

Effect of sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4]triazine[2,3-c]quinazolin-6-yl) propanoic acid and bemethyl on biochemical processes in rats organism in the conditions of the daily training with running in treadmill

*A. V. Saenko, N. V. Zaichko, G. I. Stepanyuk

Department of Pharmacology, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: savpharm@gmail.com. Manuscript received October 27, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: The limited arsenal of actoprotectors by almost one bemethyl has caused the necessity to search the substances with the above action, suitable for the creation of a new drug on their basis.

Material and methods: For the investigation the substances of sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4]triazine[2,3-c]quinazolin-6-yl) propane acid with the laboratory ciphers MT-279 has been taken. The studies have been performed on 56 nonlinear male rats in the conditions of the 15-daily physical loading which promoted the normalization of energy processes in skeletal muscles (energy resources were increased, lactoacidosis was removed, the lipolysis was activated) and interaction within system «pro-and antioxidant».

Results: It has been established that the course (15 days) intraperitoneal injections in rats with sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4]triazine[2,3-c]quinazolin-6-yl) propane acid (MT-279, 2.5 mg/kg), as well as bemethyl (33 mg/kg) promoted the normalization of energy processes in skeletal muscles (energy resources were increased, lactoacidosis was removed, the lipolysis was activated) and interaction within system «pro-and antioxidant».

Conclusions: The compound MT-279 has the largest actoprotective effect virtually mapped to bemethyl. A complex of effects inherent of MT-279 compound indicates the advisability of the in-depth study of its pharmacological properties to find out its safety and suitability for creating a new drug on its basis.

Key words: propanoic acid, actoprotective action, MT-279, bemethyl, metabolic processes.

Влияние натриевой соли 3-(2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4]триазина[2,3-с] хиназолин-6-ил) пропановой кислоты и бемитила на биохимические процессы в организме крыс в условиях ежедневных тренировок в тредбане

Введение

В патогенезе физической усталости организма значительное место занимают нарушения метаболических процессов, среди которых наблюдаются сдвиги в углеводном обмене (активизируются гликолиз и гликогенолиз, увеличивается продукция лактата), подавляется синтез макроэргических соединений, изменяется прооксидантно-антиоксидантное равновесие [2, 3]. Для коррекции этих нарушений используют различные фармакологические средства, в том числе и актопротекторы – лекарственные средства с неистошающимся типом действия [15]. Нормализующее влияние последних на течение метаболических процессов на фоне значительных физических нагрузок рассматривается как механизм их актопротекторного эффекта [7, 8]. В предыдущих исследованиях [13,14] нами было установлено, что натриевой соли 3-(2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4]триазина[2,3-с]хиназолин-6-ил) пропановой кислоты (соединение МТ-279) присуще актопротекторное действие, что проявилось повышением физической работоспособности животных в условиях гипокинезии и послужило предпосылкой для проведения данного исследования.

Цель. Охарактеризовать влияние натриевой соли 3-(2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4] триазина[2,3-с]хиназолин-6-ил) пропановой кислоты (соединения МТ-279) на состояние метаболических процессов в организме крыс в условиях дозированных физических нагрузок, как возможных механизмов её актопротекторного эффекта.

Материал и методы

Исследование проведено на 56 нелинейных крысах-самцах массой 160-200 г, которые были разделены на 4 группы по 14 животных в каждой: 1 – интактные крысы; 2 – крысы после нагрузки без коррекции (контроль); 3 и 4 – крысы, которым вводили внутривентриально (в/вр) соответственно соединение МТ-279 (2,5 мг/кг) и бемитил (33 мг/кг). Исследуемые вещества вводили животным ежедневно за 60 мин до тренировки в тредбане. Контрольная группа крыс получала в/вр эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl.

