ОЦЕНКА ДОЗОЗАВИСИМОГО ДЕЙСТВИЯ 3-ФОРМИЛ-ЗАМЕЩЕННОГО ПРОИЗВОДНОГО ХРОМОНА В УСЛОВИЯХ МЫШЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ

А.В. Воронков¹, Д.И. Поздняков¹, О.Ф. Веселова², Е.А. Олохова², В.М. Руковицина¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт,
филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В исследовании представлены данные, отражающие зависимость «доза-эффект» нового 3-формил-замещенного производного хромона в условиях мышечной дисфункции, воспроизведенной в тесте «бег на тредбане», в сравнении с референтным препаратом – «Метапрот» в дозе 25 мг/кг. В результате установлено, что изучаемое 3-формил-замещенное производное хромона оказывает наиболее выраженное влияние на активность скелетной мускулатуры в дозе 20 мг/кг, что подтверждалось функциональными и биохимическими тестами.

Ключевые слова: мышечная дисфункция, производные хромона, дозозависимое действие.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-62-66

EVALUATION OF DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF 3-FORMYL-SUBSTITUTED DERIVATIVE OF CHROMONE IN CONDITIONS OF MUSCLE DYSFUNCTION

A.V. Voronkov¹, D.I. Pozdnyakov¹, O.F. Veselova², E.A. Oloхова², V.M. Rukovicina¹

¹Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute, branch of FSBEI HE «Volgograd State Medical University»
of Public Health Ministry of the Russian Federation;

²FSBEI HE «Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky»
of Public Health Ministry of the Russian Federation

The study presents data reflecting the dose-dependent action of the new 3-formyl-substituted derivative of chromone in the conditions of muscle dysfunction, reproduced in the «treadmill running» test, in comparison with the reference drug – «Metaprot» at a dose of 25 mg/kg. As a result of study, it was found that the studied 3-formyl-substituted derivative of chromone has the most pronounced effect on the activity of skeletal muscle at a dose of 20 mg/kg, which was confirmed by functional and biochemical tests.

Key words: muscle dysfunction, chromone derivatives, dose-dependent action.

Оптимальный уровень физической активности является одной из определяющих детерминант здорового образа жизни и качества жизни населения в целом. Установлено, что дозированные физические нагрузки способствуют формированию адаптационного резерва скелетной мускулатуры, респираторной и кардиоваскулярной систем [10]. В противовес субмаксимальным физическим нагрузкам интенсивное воздействие на организм, носящее стрессо-пограничный либо прямой стрессогенный характер, способствует формированию ряда патологических синдромов, первоочередным из которых является мышечная дисфункция [11]. В отсутствии должной и своевременной фармакологической коррекции дальнейшее прогрессирование мышечной дисфункции опосредует деструктивные процессы в поперечно-полосатой мускулатуре, раннюю активацию анаэробного окисления субстратов, интенсификацию окислительного стресса, что, в свою очередь, ухудшает функциональную активность скелетных мышц, снижает общий уровень работоспособности, приводя к гиподинамии. Таким образом, рациональное фармакологическое вмешательство в течение

мышечной дисфункции позволит в значительной степени избежать ряда осложнений, ассоциированных с низким уровнем физической активности и гиподинамией [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить дозозависимое действие 3-формил-замещенного производного хромона в условиях мышечной дисфункции.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 80 мышам-самцах линии Balb/c массой 20–22 г. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» и включались в исследование после 14 дней карантинного содержания. В качестве экспериментальной модели мышечной дисфункции в работе использовали протокол методики «бег на тредбане» (продолжительность бега животных составляла 900 с при скорости вращения вала 20 об/мин.). Формирование экспериментальных групп осуществляли путем рандомизации

по уровню физической активности в тесте «бег на тредбане» после предварительного 4-дневного обучения животных. Согласно разработанному дизайну исследования было сформировано 8 равных экспериментальных групп животных ($n = 10$). Первая группа мышей – группа интактных животных (ИЖ). Вторая группа мышей – группа негативного контроля (НК), лишенная фармакологической поддержки. Третья группа животных получала референтный препарат «Метапрот» (AnviLab, РФ) в дозе 25 мг/кг [2].

