

DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2018.3.65

УДК: 612.746; 612.741.16

## Некоторые аспекты безопасности и фармакологической эффективности (влияние на мышечную дисфункцию) новых производных хромон-3-альдегида

*А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян*

*Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал  
ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет,  
Министерство здравоохранения РФ, г. Пятигорск, Россия*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** в эксперименте оценить безопасность применения новых производных хромон-3-альдегида и возможность их применения для коррекции мышечного утомления. **Материалы и методы:** работа выполнена на 120 мышцах-самцах линии Balb/c. Объектами для исследования послужили галоген-замещенные производные хромон-3-альдегида под шифрами Х3АF и Х3АСI. Для оценки безопасности применения исследуемых соединений определяли их острую токсичность с расчетом LD50 по методу Финни. Далее изучали влияние исследуемых объектов при профилактическом введении на развитие мышечного утомления в условиях электромиостимуляционного теста. **Результаты:** проведенное исследование показало, что новые галоген-замещенные производные хромон-3-альдегида под шифрами Х3АF и Х3АСI обладают оптимальным профилем безопасности применения и способны смягчать проявления мышечной дисфункции. При этом соединение Х3АF превосходило по величине фармакологического эффекта вещество Х3АСI и референтный препарат «Милдронат». **Выводы:** низкая токсичность и высокая фармакологическая эффективность новых галоген-замещенных производных хромон-3-альдегида делает данные соединения перспективными объектами для дальнейшего изучения с целью создания средства для коррекции мышечной дисфункции.

**Ключевые слова:** мышечное утомление, фармакология, токсичность лекарственных средств

**Для цитирования:** Воронков А.В., Поздняков Д.И., Руковицина В.М., Оганесян Э.Т. Некоторые аспекты безопасности и фармакологической эффективности (влияние на мышечную дисфункцию) новых производных хромон-3-альдегида // Спортивная медицина: наука и практика. 2018. Т.8, №3. С. 65-71. DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2018.3.65.

## Safety and pharmacological efficiency (influence on muscular dysfunction) of new derivatives of chromon-3-aldehyde

*Andrey V. Voronkov, Dmitry I. Pozdnyakov, Viktoriya M. Rukovitsyna, Eduard T. Oganessian*

*Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia*

### ABSTRACT

**Objective:** to estimate the safety of application of new derivatives of chromon-3-aldehyde and the possibility of its application for correction of muscular dysfunction. **Materials and methods:** the experiment was performed on 120 mice-males of the Balb/c line. Research objects – halogenated derivatives of chromon-3-aldehyde under codes of X3AF and X3ACI. The safety assessment of its application included the determination of its single dose toxicity with calculation of LD50 using the Finni method. Further, the influence of derivatives on the development of muscular dysfunction using the myostimulation test after its preventive introduction was studied. **Results:** the conducted research showed that new halogenated derivatives of chromon-3-aldehyde under codes of X3AF and X3ACI possessed an optimum profile of safety and were able to alleviate the manifestations of muscle dysfunction. At the same time the substance X3AF surpassed the substance X3ACI and comparison drug «Mildronat» in the size of pharmacological action. **Conclusions:** the low toxicity and high pharmacological efficiency of new halogenated derivatives of chromon-3-aldehyde makes these compounds the perspective ob

**Key words:** muscle fatigue, pharmacology, drugs toxicity

**For citation:** Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Rukovitsyna VM, Oganessian ET. Safety and pharmacological efficiency (influence on muscular dysfunction) of new derivatives of chromon-3-aldehyde. Sportivnaya medicina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice). 2018;8(3): 65-71. Russian. DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2018.3.65.

