

УДК 616-001.8-085.232-06:616.12-008.318]-092

DOI

О. І. Антонів, С. М. Ковальчук, Л. В. Паніна, О. Р. Піняжко  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

## ВПЛИВ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНУ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ПОКАЗНИКИ КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗА УМОВ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

*Досліджували параметри варіабельності серцевого ритму, а також гематологічні показники та індекси в щурів при гіпобаричній гіпоксії на фоні застосування похідної тiazолідину – речовини Les-589 (калійна сіль 3-(5-фенілпропенілденродамін-3-іл)-пропанової кислоти). Гіпобаричну гіпоксію моделювали у барокамері впродовж 1 год за умов, ідентичних висоті 6000 м над рівнем моря, через 45 хв після введення Les-589. Як еталонний препарат використовували тіотріазолін.*

*Через добу після впливу гіпоксії, з огляду на показники крові та гематологічні індекси, пристосувальна реакція розвивається за типом неповноцінної адаптації. Натомість ефект попереднього введення Les-589, аналогічно до ефекту тіотріазоліну як еталонного препарату, в цей термін постгіпоксичного періоду реалізується реакцією підвищеної активації, що свідчить про сприятливий перебіг адаптації.*

*На основі параметрів варіабельності серцевого ритму встановлено, що попереднє введення Les-589 у досліджувані терміни постгіпоксичного періоду призводить до швидшого й ефективнішого відновлення рівня різних ланок регуляторних систем порівняно з гіпоксією. Це узгоджується з визначенням на основі гематологічних показників та індексів типом розвитку адаптаційних процесів.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тіотріазолін, похідні тiazолідину, варіабельність серцевого ритму, гематологічні показники, гіпобарична гіпоксія.

ВСТУП. Ефективність розробки і використання нових антигіпоксичних засобів значною мірою залежить від вибору адекватних критеріїв оцінки якості постгіпоксичної адаптації. Найвагомішим для підтримки гомеостатичних констант киснезалежного метаболізму вважають регулювання функцій серцево-судинної системи, інтегральним показником для контролю відхилень функціонування якої є ритм серця [1, 5, 11]. Моніторинг за сучасними методами дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) дає змогу багатопланово охарактеризувати активність регуляторних систем, співвідношення тону симпатичної і парасимпатичної нервової системи, активність гуморально-метаболическої ланки. Тому дослідження ВСР має універсальне значення для визначення характеру пристосувальних реакцій та прогнозування дезадаптаційних станів при дії гіпоксії [7, 11].

До важливих критеріїв, що характеризують ступінь змін резистентності та адаптаційного резерву організму, належать гематологічні параметри, оскільки система крові є універсальним клінічним показником функціонального стану

© О. І. Антонів, С. М. Ковальчук, Л. В. Паніна, О. Р. Піняжко, 2015.

організму, імунного статусу і чутливим ефектором різного генезу гіпоксії [2, 3, 8]. За даними літератури, найбільш ефективними з-поміж широкого спектра антигіпоксикантів є препарати з поліфакторним впливом, наприклад вибраний нами як еталонний препарат “Тіотріазолін” [9]. Базуючись на фармакологічному потенціалі та перспективності похідних 4-тіазолідинів як нових лікарських засобів з антигіпоксичним ефектом, робота була зосереджена на потенційному антигіпоксиканті – речовині Les-589, що проявила найвищі антигіпоксичні властивості з-поміж низки новосинтезованих похідних тiazолідину, відібраних за системою PASS QSAR [10, 12–14].

Метою даного дослідження було оцінити ефективність антигіпоксичних властивостей речовини Les-589 за умов гіпобаричної гіпоксії на основі гематологічних показників та параметрів ВСР.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях масою 180–200 г з дотриманням Загальних етичних принципів експериментів на тваринах [6]. Похідні тiazолідину було синтезовано на

кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом проф. Р. Б. Лесика. Серед 17-ти новосинтезованих сполук як потенційний антигіпоксанти вибрали речовину під лабораторним шифром Les-589 (калійна сіль 3-(5-фенілпропеніл)денроданін-3-іл)пропанової кислоти), що проявила найвищу антигіпоксичну активність і максимально збільшила час виживання щурів за умов гіпоксії 11 тис. м.