Крыс 2-4 групп тренировали ежедневно в течение 14 дней в тредбане при скорости движения ленты 30 м/мин при угле наклона дорожки 10°. На 15 сутки эксперимента животным давали нагрузку бегом 10 мин при скорости беговой дорожки 42 м/мин. При этом у половины крыс каждой группы (n = 7) определяли продолжительность бега до полной усталости, которая проявлялась отказом животных от дальнейшего бега при стимуляции электротоком (36В переменного тока) на стартовой пластинке [9]. У остальных животных каждой группы через 3-5

мин после 10-ти минут бега в тредбане проводили исследования показателей метаболических процессов в скелетных мышцах, печени и крови. Перед этим животных декапитировали, скелетные мышцы в области бедра и печень выделяли в морозильной камере (t = -2°C) и замораживали в жидком азоте.

В гомогенатах мышц определяли содержание адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ), гликогена, глюкозы, малонового диальдегида (МДА) и восстановленного глутатиона (ВГ) [10, 11, 12]. Энергетический заряд скелетных мышц рассчитывали по формуле D.E. Atkinson [5]. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию конечного продукта липидперекисления малонового диальдегида (МДА) [12]. Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивали по уровню восстановленного глутатиона. В сыворотке крови определяли уровень лактата (Л), пирувата (П), их отношение (Л/П), содержание глюкозы и липидов [11]. Количество липидов в крови определяли с помощью наборов фирмы «Лахема». В гомогенатах печени определяли содержание РНК и ДНК и гликоген [4, 11].

Цифровые данные обрабатывали с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 [6]. Разницу между показателями считали достоверной при $p \leq 0,05$. Полученные результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Результаты и их обсуждение

Из данных, представленных в таблице 1 видно, что ежедневная нагрузка контрольных крыс бегом в течение 15 дней эксперимента, вызывала значительные сдвиги метаболических процессов, в скелетных мышцах, сыворотке крови и печени.

Так, в данной группе животных имело место достоверное уменьшение в скелетных мышцах уровня АТФ (в среднем на 40%), при некотором повышении концентрации АДФ и АМФ относительно интактных животных соответственно на 32% и 80,2%. Отмеченные изменения адениловых нуклеотидов коррелировали со снижением энергетического заряда.

Сравнение изменений биохимических показателей у крыс контрольной и интактной групп выявило усиление такого звена обеспечения работоспособности как гликолиз. На это указывало достоверное повышение в крови контрольных крыс уровня лактата (Л) и пирувата (П) (основных метаболитов данного процесса) на 418% и 46,6% соответственно. Вместе с этим имело место увеличение в 9 раз соотношения Л/П в группе контроля относительно группы интактных крыс, что свидетельствует об активации анаэробного пути гликолиза, возникающего вследствие недостатка кислорода при интенсивной физической нагрузке и несостоятельности организма своевременно утилизировать лактат [16].

Таблица 1

Влияние МТ-279 (2,5 мг/кг, в/бр) и бемитила (33 мг/кг, в/бр) на течение метаболических процессов в скелетных мышцах, печени и крови крыс в условиях ежедневной тренировки бегом в третбане (M ± m, n = 7)