### 1.1 Введение

Мышечную дисфункцию (МД) определяют как синдром, при котором скелетные мышцы не в состоянии выполнять свои физиологические функции, что проявляется потерей мышечной силы и выносливости [1]. Наиболее часто МД ассоциируют с мышечным утомлением – потенциально обратимым состоянием, при развитии которого наблюдается временное ухудшение сократительной способности поперечно-полосатой мускулатуры [2]. На сегодняшний день мышечное утомление является достаточно распространенным патологическим синдромом – ежегодно от 20% до 50% случаев обращения в медицинский стационар с жалобами на хроническое недомогание обусловлены мышечной усталостью [3]. Ухудшение функционального состояния поперечно-полосатой мускулатуры негативно сказывается на физической работоспособности и физической мобильности, значительно снижается качество жизни [4]. Пациенты, страдающие средне-тяжелыми и тяжелыми формами хронической мышечной усталости вынуждены прибегать к посторонней помощи даже при решении простейших повседневных задач [1]. Развитие мышечной усталости негативно сказывается и на профессиональной деятельности человека, что особенно важно, например, для высококвалифицированных спортсменов. В спорте высших достижений развитие мышечной усталости признается одним из ведущих факторов, которые лимитируют достижение максимального спортивного результата. Особенно подвержены мышечному утомлению спортсмены циклических видов спорта – стайерский бег, плавание на длинные дистанции, спортивная ходьба и т.д. [5]. При этом недостаточная функциональная активность скелетной мускулатуры приводит к напряжению регуляторных систем, таких как: адреналовая, кортизоловая, что неизбежно приведет к их срыву и выходу спортсмена из соревновательного процесса [6]. Таким образом, коррекция мышечной усталости представляет несомненный научно-практический интерес.

Производные хромона – естественно встречающийся класс веществ, обладают обширным спектром фармакологической активности, включающей в себя противовоспалительные, антиоксидантные, антицитокиновые свойства, противоопухолевое действие, влияние на геном, посредством модуляции функции гистон-деацетилазы и АДФ-рибозилтрансферазы [7,8]. В тоже время структуры, содержащие привилегированное ядро хромона обладают невысокой токсичностью и имеют оптимальный профиль безопасности применения [9], что делает данные соединения, перспективными объектами для изучения, с целью расширения спектра их фармакологической активности.

**Цель исследования:** в эксперименте оценить безопасность и влияние на мышечную дисфункцию новых галоген-замещенных хромон-3-альдегида.

### 1.2 Материалы и методы

Исследование выполнено на 120 половозрелых мышцах-самцах линии Balb/c массой 23-26 грамм. Содержание животных и все проводимые манипуляции соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Strasbourg, 22 June, 1998.). Объектами для исследования послужили галоген-замещенные производные хромон-3-альдегида, под лабораторными шифрами Х3АF и Х3АСI, полученные на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института.

Исследование выполнено в 2 этапа. На первом оценивали безопасность применения новых производных хромон-3-альдегида в остром эксперименте, посредством определения LD50 данных соединений. Среднелетальную дозу рассчитывали по методу Финни. На данном этапе было сформировано 6 экспериментальных групп по 10 особей в каждой.

После определения острой токсичности производили оценку влияния соединений Х3АF и Х3АСI на функциональное состояние поперечнополосатой мускулатуры в условиях мышечного утомления (второй этап). Оставшиеся 60 мышей были разделены на 6 равных групп (n=10). При выполнении данного этапа исследования экспериментальные группы мышей формировались путем рандомизации по возрасту, весу и мышечной силе, оцениваемой в тесте «сила-хватки» (точка T1). Первая группа мышей – положительный контроль (ПК), которым не воспроизводили мышечную дисфункцию. Вторая группа животных – негативный контроль (НК), с воспроизведенной мышечной дисфункцией без фармакологической поддержки. Третья и четвертая группы мышей получали референтные препараты – «Милдронат» (Grindex, Латвия, входит в запрещенный список WADA) в дозе 100 мг/кг [10] и «Метапрот» (ANVILab., Россия, находится в мониторинге WADA) в дозе 14,3 мг/кг [11]. Препараты сравнения «Милдронат» пятой и шестой группам животных вводили исследуемые соединения Х3АF и Х3АСI в дозах равной 1/100 от LD50 для каждого соединения. Референтные препараты и изучаемые соединения вводили профилактически на протяжении 7 дней интрагастрально до моделирования мышечного утомления. Мышечную дисфункцию воспроизводили электростимуляционным методом по модифицированному протоколу Berck, для чего животным в условиях хлоралгидратной анестезии (350 мг/кг) в *m. bicepsbrachii* вживляли электроды и далее через 24 часа производили электромиостимуляцию в режиме: 3-х кратное максимальное сокращение (100 Гц, 3 сек. каждое сокращение) → 3 мин. утомительного сокращения (субмаксимальная стимуляция, 40 Гц) → 3-х кратное максимальное сокращение (100 Гц, 3 сек. каждое сокращение) [12]. Непосредственно после электростимуляции производили оценку мышечной силы в тесте «сила хватки» (точка T2). Затем, с целью изучения процесса восста-