Тварин було поділено на групи: 1-ша – контроль; 2-га – тварини, яких піддавали впливу гіпоксії; 3-тя – тварини, яким як еталонний препарат вводили тіотриазолін у дозі 2 мг/кг маси тіла (2,5 % розчин внутрішньом'язово), а далі їх піддавали впливу гіпоксії; 4-та – тварини, яким до дії гіпоксії внутрішньочеревно вводили розчинену в твіні речовину Les-589 у дозі 100 мг/кг. Речовини вводили за 45 хв до впливу гіпобаричної гіпоксії, ідентичної висоті 6000 м над рівнем моря, тривалістю 1 год. За цих умов  $pO_2$  становить 75 мм рт. ст., що відповідає 9,7 %  $O_2$  у перерахунку до нормального атмосферного тиску.

Параметри крові визначали через добу після гіпоксії на аналізаторі COULTER-T840. На основі гематологічних показників розраховували гематологічні індекси, що є високоінформативними для визначення характеру перебігу адаптаційних реакцій. Аналіз ВСР проводили згідно з методом [4]. Параметри ВСР вимірювали до введення речовин і впливу гіпоксії (вихідний рівень, який у наших дослідженнях слугував контролем), через 90 хв та 1 добу після гіпоксичної експозиції. Аналіз ВСР здійснювали з використанням статистичного, спектрального методів та варіаційної пульсометрії. Застосовували такі спектральні показники: TP (Total Power),  $mc^2$  – сумарна потужність спектра (0,015–3,00) Гц; такі спектральні складові: LF (Low Frequency),  $mc^2$  – коливання низької частоти (0,015–0,25) Гц; MF (Mid Frequency),  $mc^2$  – коливання середньої частоти (0,25–0,75) Гц; HF (High Frequency),  $mc^2$  – високочастотні коливання (0,75–3,0) Гц. При даному розподілі частотних діапазонів, що є особливістю досліджуваного нами спектра ВСР щурів, HF характеризує рівень

активності парасимпатичної ланки регуляції; MF – симпатичний модулюючий вплив на кардіоваскулярну систему; LF – рівень активності вазомоторного центру [4, 7].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У результаті проведених досліджень виявлено, що вміст еритроцитів за умов попереднього до гіпоксичної експозиції введення тіотриазоліну та Les-589 збільшувався відносно контролю, відповідно, на 6,0 і 9,1 % (табл.). Порівняно з дослідною групою тварин, яких піддавали лише дії гіпобаричної гіпоксії, ефект попереднього введення речовин проявлявся вірогідним зростанням вмісту еритроцитів на 13,4 та 12,1 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Відмічено аналогічні зміни гематокриту. Таким чином, попереднє введення обох речовин, з огляду на підвищення рівня еритроцитів і гемоглобіну, зумовлювало збільшення кисневої ємності крові.

Щодо змін лейкограми, то при дії гіпоксії відзначено вірогідне зниження кількості лейкоцитів – на 32 % проти контролю ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). За умов гіпоксії на фоні попереднього введення як тіотриазоліну, так і Les-589 зафіксовано лейкоцитоз майже однакового ступеня. У дослідній групі з моделюванням гіпоксії, при зазначеній вище лейкопенії, відмічено збільшення відносної кількості лімфоцитів (на 14 %), зниження сегментоядерних нейтрофілів (на 27 %), еозинофілів (на 67 %) та моноцитів (на 30 %) щодо контролю (рис. 2).

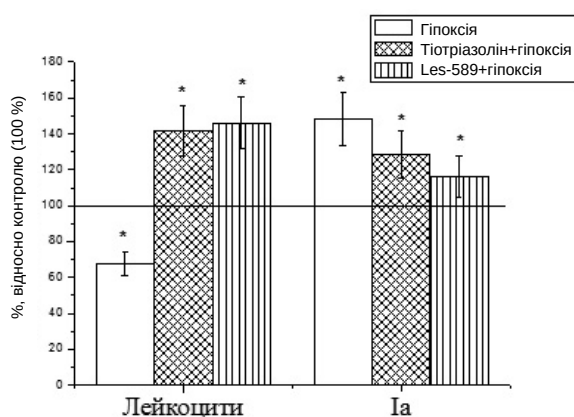


Рис. 1. Зміни вмісту лейкоцитів та індексу адаптації при дії гіпоксії на фоні введення тіотриазоліну і Les-589 (\* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) щодо вихідного рівня).