Показатели	Интактные крысы	После физической нагрузки		
		Контроль	МТ-279	Бемитил
1	2	3	4	5
Гомогенат скелетных мышц				
АТФ (мкмоль/г тк)	3,88 ± 0,28	2,32 ± 0,18* (-40%) ⁱ	3,36 ± 0,22# (+45%) ^к	3,19 ± 0,21# (+37,5%) ^к
АДФ (мкмоль/г тк)	0,736 ± 0,062	0,971 ± 0,082* (+32%) ⁱ	0,789 ± 0,06# (-18,7) ^к	0,798 ± 0,06# (-17,8%) ^к
АМФ (мкмоль/г тк)	0,182 ± 0,016	0,328 ± 0,022* (+80,2%) ⁱ	0,198 ± 0,012# (-39,6%) ^к	0,196 ± 0,018# (-40,2%) ^к
Энергетический заряд	0,885	0,775	0,864	0,858
Гликоген (мг/г тк)	22,8 ± 1,8	16,6 ± 1,4* (-26,9%) ⁱ	20,2 ± 1,7# (+21,8%) ^к	19,7 ± 1,6 (+18,7%) ^к
Глюкоза (мкмоль/г тк)	4,46 ± 0,32	5,06 ± 0,34 (+12,9%) ⁱ	5,97 ± 0,42* (+18%) ^к	5,89 ± 0,46* (+16,4%) ^к
МДА (ммоль/г тк)	13,2 ± 1,12	56,4 ± 4,4* (+327,3%) ⁱ	22,3 ± 1,8** (-60,5%) ^к	25,4 ± 2,1** (-55%) ^к
ВГ (мкмоль/г тк)	1,54 ± 0,13	1,12 ± 0,11* (-27,3%) ⁱ	1,42 ± 0,12 (+26,8%) ^к	1,35 ± 0,12 (+20,5%) ^к
Сыворотка крови				
Лактат (ммоль/л)	1,83 ± 0,12	7,65 ± 0,58* (+418%) ⁱ	2,62 ± 0,17** (-65,7%) ^к	3,50 ± 0,23*# (-54,2%) ^к
Пируват (ммоль/л)	0,427 ± 0,03	0,626 ± 0,05* (+46,6%) ⁱ	0,457 ± 0,03# (-27%) ^к	0,484 ± 0,03# (-22,7%) ^к
Л/П	4,28	12,22	5,73	7,23
Глюкоза (ммоль/л)	4,68 ± 0,38	6,32 ± 0,69 (+35%) ⁱ	5,19 ± 0,32 (-17,9%) ^к	5,29 ± 0,41 (-16,3%) ^к
Липиды (г/л)	2,41 ± 0,18	4,14 ± 0,28* (+71,9%) ⁱ	3,12 ± 0,22# (-24,6%) ^к	3,08 ± 0,27# (-25,6%) ^к
Гомогенат печени				
РНК (мкг/г тк)	14,7 ± 0,9	16,8 ± 1,2 (+14,3%) ⁱ	21,9 ± 1,2*# (+30,3%) ^к	22,7 ± 1,5*# (+35,1%) ^к
ДНК (мкг/г тк)	67,6 ± 4,1	75,2 ± 5,1 (+11,2%) ⁱ	96,3 ± 6,2*# (+28,0%) ^к	90,6 ± 4,8*# (+20,5%) ^к
Гликоген (мг/г тк)	52,3 ± 3,4	59,2 ± 3,7 (+13,2%) ⁱ	72,9 ± 4,1*# (+23,1%) ^к	79,4 ± 5,8*# (+17,2%) ^к

Примечание: 1) * - p < 0,05 относительно интактной группы животных;

2) # - p < 0,05 относительно контрольной группы животных;

3) цифры в скобках обозначают динамику показателей относительно интактной (i) или контрольной (к) группы исследования.

Анализ углеводного резерва организма крыс, которые подвергались физической нагрузке, свидетельствует о вероятном, относительно интакта, снижении на 26,9%

гликогена в работающих скелетных мышцах, при относительном сохранении в них уровня глюкозы, что может быть свидетельством более интенсивного использования

мышцами собственного гликогена для сохранения физической активности. Резервы гликогена в печени, у крыс с физической нагрузкой после тренировки имели тенденцию к увеличению относительно показателя у интактных животных ($p > 0,05$). Это можно расценить, как формирование некоторых адаптационных метаболических изменений в процессе тренировок [18].

Наряду с отмеченными изменениями у крыс на фоне интенсивных дозированных тренировок имело место возрастание уровня липидемии: количество липидов в крови достоверно увеличивалось относительно интактных животных на 71,9%, что при условии сохранения углеводного резерва может расцениваться как ранняя активизация дополнительного источника энергии путем β -окисления свободных жирных кислот [2, 7].

Характеризуя динамику процессов ПОЛ и антиоксидантной системы в указанных условиях эксперимента, следует отметить, что интенсивная физическая деятельность, как и любое стрессовое состояние, сопровождалось активацией ПОЛ и снижением активности антиоксидантной защиты. На это указывало увеличение в скелетных мышцах концентрации конечного продукта ПОЛ-МДА на 327,3% относительно интакта. На этом фоне уровень восстановленного глутатиона в работающих мышцах снижался на 27,3% ($p < 0,05$) относительно контроля.