новления функциональной активности скелетной мускулатуры, спустя 30 мин. повторно воспроизводили тест «сила хватки» (точка Т3). В последствии для оценки степени выраженности мышечной дисфункции проводили серию биохимических тестов, в которых изучали активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК) концентрацию креатинина, и миоглобина в сыворотке крови. В гомогенате мышечной ткани оценивали изменение концентрации молочной и пировиноградной кислот, с расчетом лактат/пируватного коэффициента, а также определяли уровень белка. Гомогенат мышц (*m. bicepsbrachii*) готовили на 1М фосфатном буфере (рН 7,8) в соотношении 1:10. Активность ЛДГ и КФК определяли с использованием стандартных наборов реактивов «Ольвексдиагностикум». Уровень креатинина определяли методом Яффе («Ольвексдиагностикум»), концентрацию лактата и пирувата оценивали энзиматическим методом (наборы реактивов «Арбис+»). Содержание белка в гомогенате мышц определяли биуретовым методом («Ольвексдиагностикум»). Уровень миоглобина оценивали иммуноферментным методом (реактивы «CloudClone»). Пробоподготовка и ход анализа соответствовал инструкции, прилагаемой к каждому набору.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного комплекса «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США) для операционной системы Windows. Данные выражали в виде  $M \pm SE$ , проверяли на нормальность распределения с применением критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения

групп средних, подчиненных закону нормального распределения использовали «ANOVA»-анализ с «posthoc» тестом Ньюмена-Кейсла, в обратном случае применяли критерий Крускалла-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### 1.3 Результаты

В ходе первой серии экспериментов, посвященных изучению острой токсичности исследуемых галоген-замещенных производных хромон-3-альдегида, установлено, что LD50 для соединения Х3АF составляла 2885,04 мг/кг, а для вещества Х3АСI 3028, 46 мг/кг. Таким образом, для проведения второго этапа экспериментальной работы по изучению влияния галоген-замещенных производных хромон-3-альдегида, на развитие мышечной дисфункции у мышей вводимые дозы веществ Х3АF и Х3АСI составили 28,9 мг/кг и 30,3 мг/кг соответственно.

На втором этапе исследования установлено, что фоновая мышечная сила во всех экспериментальных группах животных была сопоставима между собой (рис. 1). У ПК группы мышечный тонус значительно не изменялся на всех точках регистрации (точка Т1-Т3).

У НК группы животных после электростимуляции мышечная сила снизилась на 163,6% ( $p < 0,05$ ) относительно фонового значения и по истечении 30 мин статистически значимых изменений не претерпела, что свидетельствует о быстром развитии мышечного утомления и низкой скорости восстановления активности скелетной мускулатуры у НК группы мышей. У животных на фоне введения «Милдроната» развитие мышеч-