Таблиця – Зміни еритроцитів та їх параметрів при дії гіпоксії на фоні введення тіотриазоліну і Les-589 ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показник	Контроль	Гіпоксія	Тіотриазолін+гіпоксія	Les-589+гіпоксія
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	6,82 $\pm$ 0,59	6,44 $\pm$ 0,53	7,32 $\pm$ 0,54	7,22 $\pm$ 0,39**
Гемоглобін, г/л	129,8 $\pm$ 10,4	131,4 $\pm$ 11,2	134,3 $\pm$ 11,4	132,0 $\pm$ 10,9**
Гематокрит, %	38,9 $\pm$ 2,9	37,1 $\pm$ 2,7	41,3 $\pm$ 3,2	39,9 $\pm$ 1,4**

Примітка. \* – достовірність змін ( $p < 0,05$ ) щодо контролю; \*\* – достовірність змін ( $p < 0,05$ ) щодо гіпоксії.

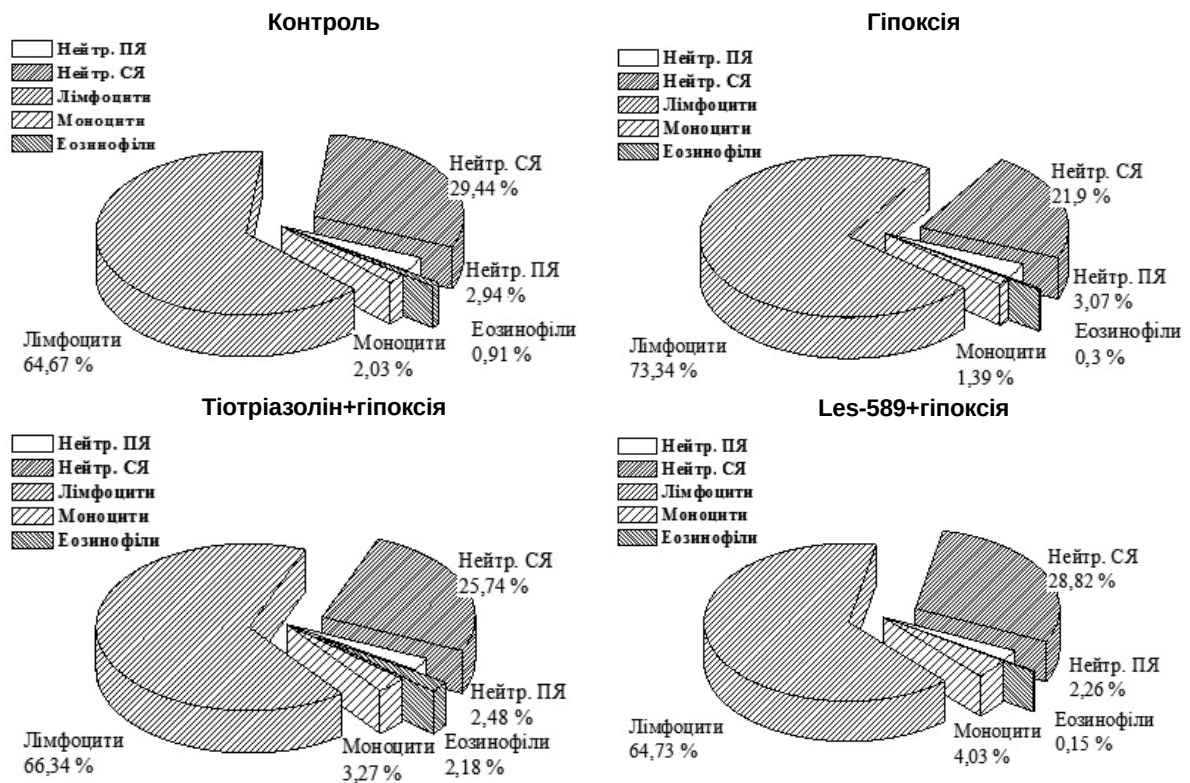


Рис. 2. Зміни лейкограми при дії гіпоксії на фоні введення тіотріазоліну та Les-589.