Оценивая протеинсинтезирующую функцию печени, как одного из механизмов формирования адаптационных изменений, установлено, что у контрольных крыс на фоне тренировки бегом имела место тенденция ($p > 0,05$) к повышению содержания ДНК и РНК в печени. Это коррелировало с определенным увеличением в органе уровня гликогена, ($p > 0,05$), что может быть свидетельством формирования адаптивных процессов в организме в ответ на интенсивную физическую нагрузку.

Анализ данных курсового 15-дневного введения крысам соединения МТ-279 (2,5 мг/кг, в/бр), как и бемитила (33 мг/кг), на фоне дозированной физической нагрузки свидетельствует о нормализующем влиянии указанных веществ на изменения метаболических процессов. В первую очередь, под действием МТ-279 так же, как и бемитила, наблюдалось существенное ослабление дисбаланса в составе аденилнуклеотидов в скелетных мышцах животных. На это указывало повышение содержания АТФ (соответственно на 45% и 37,5% $p < 0,05$), при некотором снижении концентрации АДФ и АМФ, что сопровождалось ростом величины энергетического заряда.

Вместе с этим на фоне действия МТ-279, как и бемитила, у тренированных крыс имело место снижение в крови концентрации молочной кислоты (соответственно на 65,75% и 54,2% относительно контроля) при одновременном уменьшении уровня пирувата. Это сопровождалось снижением величины показателя соотношения Л/П, что, согласно данным литературы [8] можно расценить как свойство обоих изучаемых веществ активировать аэробные процессы и своевременно утилизировать лактат.

Интенсификация метаболических процессов под влиянием исследуемых соединений способствовала достаточно значительному, по сравнению с интактом и контролем, сохранению углеводного фонда гликогена в печени и мышцах животных ($p < 0,05$). Содержание глюкозы в скелетных мышцах животных, получавших МТ-279 и бемитил, было несколько выше, чем в контроле ($p > 0,05$). При этом уровень глюкозы в сыворотке крови у крыс на фоне действия указанных соединений был несколько ниже, чем в контроле ($p > 0,05$) и приближался к уровню интактных животных. По данным литературы [7, 8], такие изменения в метаболических процессах могут быть признаком повышения эффективности тренировочного процесса, для которого характерны рост углеводных запасов в органах и усиление эффектов, присущих процессу адаптационных изменений.

Содержание общих липидов в сыворотке крови животных, на фоне МТ-279, как и бемитила, достоверно снизилось относительно контроля на 24,6% и 25,6% соответственно, что может являться свидетельством способности изучаемых веществ использовать еще один источник энергии для обеспечения мышечной деятельности – активный липолиз. Известно [8], что в процессе физических тренировок происходит некоторая перестройка в энергообеспечении мышц: на фоне роста окисления свободных жирных кислот уменьшается окисление углеводов. Поэтому обнаруженные нами изменения в энергетическом обеспечении под влиянием МТ-279, как и бемитила, согласно данным литературы [17] могут быть расценены, как присущее им свойство экономизировать углеводные резервы, что отражает общие принципы адаптации организма в условиях повышенных физических нагрузок.

Наряду с этим установлено, что МТ-279, подобно бемитилу, проявляло выраженное тормозящее влияние на интенсивность процессов ПОЛ, на что указывало достоверное снижение в скелетных мышцах уровня МДА на 60,5% и 55% соответственно. Уровень ВГ при этом вырос соответственно на 26,8% и 20,5% ($p > 0,05$). Указанные изменения показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, вызванные МТ-279 и бемитилом, на фоне физических нагрузок можно расценить, как их способность блокировать активированные процессы липопероксидации, как одного из лимитирующих факторов физической активности [8, 9].

Также в ходе исследования установлено, что курсовое введение в организм крыс МТ-279, как и бемитила, стимулирует синтез РНК и ДНК. Под влиянием указанных веществ уровень РНК в печени тренированных животных достоверно увеличился соответственно на 30,3% и 35,1%, а ДНК соответственно на 28,0% та 20,5% относительно контроля. При этом уровень обоих показателей протеинсинтеза на фоне исследуемых соединений достоверно превосходил показатели интактных животных (табл. 1).