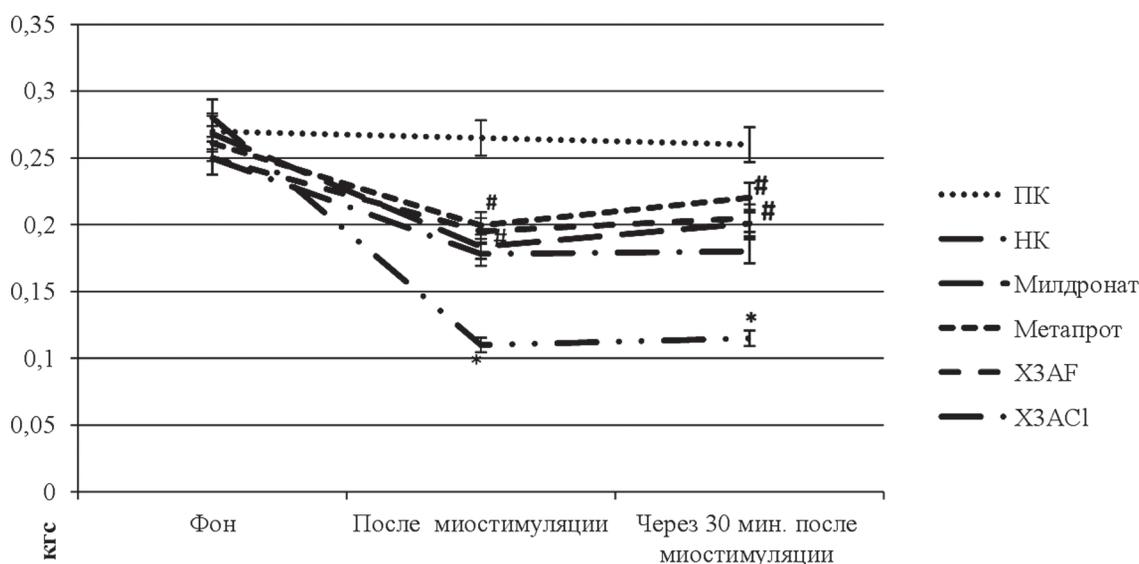


Рис. 1. Влияние новых галоген-замещенных хромон-3-альдегида на силу хватки мышей в условиях мышечной дисфункции

Pic.1. Influence of new chromon-3-aldehyde derivatives on grip force of mice in conditions of muscular dysfunction

ПК – группа животных положительного контроля/positive control (PC) group of animals

НК – группа животных негативного контроля/negative control (NC) group of animals

\* – статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейсла) относительно ПК группы животных/statistically significant relative (Newman-Keulstest) to the PC group of animals

# – статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейсла) относительно НК группы животных/statistically significant relative (Newman-Keulstest) to the NC group of animals

ного утомления носило не столь выраженный характер, по отношению к НК группы мышей, о чем свидетельствует снижение мышечной силы по сравнению с фоновым значением данной группы животных всего на 50% и более существенным ее восстановлением (на 11,1% ( $p<0,05$ ) по сравнению с показателями силы хватки после миостимуляции).

Курсовое введение мышам препарата сравнения «Метапрот» способствовало менее выраженным по сравнению с НК группой животных негативным последствиям электромиостимуляции. Так у мышей, получавших «Метапрот» сила хватки после миостимуляции снизилась лишь на 40% относительно фонового значения данной группы животных, а восстановление мышечного тонуса протекало интенсивнее (на 85,6% ( $p<0,05$ )) нежели у НК группы мышей.

Введение соединения ХЗАСI способствовало повышению силы хватки у животных после электромиостимуляции на 54,5% ( $p<0,05$ ), однако по истечении периода восстановления мышечный тонус у данной группы мышей статистически значимо не изменился. На фоне введения соединения ХЗАФ у животных мышечная дисфункция, как результат утомительного сокращения, была менее выражена, чем у НК группы мышей. Так сила хватки после миостимуляции животных, получавших ХЗАФ, превосходила аналогичный показатель НК группы мышей на 72,8%, а восстановление мышечной силы протекало быстрее (рис. 1).

При проведении серии биохимических тестов установлено, что у группы мышей НК после электромио-

стимуляции в сыворотке крови отмечено увеличение активности ЛДГ и КФК (табл. 1), по сравнению с ПК группой животных на 94,6% ( $p<0,05$ ) и 79,2% ( $p<0,05$ ) соответственно. Содержание миоглобина в сыворотке крови НК группы животных превосходило аналогичное значение ПК группы мышей в 3,9 ( $p<0,05$ ) раза, концентрация креатинина напротив была ниже на 119,2% ( $p<0,05$ ). В гомогенате мышечной ткани у НК группы отмечено увеличение концентрации лактата и пирувата в 3,8 ( $p<0,05$ ) раза и на 73,9% ( $p<0,05$ ), соответственно. В результате возникших изменений лактат/пируватное соотношение у НК группы мышей превысило аналогичный показатель ПК группы животных в 2,1 ( $p<0,05$ ) раза. Концентрация белка в гомогенате мышц НК группы мышей была на 67% ( $p<0,05$ ) меньше относительно ПК группы животных (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о развитии у НК группы мышей глубоких негативных структурных изменений мышечной ткани в результате электромиостимуляции.

На фоне применения «Милдроната» и соединения ХЗАСI наблюдалось снижение концентрации лактата в гомогенате мышечной ткани животных на 37,7% ( $p<0,05$ ) и 23,7% ( $p<0,05$ ) по сравнению с НК группой мышей. Остальные изучаемые показатели статистически значимых изменений относительно НК группы животных не претерпели (табл. 1 и 2).