У групі тварин, яких піддавали гіпоксичній експозиції на фоні тіотріазоліну, виявлено істотне збільшення вмісту еозинофілів щодо контролю, тенденцію до зростання рівня лімфоцитів, значення яких, однак, перебувало в межах верхньої гранично допустимої межі. Це, згідно з даними літератури, опосередковано свідчить про активацію продукування мінералокортикоїдів [3, 8]. За цих умов спостерігали збільшення моноцитів до 3,3 % проти 2,0 % у контролі (що було в межах норми) та зниження вмісту сегментоядерних нейтрофілів.

Ефект попереднього до гіпоксичної експозиції введення Les-589 щодо серії з моделюванням гіпоксії без застосування коригувального чинника проявлявся збільшенням вмісту сегментоядерних нейтрофілів, моноцитів, тенденцією до зниження концентрації лімфоцитів, еозинофілів.

На основі гематологічних показників розраховували індекс адаптації (Ia) – відношення відносної кількості лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів, що є необхідною складовою для з'ясування механізмів постгіпоксичної адаптації [2, 3, 8]. За досліджуваних нами умов гіпобаричної гіпоксії встановлено вірогідне зростання Ia на 49 % (зі значень  $2,21 \pm 0,09$  у контролі до  $3,37 \pm 0,12$ ) (рис. 1). У групах тварин, яким до дії гіпоксії вводили тіотріазолін або Les-589, також відмічено збільшення Ia проти контролю на 29 та 16 % відповідно, проте менш виражене стосовно впливу гіпоксії.

За даними літератури, на основі реакцій гемопоезу, а головним чином лейкопоезу, в комплексі зі станом імункомпетентних органів, надниркових залоз, розрізняють такі типи адаптивних реакцій, як орієнтування, активація (спокійна і підвищена), переактивація, неповноцінна адаптація, стрес [3, 8].

Важливо зазначити, що, з огляду на досліджувані гематологічні показники та індекси, пристосувальна реакція у відповідь на дію гіпоксичної експозиції розвивається за типом неповноцінної адаптації. Про це свідчать лейкопенія, зниження відносної кількості моноцитів, еозинофілів, істотне зростання індексу адаптації. Виявлений при дії гіпоксії на фоні введення тіотріазоліну комплекс змін показників лейкограми, а саме: тенденція до збільшення лімфоцитів, моноцитоз, зростання Ia, вказує на розвиток типу підвищеної активації, що належить до прогностично сприятливих адаптаційних реакцій.

Виявлені еозінопенія, зростання вмісту лімфоцитів за умов попереднього до дії гіпоксії введення Les-589 опосередковано свідчать про підвищення секреції мінералокортикоїдів та глюкокортикоїдів. Разом зі зростанням Ia це вказує на сприятливий перебіг адаптаційних реакцій при оптимальному гормональному статусі, що, аналогічно до ефекту тіотріазоліну як еталонного препарату, реалізується реакцією підвищеної активації.

Таким чином, отримані результати свідчать про позитивний ефект досліджуваної речовини Les-589, профілактичне введення якої модифікує несприятливий тип адаптаційних процесів у прогностично сприятливу антистресову реакцію. Для підтвердження цього наступним етапом нашого дослідження було з'ясування активності регуляторних систем на основі ВСР за досліджуваних умов.