Группы мышей № 4–8 получали исследуемое соединение ХЗАОАС в дозах 10; 20; 40; 60 и 80 мг/кг соответственно. Изучаемое соединение и препарат сравнения вводились *per os* однократно в виде тонкодисперсной водной суспензии. Предварительно (после тренировочных тестов, на 5-й день эксперимента) для экспериментальных групп мышей № 2–8 было определено исходное значение коэффициента физической работоспособности (КФР) в тесте «бег на тредбане»: в течение 900 с фиксировали продолжительность нахождения животных на электростимулирующей подложке тредбана в с, после чего производили расчет КФР по формуле:

$$\text{КФР, \%} = \frac{T_{\text{общ.}} - T_{\text{пэл}}}{T_{\text{общ}}} \times 100,$$

где $T_{\text{общ.}}$ – общая продолжительность теста (900 с);
 $T_{\text{пэл.}}$ – время, проведенное животным на электростимулирующей подложке тредбана, с.

После определения исходного значения КФР осуществляли введение препарата сравнения и различных доз исследуемого соединения. В дальнейшем по истечении 2 часов повторно воспроизвели тест «бег на тредбане» с определением величины КФР [4].

С целью подтверждения развития мышечной дисфункции у мышей в тесте «бег на тредбане», а также для углубленного изучения влияния препарата сравнения и исследуемого соединения на течение патологического процесса в мышечной ткани проводили серию биохимических тестов, для чего у животных всех экспериментальных групп производили забор биологического материала (кровь и мышечная ткань – *m. gastrocnemius* обеих конечностей).

Впоследствии получали сыворотку крови, в которой определяли концентрацию молочной кислоты (стандартный набор реактивов «Ольвекс Диагностикум») и мочевины (стандартный набор реактивов «Арбис+»), при этом пробоподготовка и ход анализа соответствовал инструкции, прилагаемой к каждому набору. Гомогенат мышечной

ткани готовили на 1М фосфатном буфере (pH 7,8) в соотношении 1:10, в котором определяли концентрацию белка по реакции с бромфеноловым синим и содержание ТБК-АП (ТБК-активные продукты) в пересчете на малоновый диальдегид в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [5].

Полученные в ходе выполнения исследования результаты подвергались статистическому анализу с применением программного пакета «STATISTICA6.0». Данные выражали в виде $M \pm SD$. Сравнение групп средних производили методом ANOVA с *post-hoc* тестом Ньюмена–Кейсла.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая уровень физической работоспособности у мышей (рис.) при тестировании на тредбане, установили, что у животных НК группы при повторном тестировании (после определения исходного значения КФР и 2 часов экспозиции) восстановление мышечной активности носило слабо выраженный характер, о чем свидетельствует снижение величины КФР у данной группы мышей в сравнении с первоначальным показателем работоспособности животных НК группы на 54,8 % ($p < 0,05$).

В то же время применение препарата сравнения способствовало восстановлению активности скелетной мускулатуры. Так, у мышей, получавших Метапрот (рис.), значение КФР после 2-часовой экспозиции статистически значимо не отличалось от исходного значения уровня мышечной работоспособности данной группы животных и превосходило показатель НК группы мышей на 45,2 % ($p < 0,001$).

Применение исследуемого соединения в дозе 10 мг/кг значимого влияния на изменение физической работоспособности мышей не оказало (статистически значимых отличий относительно НК группы животных при повторном тестировании не выявлено, в сравнении с исходным показателем группы мышей, получавших исследуемое соединение ХЗАОАС в дозе 10 мг/кг, КФР уменьшился на 46,3 %, $p < 0,05$). На фоне введения экспериментальным животным вещества ХЗАОАС в дозах 20; 40; 60 и 80 мг/кг значение КФР при повторном воспроизведении теста «бег на тредбане» статистически значимо не отличалось от первоначального показателя работоспособности данных групп мышей и превосходило величину КФР НК группы животных при повторном тестировании на 39 % ($p < 0,001$); 30,6 % ($p < 0,001$); 33,4 % ($p < 0,001$) и 37,5 % ($p < 0,001$) соответственно. При этом следует отметить, что относительно группы мышей, которым вводили референтный препарат, и животных, получавших соединение ХЗАОАС в дозах 20; 40; 60 и 80 мг/кг статистически значимых отличий не установлено (рис.).

*Статистически значимо относительно исходного значения КФР ($p < 0,05$); #статистически значимо относительно НК группы животных ($p < 0,001$).

Рис. Влияние различных доз исследуемого соединения ХЗАОАС и препарата сравнения на изменение величины КФР у животных в условиях теста «бег на тредбане»

Анализируя изменение биохимических параметров, характеризующих развитие мышечной дисфункции (табл.), установили, что у мышей НК группы в сравнении ИЖ группой животных отмечается увеличение концентрации лактата и мочевины в сыворотке крови в 2,9 ($p < 0,05$) раза и на 55,8 % ($p < 0,05$) соответственно. В гомогенате мышечной ткани мышей НК относительно интактных животных наблюдалось повышение концентрации ТБК-АП в 2,9 ($p < 0,05$) раза, а также уменьшение содержания белка на 79,6 % ($p < 0,05$).