У мышей, получавших «Метапрот» концентрация миоглобина в сыворотке крови была ниже относительно НК группы животных на 114,9% ( $p<0,05$ ), а содержание креатинина – выше на 101,1% ( $p<0,05$ ). Активность

Таблица 1

Изменение биохимических параметров сыворотки крови, характеризующих мышечную функцию, в условиях коррекции утомления поперечнополосатой мускулатуры изучаемыми соединениями ХЗАФ и ХЗАСI, и референтными препаратами

Table 1

Change of biochemical parameters of blood serum (characterizing muscle dysfunction) in conditions of the correction of muscle fatigue by test-compounds ХЗАФ and ХЗАСI and referents preparations

Группа Group	ПК PC	НК NC	«Милдронат» «Mildronat»	«Метапрот» «Metaprot»	X3 AF	X3 ACI
Миоглобин, нг/мл Myoglobin, ng/ml	9,03±0,857	34,97±1,051*	26,025±5,316	16,27±4,18*	24,49±4,867*	32,85±5,815
ЛДГ, Ед/л LDH, U/l	910,79±90,182	1771,91±74,124*	1343,11±87,479	856,55±54,789*	992,67±28,062*	1222,62±60,116
КФК, Ед/л CPK, U/l	586,75±26,493	1051,59±55,776*	737,7±47,492	693,49±62,925*	740,81±24,933*	637,38±47,299
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/l	87,44±7,544	39,89±2,014*	66,1±6,978	80,21±7,405*	72,89±5,914*	73,27±2,272

ПК – группа животных положительного контроля/PC – positive control group of animals

НК – группа животных негативного контроля/NC – negative control group of animals

\* – статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейсла) относительно ПК группы животных/statistically significant relative (Newman-Keulstest) to the PC group of animals

# – статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейсла) относительно НК группы животных/statistically significant relative (Newman-Keulstest) to the NC group of animals

Таблица 2

Изменение параметров мышечной функции в гомогенате мышц экспериментальных животных в условиях коррекции утомления поперечнополосатой мускулатуры изучаемыми соединениями Х3АF и Х3АСI, и референтными препаратами

Table 1

Change of muscle function parameters in homogenate of muscle of experimental animals in conditions of the correction of muscle fatigue by test-compounds X3AF and X3ACI and referents preparations

Группа Group	ПК PC	НК NC	«Милдронат» «Mildronat»	«Метапрот» «Metaprot»	X3AF	X3ACI
Лактат, ммоль/г Lacticacid, mmol/g	0,19±0,016	0,73±0,06*	0,53±0,029 <sup>#</sup>	0,24±0,012 <sup>#α</sup>	0,37±0,023 <sup>#α</sup>	0,59±0,033 <sup>#</sup>
Пируват, ммоль/г Piruvicacid, mmol/g	0,023±0,006	0,041±0,003*	0,035±0,004	0,025±0,001 <sup>#α,β</sup>	0,027±0,001 <sup>#,β</sup>	0,039±0,002
Лактат/Пируват, усл. ед. Lacticacid/ Piruvicacid, con. ed	8,3±0,03	17,8±0,09*	15,1±0,125	9,6±0,256 <sup>#</sup>	13,7±0,325 <sup>#</sup>	15,1±0,349
Белок, г/л Total protein, g/l	13,98±0,4	8,37±0,711*	10,81±0,573	11,56±0,349 <sup>#</sup>	11,1±0,081	10,57±1,539

ПК – группа животных положительного контроля/PC – positive control group of animals

НК – группа животных негативного контроля/NC – negative control group of animals

\* – статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейсла) относительно ПК группы животных/statistically significant relative (Newman-Keulstest) to the PC group of animals

# – статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейсла) относительно НК группы животных/statistically significant relative (Newman-Keulstest) to the NC group of animals

α – статистически значимо (критерий Ньюмена-Кейсла) относительно группы животных, получавших «Милдронат»/statistically significant relative (Newman-Keulstest) to the group of animals received «Mildronat»

β – статистически значимо (критерий Крускалла-Уоллиса) относительно группы животных, получавших соединение Х3АСI/statistically significant relative (Newman-Keulstest) to the group of animals received X3ACI compound

ЛДГ и КФК у мышей на фоне применения «Метапрота» уменьшилась по отношению к НК группе животных на 106,9% ( $p < 0,05$ ) и 51,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Концентрация лактата и пирувата в гомогенате мышечной ткани мышей, получавших «Метапрот» снизилась по отношению к НК группе животных в 3,04 ( $p < 0,05$ ) и 2,67 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно, и в 2,21 ( $p < 0,05$ ), и 2,3 ( $p < 0,05$ ) раза по сравнению с мышами, получавшими «Милдронат» (табл. 2), при этом лактат/пируватное соотношение статистически значимо не отличалось от показателя ПК группы мышей, а содержание белка превосходило аналогичный параметр НК группы животных на 38,1% ( $p < 0,05$ ).