Через 90 хв після гіпоксичної експозиції встановлено істотне зниження сумарної потужності спектра (на 44,7 % щодо вихідного рівня) за рахунок коливань в усіх частотних діапазонах (HF, MF, LF) (рис. 3). Це вказує на зменшення активності всіх ланок регуляторних систем. Пригнічення впливу парасимпатичної нервової системи підтверджується також вірогідним зниженням рівня часових показників ВСР. Це супроводжується збільшенням SI й симптовагусного індексу MF/HF. Такі зміни, особливо зменшення TP, HF, SDNN, RMSSD на фоні зростання SI, MF/HF, тенденції до збільшення частоти серцевих скорочень, можуть свідчити про напруження адаптаційних механізмів у цей період постгіпоксичної дії при зниженні рівня трофотропних процесів. За умов попереднього застосування Les-589 через 90 хв після гіпоксичного впливу також відмічено зниження TP щодо вихідного рівня (на 29 %), проте менш виражене, ніж при дії лише гіпоксії (рис. 3). При цьому у внутрішній структурі спектра відбувається перерозподіл у бік збільшення частки HF (на 42 %) за рахунок зменшення часток MF і LF. Це свідчить про переважний вплив блукаючого нерва при профілактичній дії Les-589. Вищий тонус парасимпатичної нервової системи щодо гіпоксії підтверджується зміною статистичних показників. Отже, зростання TP, що асоціюється зі стресостійкістю [5], а також інших параметрів, які формують ВСР (HF, SDNN,

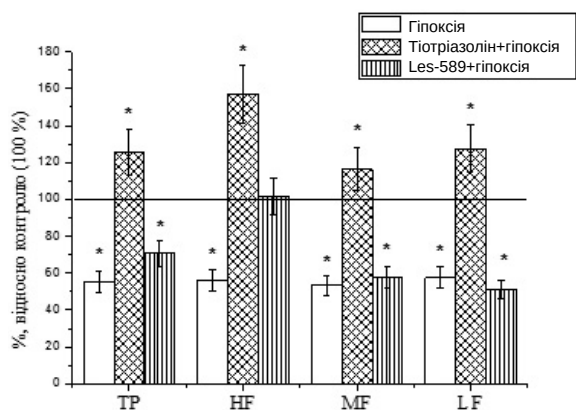


Рис. 3. Зміни спектральних показників ВСР через 90 хв після гіпоксичного впливу при попередньому застосуванні тіотріазоліну та Les-589 (\* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) щодо вихідного рівня).

RMSSD) на 90-ту хв постгіпоксичного періоду після введення Les-589, відносно впливу лише гіпоксії, вказує на те, що попереднє застосування Les-589 підвищує резистентність до гіпоксії та потужність відновних процесів. У цей термін постгіпоксичного періоду на фоні введення тіотріазоліну відмічено вірогідне зростання всіх спектральних показників, найбільшою мірою – потужності спектра в діапазоні високочастотних коливань (на 57 %). Це свідчить про сприятливий перебіг адаптаційних перебудов, що полягає в активації енергомобілізуючих та відновних процесів.

Через добу після гіпобаричної гіпоксії встановлено часткове відновлення рівня спектральних показників ВСР, що не досягає вихідних значень (рис. 4), на фоні збільшення частоти серцевих скорочень. TP зростає на 26 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з попереднім терміном, проте залишається вірогідно нижчим від вихідного рівня. Натомість у групі з попереднім введенням Les-589 через добу після гіпоксичної експозиції відзначено вірогідне перевищення вихідного рівня спектральних, статистичних параметрів ВСР на фоні значного зниження частоти серцевих скорочень. TP перевищує вихідний рівень на 26 % ( $p < 0,05$ ) і майже в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) цей показник при дії самої лише гіпоксії за рахунок зростання потужності в усіх частотних хвильових діапазонах та наближається до величини даного показника в групі з попереднім введенням тіотріазоліну. Внутрішня структура спектра повертається до вихідних показників. Зафіксовані за цих умов зміни ВСР забезпечують ефективну реакцію організму на дію гіпоксії. Активація симпатичної нервової системи, гуморально-метаболических механізмів регуляції, на що вказує значне зростання потужності спек-