Полученные данные позволяют предположить, что возможный механизм актопротекторного действия на-

триевой соли 3-(2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4] триазин[2,3-с] хиринолин-6-ил) пропановой кислоты (соединения МТ-279), аналогичный эталонному актопротектору и заключается в усилении синтеза белков-ферментов, которые обеспечивают положительные метаболические сдвиги при интенсивных физических нагрузках. Прежде всего, это касается ослабления дисбаланса адениловых нуклеотидов в скелетных мышцах, стабилизации в них процессов ПОЛ и усиления антиоксидантной защиты, экономного расходования энергетических ресурсов за счет увеличения уровня гликогена в печени и работающих скелетных мышцах, активизации липолиза и лучшей утилизации лактата.

Представление результаты исследований свидетельствуют, что положительная перестройка метаболических процессов в организме крыс на фоне действия МТ-279, как и бемитила, происходила за счет усиления аэробных процессов, активации липолиза, антиоксидантной защиты и протеинсинтеза. В конечном итоге это способствовало улучшению энергообеспечения скелетных мышц, что привело к повышению физической работоспособности крыс под влиянием указанных соединений на 15-ые сутки тренировок (табл. 2).

Таблица 2

Влияние МТ-279 и бемитила на продолжительность бега крыс в третбане до полной усталости на 15-е сутки эксперимента, М ± m, n = 7

Условия исследования	Длительность бега, мин.	Динамика относительно контроля, %
Бег без коррекции (контроль)	18,4 ± 2,4	-
МТ-279 + бег	36,4 ± 3,3*	+ 97,8
Бемитил + бег	30,2 ± 2,7*	+ 64,1

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно контрольной группы животных.

В ходе проведенного исследования установлено, что курсовое 15-ти дневное введение крысам МТ-279 (2,5 мг/кг, в/бр) так же, как и бемитила (33,0 мг/кг), на фоне ежедневных тренировок способствовало повышению физической выносливости животных. Об этом свидетельствовало достоверное возрастание продолжительности бега крыс в третбане до полной усталости в конце эксперимента соответственно на 97,8% и 64,1% относительно контроля. Вызванная МТ-279, как и бемитилом, нормализация нарушенных метаболических процессов, прежде всего, в скелетных мышцах и печени, способствовала повышению физической выносливости животных.

Сравнивая величины показателей прироста физической выносливости крыс в данном эксперименте (табл. 2), можно отметить, что соединение МТ-279 по эффективности практически сопоставимо с эталонным актопротектором, превосходя его в активности, поскольку вызывало аналогичный эффект в 13 раз меньшей дозе.

Выводы

1. Курсовое (15 дней) внутрибрюшинное введение крысам натриевой соли 3 (2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4] триазина [2,3-с] хиринолин-6-ил) пропановой кислоты (МТ-279) в дозе 2,5 мг/кг, как и бемитила (33,0 мг/кг), на фоне ежедневной тренировки животных бегом в третбане, способствует нормализации метаболических процессов в скелетных мышцах и печени, что способствует повышению физической выносливости крыс в заданных условиях эксперимента.

2. Соединение МТ-279 представляет интерес для углубленного изучения его фармакологических свойств и безопасности на предмет пригодности для создания на его основе нового актопротектора конкурентоспособного с бемитилом.

