який лімітує фізичну працездатність [1–3].

Порушення кислотно-основної рівноваги в організмі в бік закислення призводить до зниження кисневої ємності крові, що своєю чергою ще більше посилює гіпоксичний процес. Утворюється «хибне коло», результатом якого є не тільки чимале зниження фізичної працездатності, але і можлива загроза життю людини [3,4]. Отже, вплив на витривалість організму має не тільки гіпоксична чи циркуляторна, а і гемічна гіпоксія.

Фармакологічні засоби, що здатні нівелювати вплив указаних чинників, підтримувати високу рухову активність і підвищувати фізичну працездатність людини у звичайних та ускладнених умовах, називаються актопротекторами. Згідно з даними наукової літератури [5–7], їхньою фармакодинамічною особливістю є здатність запобігати розвитку гіпоксичного синдрому, що прогресує під час інтенсивних фізичних навантажень. Проте арсенал актопротекторів обмежений практично одним засобом – 2-етилтіобензімідазолу гідробромідом (2-ЕТБІ, бемітил, метапрот), який на тепер в Україні не зареєстрований. Його широкому використанню у клініці перешкоджають недостатньо висока актопротекторна активність, порушення структури поведінки, гастралгії тощо [5,7]. Викладене вище обґрунтовує необхідність пошуку нових речовин, що перспективні для використання з метою підвищення фізичної витривалості з додатковим вивченням їхньої антигіпоксичної дії. Перспективні для дослідження на наявність актопротекторної активності – похідні хіна-

золіну, у структурних аналогів яких виявлено виразний протигіпоксичний, нейро- та кардіопротекторний ефекти, що є важливим для збереження належного рівня працездатності [8,9]. Для вивчення обрано нові похідні 5-R-тіо-тетразоло[1,5-c]хіназоліну, що синтезовані на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора С. І. Коваленка. У попередніх дослідженнях нами встановлено, що натрію 2-(тетразоло[1,5-c]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (сполука KB-28) виявляє виразну актопротекторну дію у звичайних та ускладнених умовах експерименту, зокрема в умовах гіпоксичної та циркуляторної гіпоксії [10] і є лідером серед похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-c]хіназоліну. Для різнобічного оцінювання властивостей сполуки KB-28 доцільно дослідити її ефективність при гемічній гіпоксії.

Мета роботи

Оцінити актопротекторну дію натрію 2-(тетразоло[1,5-c]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуки KB-28) в умовах гострої гемічної гіпоксії (ГГГ).

Матеріали і методи дослідження

Актопротекторну дію натрію 2-(тетразоло[1,5-c]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуки KB-28) в умовах ГГГ оцінювали за тестом примусового плавання з додатковим навантаженням. Експерименти виконані на нелінійних білих щурах-самцях масою 190–210 г, які одержали з віварію Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова та утримували на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі, за природної зміни дня та ночі. Усі втручання здійснювали з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). З огляду на те, що на фармацевтичному ринку України відсутній єдиний у своєму класі актопротекторний препарат метапрот (бемітил), як референс-сполуку використали хімічну субстанцію 2-ЕТБІ (бемітилу), котра синтезована в Інституті органічної хімії НАН України (сертифікат № 94/194-1-10). Відбір щурів

Таблиця 1 Вплив сполуки KB-28 на тривалість плавання щурів в умовах гострої гемічної гіпоксії ($M \pm m$, $n = 7$)

Умови експерименту	Тривалість плавання, хв	Динаміка, %
Інтактні тварини	7,63 \pm 0,18	–
ГГГ+0,9 % NaCl (контроль)	3,64 \pm 0,16*	-52,3 [†]
ГГГ+KB-28	5,88 \pm 0,14**	+61,5*
ГГГ+2-ЕТБІ	5,68 \pm 0,11**	+56,0*

*: щодо інтактної групи, $p < 0,05$; #: щодо контролю, $p < 0,05$; †: динаміка щодо інтактної групи; ‡: динаміка щодо контролю; *: кількість тварин у групі.