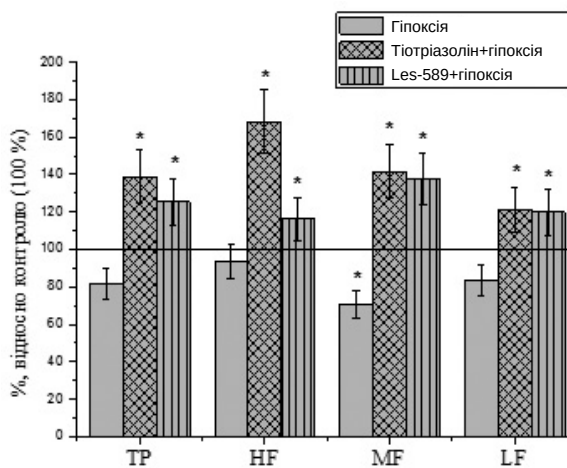


Рис. 4. Зміни спектральних показників ВСР через добу після гіпоксичного впливу при попередньому застосуванні тіотріазоліну та Les-589 (\* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) щодо вихідного рівня).

тра в діапазонах MF і LF (більше ніж у 2 рази) стосовно попереднього терміну постгіпоксичного періоду, доповнює формування адекватної відповіді організму на гіпоксичний вплив. У групі з попереднім введенням тіотриазоліну через добу після гіпоксичної експозиції активність усіх ланок регуляторних систем підтримується на такому ж високому рівні, як і в попередній термін постгіпоксичного періоду. Це істотно перевищує відповідні спектральні показники ВСР у тварин, яких піддавали впливу самої лише гіпоксії. Відповідно, профілактичне застосування тіотриазоліну забезпечує високу інтенсивність та ефективність енергопродуруючих реакцій, необхідних для підтримання розвитку адекватних адаптаційно-приспосувальних процесів у відповідь на дію гіпоксії.

**ВИСНОВКИ.** Досліджувана речовина тiazолідинового ряду Les-589 має модифікуючий вплив на постгіпоксичні зміни. Через добу після гіпоксичної експозиції на фоні введення Les-589, як і при попередньому застосуванні еталонного препарату “Тіотриазолін”, це проявляється помірною активацією парасимпатичної, симпатичної, гуморально-метаболічної ланок регуляторних впливів, що вказує на підтримання балансу ерго- і трофотропних процесів. Зміни гематологічних параметрів та індексів також свідчать про позитивний ефект Les-589 при дії гіпоксії. Попереднє введення досліджуваної речовини, як і тіотриазоліну, модифікує несприятливий перебіг адаптаційних процесів у прогностично сприятливу антистресову реакцію. Оцінка гематологічних показників може бути адекватним тестом для динамічного контролю за станом постгіпоксичної адаптації.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р. М. Бавеский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
2. Бобров В. О. Значення гематологічних індексів у стратифікації груп ризику розвитку серцево-судинних подій / В. О. Бобров, О. В. Авдоніна, О. В. Боброва // Укр. мед. часопис. – 2007. – 1, № 57. – С. 93–96.
3. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. – М., 1998. – 655 с.
4. Метод оцінки функціонального стану експериментальних тварин на основі аналізу варіабельності серцевого ритму / М. Р. Гжегоцький, Л. В. Паніна, С. М. Ковальчук [та ін.] // Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. (Луганськ, 26–27 берез. 2009 р.) // Укр. мед. альм. – 2009. – 12, № 2 (додаток). – С. 187–190.
5. Дослідження механізмів взаємозв'язків аеробного метаболізму і варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з різних функціональних груп: коригуючий ефект олії амаранту. Ч. 1. / О. П. Єлісєєва, Х. О. Семен, Д. В. Камінський [та ін.] // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2011. – № 2. – С. 48–67.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142–143.
7. Паніна Л. В. Аналіз варіабельності серцевого ритму за умов експериментальної гіпоксичної

гіпоксії / Л. В. Паніна // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2010. – № 2. – С. 61–68.

8. Панчишин М. В. Стан периферичної крові та органів імунної системи при різних адаптаційних реакціях в експерименті / М. В. Панчишин, О. М. Радченко // Фізіол. журн. – 2002. – 48, № 6. – С. 60–65.

9. Тиотриазолин / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.]. – Львов : НАУТИЛУС, 2005. – 146 с.