References

1. Koval IV. Sovremennyye podkhody k farmakologicheskoy korrektsii gipoksicheskikh sostoyaniy [Modern approaches to the pharmacological correction of hypoxic conditions]. *Sportivnaya medicina*. 2008;1:36-41.
2. Adam-Vizi V. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends pharmacol. sci.* 2006;27(12):639-645.
3. Andreyev AY. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen. *Biochemistry*. 2005;70(2):200-214.
4. Prokhorova MI. Metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyy i energeticheskiy obmen) [Methods for biochemical study researches (lipid and energy metabolism)]. L.: Izdatelstvo Leningradskogo Universiteta, 1982;272.
5. Atkinson DE. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism. In: *The metabolic roles of citrate*. London and New York, 1968;23-40.
6. Lapach SN, Chiubenko AV, Babichi PN. Statistika v nauke i biznese: prakticheskoe rukovodstvo [Statistics in science and business: a practical guide]. K.: Morion, 2002;640.
7. Mohan R. Biokhimiya myshechnoy deyatel'nosti i fizicheskoy trenirovki [Biochemistry of muscle activity and physical exercise]. K.: Olimpiyskaya literatura, 2001;296.
8. Voronina IN. Korrektsiya bioenergeticheskikh protsessov preparatom antioksidantnogo i antigipoksicheskogo deystviya - mildronatom v trenirovke grebtsov [Correction of bioenergetic processes drug antioxidant and antihypoxic action - in mildronate training of rowers]. *Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksicheskikh sostoyaniy: materialy 2-oy vsesoyuznoy konf. Chast 2*. Grodno, 1991;257-258.
9. Mishchenko OY, Yakovleva LV. Eksperimentalne vivchennyya vplivu novogo adaptivnogo zasobu «polentar» na vitrivalist shhuriv [Experimental study of the impact of the new adaptive means «Polentar» endurance rats]. *Medichna khimiya*. 2002;4(4):48-51.
10. Menshikov VV, Delektorskaya LN, Zolotnitskaya RP. Laboratornyye metody issledovaniya v klinike [Laboratory methods in clinic]. M.: Meditsina, 1987;253.
11. Prokhorova MI. Metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyy i energeticheskiy obmen). L.: Izdatelstvo Leningradskogo universiteta, 1982;272.
12. Stalnaya ID. Metod opredeleniya malonovogodialdegida s pomoshchiyu tiobarbiturovoy kisloty [Method for determination of malondyaldehyde using thiobarbituric acid]. *Sovremennyye metody v biokhimi*. M.: Meditsina, 1977;57-59.
13. Saenko AV, Stepanyuk GI, Kovalenko SI. Porivnyalna ocinka kursovogo vvedennyya natrievoy soli 3-(2-okso-3-fenil-2h-[1,2,4]triazino[2,3-c] xinazolin-6-yl) propanovoy kisloti ta bemitilu na povedinkovo-poshukovi reaktivii shhuriv v umovakh trivaloy gipokinezii [Comparative evaluation of a course administration of the sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin-6-yl) propanoic acid and bemitylu on behavioral and survey responses of rats under conditions of prolonged hypokinesia]. *Ukrainskiy medichniy almanakh*. 2014;17(2):138-142.
14. Saenko AV, Stratijchuk AS, Stepanyuk GI, et al. Vpliv natrievoy soli 3-(2-okso-3-fenil-2h-[1,2,4]triazino[2,3-c]xinazolin-6-yl) propanovoy

- kisloty na morfologichnu kartinu sercya shhuriv na tli gipokinezii [Effect of sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H- [1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin-6-yl) propanoic acid on the morphological picture of the rat heart on the background of hypokinesia]. *Morfologiya*. 2014;8(2):45-49.
15. Bemtil (bemitylum) – antigipoksant, aktoprotektor: farmakologicheskie efekty i klinicheskoe primenenie v meditsine [Bemtil (bemitylum) - antihypoxant, actoprotector: pharmacological effects and clinical application in medicine]. *Inform. bulletin. K.*, 2001;44.
16. Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN. Molekulyarno-kletochnyie mekhanizmy tsitotoksicheskogo deystviya gipoksii. Patogenez gipoksicheskogo nekrobioza [Molecular-cellular mechanisms of the cytotoxic effect of hypoxia. Pathogenesis of hypoxic necrobiosis]. *Sovremennyye naukoemkie tekhnologii*. 2006;7:32-37.
17. Smirnov AV. Bemtil: mekhanizm deystviya i svyazannyye s nim efekty [Bemtil: mechanism of action and related effects]. *Fiziologicheski aktivnyie veshchestva*. 1993;25:5-8.
18. Kaplan EL, Tsyirenzhanova OL, Shantanova LN. Optimizatsiya adaptivnykh protsessov organizma [Optimization of adaptive processes of the body]. – M.: Nauka, 1990;94.