для дослідження здійснювали у процесі адаптації до плавального тесту: тренувальні плавання до появи перших ознак стомлення, що здійснювали тричі з перервою між ними в один день. Щурів поділили на 4 групи по 7 особин у кожній: I – інтактні тварини; II – щури, яким за одну годину до плавального тесту внутрішньочеревинно (в/ч) вводили еквівалентну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду (контроль); III – тварини, яким за одну годину до фізичного навантаження в/ч вводили натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (сполука KB-28) у дозі 1,7 мг/кг; IV група – щури, яким в/ч за одну годину перед навантаженням вводили 2-ЕТБІ дозою 32,0 мг/кг. Речовину, що досліджували, та референс-сполуку застосовували в дозах, що відповідають їх ED_{50} за плавальним тестом, яку розраховували графічно за методом Літчфілда–Вілкоксона [11]. ГГГ відтворювали шляхом підшкірного (п/ш) введення натрію нітриту у дозі 20 мг/кг, що підвищує рівень метгемоглобіну на 20 % і створює виразну картину кисневої недостатності [12]. Розчин натрію нітриту вводили тваринам II–IV груп за 30 хв до фізичного навантаження. Фізичну витривалість щурів оцінювали за показником плавального тесту з додатковим навантаженням (10 % від маси тіла), що кріпили до кореня хвоста. Вказаний режим відповідає роботі субмаксимальної інтенсивності, й це навантаження переважно анаеробно-аеробного характеру. Дослідження здійснювали в басейні з висотою шару води не менше ніж 60 см в умовах нормотермії (24–26 °C). Реєстрували тривалість (хв) плавання щурів до появи ознак повної втоми, що проявлялося відмовою від дальшого плавання та 10-секундним зануренням тварини під воду [6]. Для зниження поверхневого натягу та покращення змочування шерсті тварин у воду попередньо додавали мийний засіб із розрахунку 100 мг/л [13].

Опрацювання цифрових даних досліджень здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою програми IBM SPSS Statistic 22, обчислювали середньоарифметичне значення M , середню арифметичну помилку m , t -критерій Стюдента за нормального розподілу, непараметричний критерій W Уайта – за його відсутності, парний критерій T Вілкоксона – для визначення змін у динаміці всередині групи. Вірогідними вважали зміни показників при $p < 0,05$ [11].

Результати та їх обговорення

Результати дослідження наведені в таблиці 1. Тривалість плавання щурів інтактної групи в нормотермічних умовах становила в середньому 7,63 хв.

Встановили, що підвищений вміст метгемоглобіну у крові, що виникає в умовах п/ш введення натрію

нітриту, негативно впливає на фізичну витривалість організму. Свідчення цього – вірогідне скорочення тривалості плавального тесту щурів контрольної групи на 52,3 % порівняно з аналогічним показником інтактних тварин.

Фізична працездатність щурів, яким для профілактики ГГГ вводили досліджувану сполуку та референс-речовину, також вірогідно знизилася порівняно з інтактною групою. Проте порівняно з тваринами контрольної патології тривалість плавання щурів у зазначених умовах експерименту на тлі дії сполуки KB-28, як і 2-ЕТБІ, зросла відповідно на 61,5 та 56,0 %. За ефективністю натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату у цьому дослідженні зіставлявся з референс-речовиною 2-ЕТБІ. При цьому слід відзначити: сполука KB-28 має більшу активність, адже її ED_{50} у 20 разів менша, ніж ED_{50} еталонного актопротектора.

Отже, встановили, що превентивне одноразове в/ч введення сполуки KB-28 (1,7 мг/кг), як і 2-ЕТБІ (32,0 мг/кг), сприяє підвищенню фізичної витривалості щурів в умовах ГГГ. Дані, що отримали, можуть бути свідченням наявності в досліджуваній речовині протигіпоксичного ефекту, а це цілком узгоджується з результатами наших попередніх досліджень [10]. Цілковито можливо, що виявлена антигіпоксична дія сполуки KB-28 може бути одним із важливих компонентів реалізації її актопротекторного ефекту. Згідно з даними біохімічних досліджень [14], можна припустити: здатність сполуки KB-28 підвищувати фізичну працездатність організму в заданих умовах експерименту реалізується внаслідок підтримання на високому рівні процесів енергозабезпечення та нормалізації прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

Дані вказують на доцільність подальших досліджень натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуки KB-28) як перспективного засобу для корекції різноманітних патологічних станів, причиною яких є киснева недостатність, у тому числі при гіпоксії, що викликана інтенсивними фізичними навантаженнями.