На фоне введения экспериментальным животным соединения Х3АF по сравнению с НК группой мышей отмечено снижение активности ЛДГ и КФК в сыворотке крови на 78,5% ( $p < 0,05$ ) и 42% ( $p < 0,05$ ) соответственно, концентрация миоглобина также уменьшилась на 42,7% ( $p < 0,05$ ), содержание креатинина, напротив, увеличилось на 82,7% ( $p < 0,05$ ). В гомогенате мышц животных, получавших соединение Х3АF, наблюдалось снижение концентрации лактата и пирувата по сравнению с мышами НК группы на 97,3% ( $p < 0,05$ ) и 73,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно, относительно группы мышей, которым вводили «Милдронат» концентрация лактата уменьшилась на 43,2% ( $p < 0,05$ ), а по сравнению с животными,

получавшими соединение Х3АСI статистически значимо уменьшилось содержание пирувата – на 70% ( $p < 0,05$ ). Лактат/пируватное соотношение и концентрация белка при применении соединения Х3АF статистически значимо по сравнению с НК группой животных не изменились.

#### 1.4 Обсуждение

Мышечная дисфункция лежит в основе ограничения физической активности, что может негативно сказываться на работе органов и систем, прежде всего сердечно-сосудистой и дыхательной. Установлено, что снижение физической активности способствует росту числа случаев артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, бронхиальной астмы – заболеваний с высоким риском осложнений, вплоть до летального исхода [13]. Кроме того мышечное утомление является основным результат-лимитирующим фактором в профессиональном спорте [5]. Вышеперечисленное делает восстановление мышечного тонуса и сопряженной с ним физической активности до оптимального уровня одной из актуальных проблем современной фармакологии. Проведенное исследование показало, что курсовое применение новых галоген-замещенных производных хромон-3-альдегида способствовало значительно меньшему проявлению мышечной дисфункции, по сравнению с животными, не получавшими фармакологическую поддержку, в условиях мышечного электростимуляционно-

го теста, что подтверждалось данными биохимического исследования. При этом из представленных в данной работе двух соединений вещество под шифром ХЗАФ было сопоставимо по действию с референтным препаратом – «Метапрот» и превосходило соединение ХЗАС1 и препарат сравнения «Милдронат». Улучшение мышечной функции на фоне введения экспериментальным животным соединения ХЗАФ может быть связано с ингибирующим влиянием на активность сиртуина 2 (SIRT2). В литературных источниках приводятся сведения, что соединения, содержащие в своей структуре привилегированное ядро хромона, обладают свойствами down-регулятора функции SIRT2 [7], что предотвращает деструкцию сократительных белков поперечно-полосатой мускулатуры. Кроме того ингибирование SIRT2 приводит к блокаде PAR-3→aPKC пути. В результате на скелетных мышцах увеличивается плотность инсулиновых рецепторов, интенсифицируются анаболические процессы и повышается накопление энергетических субстратов, что предотвращает истощение мышц [14, 15].