Введение препарата сравнения способствовало снижению концентрации лактата и мочевины в сыворотке крови по отношению к НК группе мышей на 21 % ($p < 0,001$) и 29,8 % ($p < 0,01$).

Также на фоне применения Метапрота отмечено уменьшение концентрации ТБК-АП и увеличение содержания белка в сравнении с НК группой животных в гомогенате мышц на 54,1 % ($p < 0,001$) и 53,5 % ($p < 0,001$) соответственно.

Изменение биохимических параметров мышечного утомления на фоне коррекции мышечной дисфункции соединением ХЗАОАС и препаратом сравнения в условиях теста «бег на тредбане»

Группа	ИЖ	НК	ХЗАОАС 10 мг/кг	ХЗАОАС 20 мг/кг	ХЗАОАС 40 мг/кг	ХЗАОАС 60 мг/кг	ХЗАОАС 80 мг/кг	Метапрот 25 мг/кг
Лактат, ммоль/л	1,010 ± 0,112	2,880 ± 0,059*	2,230 ± 0,105#	2,180 ± 0,104#	2,270 ± 0,091#	2,600 ± 0,106	2,57 ± 0,07	2,38 ± 0,03#
Белок, г/г ткани	14,320 ± 0,237	7,960 ± 0,343*	9,99 ± 0,26 ^Б	12,060 ± 0,529#	11,610 ± 0,653	11,710 ± 0,716	11,67 ± 0,759	12,22 ± 0,516#
Мочевина, ммоль/л	4,890 ± 0,961	7,620 ± 0,308*	6,43 ± 0,87	5,260 ± 0,699 ^А	6,130 ± 1,051	8,050 ± 0,387	7,720 ± 0,175	5,870 ± 0,149 ^Б
ТБК-АП, нмоль/мг	1,120 ± 0,105	3,220 ± 0,072*	2,730 ± 0,101 ^А	2,100 ± 0,035#	2,390 ± 0,187 ^Б	2,550 ± 0,046 ^Б	2,360 ± 0,067 ^Б	2,090 ± 0,022#

*Статистически значимо относительно ИЖ группы мышей ($p < 0,05$); ^Астатистически значимо относительно НК группы животных ($p < 0,05$); ^Бстатистически значимо относительно НК группы животных ($p < 0,01$); #статистически значимо относительно НК группы животных ($p < 0,001$).

В условиях введения изучаемого соединения ХЗАОАС в дозах 10; 20; 40 мг/кг относительно НК группы мышей наблюдалось уменьшение концентрации лактата на 29,1 % ($p < 0,001$); 32,1 % ($p < 0,001$) и 26,8 % ($p < 0,001$) соответственно. Кроме того, содержание молочной кислоты при применении исследуемого соединения в дозе

20 мг/кг было ниже аналогичного показателя, получавших вещество ХЗАОАС в дозах 60 мг/кг и 80 мг/кг на 19,3 % ($p < 0,05$) и 17,9 % ($p < 0,05$) соответственно.

Концентрация белка в гомогенате мышечной ткани мышей (табл.), получавших вещество ХЗАОАС в дозах 10; 20; 40; 60 и 80 мг/кг увеличи-

лось в сравнении с группой животных без фармакологической поддержки на 25,5 % ($p < 0,01$); 51,5 % ($p < 0,001$); 45,6 % ($p < 0,001$); 47,1 % ($p < 0,001$) и 46,6 % ($p < 0,001$) соответственно. Концентрация мочевины в сыворотке крови статистически значимо по отношению к НК группе животных изменилась при применении соединения ХЗАОАС в дозе 20 мг/кг (отмечено снижение данного показателя на 44,9 %, $p < 0,05$). Применение изучаемого вещества ХЗАОАС в дозах 10; 40; 60 и 80 мг/кг статистически значимого влияния на изменение сывороточной концентрации мочевины не оказало (табл.).