Висновки

1. Гемічна гіпоксія, що викликана п/ш введенням натрію нітриту, призводить до зниження фізичної витривалості організму щурів.
2. Профілактичне введення натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) (1,7 мг/кг в/ч) сприяло підвищенню стійкості організму до впливу ГГГ, що проявилось зростанням показника плавального тесту в умовах експерименту.
3. Виявлений під час дослідження антигіпоксичний ефект натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату може бути однією з ланок механізму його актопротекторної дії.

Список літератури

- [1] Ji L.L. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise: role of redox signaling / L.L. Ji, Y. Zhang // Free Radical Research. – 2014. – Vol. 48. – №1. – P. 3–11.
- [2] Wilmore J.H. Physiology of sport and exercise / J.H. Wilmore, D.I. Costill // Illinois: Human Kinetics, 2004. – 726 p.
- [3] Кулиненко О.С. Фармакологическая помощь спортсмену: коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат / О.С. Кулиненко. – М.: Советский спорт, 2006. – 240 с.

- [4] Hypoxia transiently affects skeletal muscle hypertrophy in a functional overload model / Th. Chaillou, N. Koulmann, N. Simler et al. // *American Journal of Physiology*. – 2012. – Vol. 302. – P. 643–654.
- [5] Дослідження актопротекторної активності нового антигіпоксанта Вітагерм-3 після перенесеної гіпоксії замкнутого простору / В.Д. Лук'ячук, І.Й. Сейфулліна, К.О. Шебальдова, О.Е. Марцино // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2015. – №1(42). – С. 53–58.
- [6] Фармакологіческая коррекция утомления / Ю.Г. Бобков, В.С. Виноградов, В.Ф. Катков и др. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
- [7] Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
- [8] Павлов С.В. Церебропротективна активність похідних (4-оксо-4-н-хіназолін-3-іл) – алкіл (арил) карбонових кислот в умовах іміобілізаційного стресу (експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.біол.н.: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / С.В. Павлов. – К., 2007. – 21 с.
- [9] Джигалюк О.В. Порівняльна оцінка впливу похідного 4-оксо(аміно)-хіназоліну (сполуки ПК-66) та перлінганіту на динаміку показників вільцевої та центральної гемодинаміки у котів в умовах наркозу / О.В. Джигалюк, Г.І. Степанюк, О.А. Хомаківський // *Вісник морфології*. – 2010. – Т. 16. – №4. – С. 779–782.
- [10] Тозюк О.Ю. Порівняльна оцінка впливу сполуки КВ-28 і бемітилу на фізичну витривалість щурів з експериментальною ішемією головного мозку / О.Ю. Тозюк, Г.І. Степанюк // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2013. – №2(12). – С. 12–14.
- [11] Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
- [12] Міщенко О.Я. Актопротекторна дія нових комбінованих засобів в ускладнених умовах / О.Я. Міщенко // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2008. – Т. 3. – №3. – С. 56–59.
- [13] Фармакологическая коррекция физической работоспособности / под ред. Н.Н. Самойлова. – М.: Зеркало, 2002. – 120 с.
- [14] Тозюк О.Ю. Пошук та вивчення речовин з актопротекторною дією серед нових похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну (експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н.: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.Ю. Тозюк. – Х., 2016. – 20 с.
- [10] Tozyuk, O. Yu., & Stepanyuk, G. I. (2013) *Porivnialna otsinka vplyvu spoluky KV-28 i bemitylu na fizychnu vytrivalist shchuriv z eksperymentalnoiu ishemieiu holovnoho mozku* [Comparative evaluation of the effect of compounds KB-28 and bemityl on the physical endurance of rats with experimental cerebral ischemia]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(12), 12–14. [in Ukrainian].
- [11] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispol'zovaniem Excel* [Statistical methods in medical and biological research using Excel]. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
- [12] Mishhenko, O. Ya. (2008). *Aktoptektorna diia novykh kombinovanykh zasobiv v uskladnennykh umovakh* [Actoprotective activity of new combined preparations in the complicated conditions]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 3(3), 56–59. [in Ukrainian].
- [13] Samojlov, N. N. (Ed) (2002). *Farmakologicheskaya korrekciya fizicheskoy rabotosposobnosti* [Pharmacological correction of physical performance]. Moscow: Zerkalo. [in Russian].
- [14] Toziuk, O. Yu. (2016). *Poshuk ta vyvchennia rehovyn z aktoptektornoiu diieiu sered novykh pokhidnykh 5-R-tio-tetrazolo[1,5-s]khinazolinu* (eksperymentalne doslidzhennia (Avtoref. dis...kand. farm. nauk). [Search and study of substances with actoprotective action among new derivatives of 5-R-thio-tetrazolo[1,5-c]quinazoline (experimental study)]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkov. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Тозюк О. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна,