#### Список литературы

1. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings // Journal of Thoracic Disease. 2015. Vol.7, №10. P. 418-38. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04.
2. Gea J, Barreiro E, Orozco-Levi M. Skeletal muscle adaptation to disease states. Skeletal Muscle Plasticity in Health and Disease: From genes to whole muscle. Dordrecht: Springer, 2006. P. 315-60.
3. Staud R. Peripheral and Central Mechanisms of Fatigue in Inflammatory and Non-Inflammatory Rheumatic Diseases // Current rheumatology reports. 2012. Vol.14, №6. P. 539-48. DOI: 10.1007/s11926-012-0277-z.
4. Chen W-C, Hsu Y-J, Lee M-C. Effect of burdock extract on physical performance and physiological fatigue in mice // The Journal of Veterinary Medical Science. 2017. Vol.79, №10. P. 1698-706. DOI: 10.1292/jvms.17-0345.
5. Johannes F, Jan W, Lutz V, Winfried B. Preventive and Regenerative Foam Rolling are Equally Effective in Reducing Fatigue-Related Impairments of Muscle Function following Exercise // J Sports Sci Med. 2017. Vol.16, №4. P. 474-9.
6. Stults-Kolehmainen MA, Sinha R. The Effects of Stress on Physical Activity and Exercise // Sports medicine (Auckland, NZ). 2014. Vol.44, №1. P.81-121. DOI: 10.1007/s40279-013-0090-5.
7. Fridén-Saxin M, Seifert T, Landergren MR. Synthesis and Evaluation of Substituted Chroman-4-one and Chromone Derivatives as Sirtuin 2-Selective Inhibitors // Journal of Medicinal Chemistry. 2012. Vol.55, №16. P. 7104-113. DOI: 10.1021/jm3005288.
8. Lee H, Lee K, Jung JK, Cho J, Theodorakis EA. Synthesis and evaluation of 6-hydroxy-7-methoxy-4-chromanone- and chroman-2-carboxamides as antioxidants // Bioorg Med Chem Lett. 2005. Vol.15, №11. P. 2745-8.
9. Afifi TH, Okasha RM, Ahmed HEA, Ilaš J, Saleh T, Abdel-Aziz AS. Structure-activity relationships and molecular docking studies of chromene and chromene based azo chromophores: A novel series of potent antimicrobial and anticancer agents // EXCLI Journal. 2017. Vol.16. P. 868-902. DOI: 10.17179/excli2017-356.

#### 1.5 Выводы

1. В условиях электромиостимуляционного теста у мышей наблюдается развитие мышечной дисфункции, сопровождаемой повышением активности ЛДГ и КФК в сыворотке крови экспериментальных животных на 94,6% ( $p<0,05$ ) и 79,2% ( $p<0,05$ ) соответственно, увеличением концентрации сывороточного миоглобина в 3,9 ( $p<0,05$ ) раза, снижением уровня креатинина, развитием лактат-ацидоза, снижением концентрации белка в гомогенате мышечной ткани на 67% ( $p<0,05$ ).

2. Применение препарата сравнения «Метапрот» способствовало устранению проявления мышечной дисфункции, превосходя при этом по активности референтный препарат «Милдронат».

3. Среди изученных новых галоген-замещенных производных хромон-3-альдегида наиболее выраженное влияние на изменение мышечного тонуса оказало соединение ХЗАФ, которое по величине фармакологической активности превосходило вещество ХЗАС1 и препарат сравнения «Милдронат» и было сопоставимо по действию с референтным препаратом «Метапрот».

#### References

1. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. Journal of Thoracic Disease. 2015;7(10):418-38. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04.
2. Gea J, Barreiro E, Orozco-Levi M. Skeletal muscle adaptation to disease states. In: Bottinelli R, Reggiani C, editors. Skeletal Muscle Plasticity in Health and Disease: From genes to whole muscle. Dordrecht, Springer, 2006:315-60.
3. Staud R. Peripheral and Central Mechanisms of Fatigue in Inflammatory and Non-Inflammatory Rheumatic Diseases. Current rheumatology reports. 2012;14(6):539-48. DOI: 10.1007/s11926-012-0277-z.
4. Chen W-C, Hsu Y-J, Lee M-C. Effect of burdock extract on physical performance and physiological fatigue in mice. The Journal of Veterinary Medical Science. 2017;79(10):1698-706. DOI: 10.1292/jvms.17-0345.
5. Johannes F, Jan W, Lutz V, Winfried B. Preventive and Regenerative Foam Rolling are Equally Effective in Reducing Fatigue-Related Impairments of Muscle Function following Exercise. J Sports Sci Med. 2017;16(4):474-9.
6. Stults-Kolehmainen MA, Sinha R. The Effects of Stress on Physical Activity and Exercise. Sports medicine (Auckland, NZ). 2014;44(1):81-121. DOI: 10.1007/s40279-013-0090-5.
7. Fridén-Saxin M, Seifert T, Landergren MR, et al. Synthesis and Evaluation of Substituted Chroman-4-one and Chromone Derivatives as Sirtuin 2-Selective Inhibitors. Journal of Medicinal Chemistry. 2012;55(16):7104-13. DOI: 10.1021/jm3005288.
8. Lee H, Lee K, Jung JK, Cho J, Theodorakis EA. Synthesis and evaluation of 6-hydroxy-7-methoxy-4-chromanone- and chroman-2-carboxamides as antioxidants. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15(11):2745-8.
9. Afifi TH, Okasha RM, Ahmed HEA, Ilaš J, Saleh T, Abdel-Aziz AS. Structure-activity relationships and molecular docking studies of chromene and chromene based azo chromophores: A novel series of potent antimicrobial and anticancer agents. EXCLI Journal. 2017;16:868-902. doi:10.17179/excli2017-356.