10. Ткаченко Є. В. Порівняльна оцінка проти-гіпоксичної дії похідних тiazолідину / Є. В. Ткаченко, Р. Б. Лесик, В. Д. Лук'янчук // Фармац. журн. – 2004. – № 5. – С. 88–93.

11. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals – A review / E. von Borell, J. Langbein, G. Despres [et al.] // *Physiol.&Behavior.* – 2007. – 92. – P. 293–316.

12. Lesyk R. B. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and perspectives for Modern Organic and Medical Chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // *Current Organic Chemistry.* – 2004. – 8. – P. 1547–1577.

13. Lesyk R. Chemistry and pharmacology of 4-thiazolidone derivatives / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, V. Lukyanchuk // *Annals of the Polish Chemical Society.* – 2003. – 2, № 2. – P. 293–298.

14. QSAR Studies on Thiazolidines: Biologically Privileged Scaffold / Y. S. Prabhakar, V. R. Solomon, M. K. Gupta [et al.] // *Topics in Heterocyclic Chemistry.* – 2006. – 4. – P. 161–249.

## ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИНА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

### Резюме

Исследовали параметры вариабельности сердечного ритма, а также гематологические показатели и индексы у крыс при гипобарической гипоксии на фоне применения производной тиазолидина – вещества Les-589 (калийная соль 3-(5-фенилпропенилиденроданин-3-ил)-пропионовой кислоты). Гипобарическую гипоксию моделировали в барокамере в течение 1 ч в условиях, идентичных высоте 6000 м над уровнем моря, через 45 мин после введения Les-589. Как эталонный препарат использовали тиотриазолин.

Через сутки после влияния гипоксии, судя по показателям крови и гематологическим индексам, приспособительная реакция развивается по типу неполноценной адаптации. В отличие от этого, эффект предварительного введения Les-589, аналогично эффекту тиотриазолина как эталонного препарата, в этот срок постгипоксического периода реализуется реакцией повышенной активации, что свидетельствует о благоприятном развитии адаптации.

На основании параметров вариабельности сердечного ритма установлено, что предварительное введение Les-589 в исследуемые сроки постгипоксического периода приводит к более быстрому и эффективному восстановлению уровня различных звеньев регуляторных систем по сравнению с гипоксией. Это соответствует определенному на основании гематологических показателей и индексов типу развития адаптационных процессов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тиотриазолин, производные тиазолидина, вариабельность сердечного ритма, гематологические показатели, гипобарическая гипоксия.

O. I. Antoniv, S. M. Kovalchuk, L. V. Panina, O. R. Pinyazhko  
DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## EFFECT OF THIAZOLIDINE DERIVATIVES ON HEART RATE VARIABILITY (HRV) AND BLOOD PARAMETERS OF EXPERIMENTAL ANIMALS UNDER HYPOBARIC HYPOXIA

### Summary

Heart rate variability (HRV) parameters and hematological indices in rats under hypobaric hypoxia during treatment by a thiazolidine derivative substance Les-589 (potassium salt of 3-(5-phenylpropeniliden rhodamine-3-yl)-propanoic acid) were studied. Hypobaric hypoxia was developed in altitude chamber for 1 hour under conditions identical height of 6000 m above sea level, 45 minutes after injection of Les-589. Thiotriazolol was applied as a reference drug.

After one day after exposure to hypoxia, according to blood parameters and hematological indices, adaptive response develops by the type of insufficient adaptation. The effect of the prior administration of Les-589, similar to the effect of a reference drug Thiotriazolol, in the time of post-hypoxic period developed reactions of an increased activation, which indicates a favorable course of adaptation.

Considering the parameters of HRV was found that prior administration of Les-589 within studied terms of post-hypoxic period leads to earlier and more effective recovery of various links of regulatory systems, compared with hypoxia. This is consistent with an estimated type of adaptation processes, based on hematological parameters and indices.

**KEY WORDS:** thiotriazolol, thiazolidine derivatives, heart rate variability, hematological parameters, hypobaric hypoxia.

Отримано 12.10.15

Адреса для листування: О. І. Антонів, вул. Творча, 12, кв. 94, Львів, 79037, Україна, e-mail: antoniv.nadja@yandex.ua.