Сведения об авторе:

Тозюк Е. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. фармації, Вінницький національний медичний університет імені Н. И. Пирогова, Украина.

Information about the author:

Toziuk O. Yu., Candidate of pharmaceutical sciences, docent, pharmacy department, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.

References

- [1] Ji, L. L., & Zhang, Y. (2014). Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise: role of redox signaling. *Free Radical Research*, 48(1), 3–11. doi: 10.3109/10715762.2013.844341.
- [2] Wilmore, J. H., & Costill, D. I. (2004). *Physiology of sport and exercise*. Illinois: Human Kinetics.
- [3] Kulinenkov, O. S. *Farmakologicheskaya pomoshh' sportsmenu: korrekciya faktorov, limitiruyushih sportivnyy rezul'tat* [Pharmacological help for the athlete: the correction factors limiting athletic performance]. Moscow: Sovetskij sport. [in Russian].
- [4] Chaillou, Th., Koulmann, N., Simler, N., Meunier, A., Serrurier, B., Chapot, R., et al. (2012). Hypoxia transiently affects skeletal muscle hypertrophy in a functional overload model. *American Journal of Physiology*, 302, 643–654. doi: 10.1152/ajpregu.00262.2011.
- [5] Lukianchuk, V. D., Seifullina, I. J., Shebaldova, K. O., & Martynko, O. E. (2015). Doslidzhennia aktoptektornoї aktivnosti novoho antyhipoksananta VITAGERM-3 pislia perenesenoї hipoksii zamknuтого простору [The study of actoprotective activity of the new antihypoxant VITAGERM-3 after hypoxia of an enclosed space]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1(42), 53–58. [in Ukrainian].
- [6] Bobkov, Yu. G., Vinogradov, V. S., Katkov, V. F., Losev, S. S., & Smirnov, A. V. (1984). *Farmakologicheskaya korrekciya utomleniya* [Pharmacological Correction of Tiredness]. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [7] Mashkovskij, M. D. (2012). *Lekarstvennye sredstva* [Medicines]. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
- [8] Pavlov, S. V. (2007). *Tserebroptektivna aktivnist pokhidnykh (4-okso-4-n-khinazolin-3-il) – alkil (aryl) karbonovykh kyslot v umovakh imobilizatsiinoho stresu (eksperymentalne doslidzhennia) (Avtoref. dis...kand. biol. nauk)*, [Cerebroprotective activity of derivatives (4-oxo-4-n-quinazolin-3-yl)-alkyl (aryl) carboxylic acids under conditions of immobilization stress (experimental research)]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [9] Dzhigalyuk, O. V., Stepanyuk, G. I., & Khodakivskiy, O. A. (2013). Porivnialna otsinka vplyvu pokhidnoho 4-okso(amino)-khinazolinu (spoluky PK-66) ta perlinhanitu na dynamiku pokaznykiv vintsevoi ta tsentralnoi hemodynamiky u kotiv v umovakh наркозу [Comparative impact assessment of 4-oxo(amino)quinazoline (compound PK-66) and perlinhanitu on the dynamics of coronal and central hemodynamics in cats in terms of anesthesia]. *Visnyk morfologii*, 16(4), 779–782. [in Ukrainian].

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 30.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 20.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2017