10. Воронина Т.А., Капица И.Г., Иванова Е.А. Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т.117, №4. С. 71-4.

11. Баулин С.И., Рогачева С.М., Афанасьева С.В. Изучение влияния фармацевтических препаратов на физическую работоспособность // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т.155, №5. С. 586-9.

12. Gregory NS, Gibson-Corley K, Frey-Law L, Sluka KA. Fatigue-enhanced hyperalgesia in response to muscle insult: induction and development occur in a sex-dependent manner // Pain. 2013. Vol.154, №12. P. 2668-76. DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.047.

13. Rutherford G, Manning P, Newton JL. Understanding Muscle Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome // Journal of Aging Research. 2016. Vol.24. P. 37-48. DOI: 10.1155/2016/2497348.

14. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan // Nature reviews Molecular cell biology. 2012. Vol.13, №4. P. 225-38. DOI: 10.1038/nrm3293.

15. Jing E, Gesta S, Ronald Kahn C. Sirt2 Regulates Adipocyte Differentiation Involving FoxO1 Acetylation/Deacetylation // Cell metabolism. 2007. Vol.6, №2. P. 105-14. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.07.003.

10. Voronina TA, Kapica IG, Ivanova EA. Sravnitelnoe issledovanie vliyaniya meksidola i mildronata na fizicheskuyu rabotosposobnost v eksperimente. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2017;117(4):71-4. Russian.

11. Baulin SI, Rogacheva SM, Afanaseva SV. Izuchenie vliyaniya farmatsevticheskikh preparatov na fizicheskuyu rabotosposobnost. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5): 586-9. Russian.

12. Gregory NS, Gibson-Corley K, Frey-Law L, Sluka KA. Fatigue-enhanced hyperalgesia in response to muscle insult: induction and development occur in a sex-dependent manner. Pain. 2013; 154(12):2668-76. DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.047.

13. Rutherford G, Manning P, Newton JL. Understanding Muscle Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome. Journal of Aging Research. 2016;24:37-48. DOI: 10.1155/2016/2497348.

14. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. Nature reviews Molecular cell biology. 2012;13(4):225-38. DOI: 10.1038/nrm3293.

15. Jing E, Gesta S, Ronald Kahn C. Sirt2 Regulates Adipocyte Differentiation Involving FoxO1 Acetylation/Deacetylation. Cell metabolism. 2007;6(2):105-14. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.07.003.

#### Сведения об авторах:

**Воронков Андрей Владиславович**, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института, филиала ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, доцент, д.м.н. ORCID ID: 0000-0001-6638-6223

**Поздняков Дмитрий Игоревич**, преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института, филиала ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0889-7855 (+7 (918)756-08-89, pozdniackow.dmitry@yandex.ru)

**Руковицина Виктория Михайловна**, аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института, филиала ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4104-9217

**Оганесян Эдуард Тоникович**, заведующий кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института, филиала ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, проф., д.фарм.н. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382

#### Information about the authors:

**Andrey V. Voronkov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology of the Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University. ORCID ID: 0000-0001-6638-6223

**Dmitry I. Pozdnyakov**, Lecturer of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology of the Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University. ORCID ID: 0000-0003-0889-7855 (+7(918)756-08-89, pozdniackow.dmitry@yandex.ru)

**Viktoriya M. Rukovitsyna**, Postgraduate Student of the Department of Organic Chemistry of the Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University. ORCID ID: 0000-0003-4104-9217

**Eduard T. Oganessian**, D.Sc. (Pharm), Prof., Head of the Department of Organic Chemistry of the Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, -Branch of the Volgograd State Medical University. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interest

Поступила в редакцию: 19.06.2018

Принята к публикации: 28.06.2018

Received: 19 June 2018

Accepted: 28 June 2018