Содержание ТБК-АП в гомогенате мышц экспериментальных животных уменьшилось по отношению к НК группе мышей на 17,9 % ($p < 0,05$); 53,3 % ($p < 0,001$); 34,7 % ($p < 0,01$); 26,2 % ($p < 0,01$) и 36,4 % ($p < 0,01$) на фоне введения соединения ХЗАОАС в дозах 10; 20; 40; 60 и 80 мг/кг соответственно. При этом концентрация ТБК-АП у гомогенате мышечной ткани животных, получавших вещество ХЗАОАС, в дозе 20 мг/кг было ниже относительно групп мышей, которым вводили исследуемое соединение в дозах 10 и 60 мг/кг на 30 % ($p < 0,05$) и 21,4 % ($p < 0,05$) соответственно. Таким образом, наиболее эффективной дозой вещества ХЗАОАС можно считать 20 мг/кг, поскольку при введении экспериментальным животным соединения ХЗАОАС в данной дозе отмечено наиболее выраженное по сравнению с другими вариантами дозирования уменьшение концентрации лактата, мочевины, ТБК-АП и увеличение показателя КФР.

Мышечная дисфункция является патологическим процессом, характеризующимся утратой сократительной способности скелетной мускулатуры с быстро прогрессирующим утомлением поперечно-полосатых мышц и, как следствие, уменьшением физической силы и выносливости [6]. На сегодняшний день установлено, что развитие мышечной дисфункции является неблагоприятным прогностическим фактором в условиях манифестации кардиоваскулярной, церебральной, либо эндокринной патологии и, несомненно, требует коррекции [12]. В этой связи проведено исследование, посвященное оценке дозозависимого влияния нового 3-формил-замещенного производного хромона - ХЗАОАС на развитие мышечной дисфункции у мышей в условиях теста «бег на тредбане». В результате проведенной работы установлено, что у мышей НК группы при двукратном воспроизведении теста «бег на тредбане» с коротким периодом отдыха (2-часовая экспозиция) снижается адаптационный потенциал мышечной ткани, что отражалось в уменьшении физической работоспособности, активации деструктивных и анаэробных процессов в мышцах, о чем может свидетельствовать уменьшение концентрации белка в мышцах и повышение уровня мочевины и лактата в сыворотке крови, интенсификации процессов липоперокси-

дации (увеличение концентрации ТБК-АП), что согласуется с литературными данными [8].

Применение исследуемого соединения ХЗАОАС способствовало восстановлению активности поперечно-полосатой мускулатуры (отмечено увеличение КФР), снижению деструкции мышечной ткани, нормализации аэробного энергообмена, уменьшению окисдации липидов. При этом сохранение мышечной функции при применении вещества ХЗАОАС, по всей видимости, связано с наличием у данного соединения антиоксидантной [3] и антицитокиновой активности [7]. Зависимость «доза-эффект» соединения ХЗАОАС также, вероятно, опосредована антиоксидантными свойствами изучаемого соединения и «параболическим» (инверсия антиоксидантного эффекта в прооксидантный) характером действия веществ, обладающих антиоксидантными свойствами [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. «Бег на тредбане» с коротким периодом отдыха сопровождается у мышей развитием мышечной дисфункции со снижением физической активности на 54,8 % ($p < 0,05$), интенсификацией деструктивных (увеличение концентрации мочевины и снижение содержания белка на 55,8 % ($p < 0,05$) и на 79,6 % ($p < 0,05$) соответственно), анаэробных (увеличение концентрации лактата в 2,9 ($p < 0,05$) раза) и окислительных процессов (увеличение содержания ТБК-АП в 2,9 ($p < 0,05$) раза по отношению к интактным животным).

2. Применение препарата сравнения Метапрота способствовало сохранению физической активности животных (относительно НК группы мышей коэффициент физической работоспособности увеличился на 45,2 % ($p < 0,001$), снижению процессов миодеструкции, нормализации аэробного окисления и липопреоксидации (уменьшение содержания ТБК-АП на 54,1 % ($p < 0,001$) в сравнении с НК группой животных).

3. Введение исследуемого соединения ХЗАОАС так же, как и применение референтного препарата способствовало восстановлению функциональной активности скелетных мышц, при этом наиболее эффективной дозой вещества ХЗАОАС можно считать 20 мг/кг, так как при введении экспериментальным животным соединения ХЗАОАС в данной дозе отмечено наиболее выраженное по сравнению с другими вариантами дозирования уменьшение концентрации лактата, мочевины, ТБК-АП и увеличение коэффициента физической работоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Руковицина В.М., Оганесян Э.Т. Антиоксидантная активность новых производных хромон-3-альдегида в условиях мышечной дисфункции // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Вып. 21, № 6. – С. 38–42.

2. Мокренко Е.В. Сопоставление противовоспалительной и эрготропной активности иммуномодуляторов метапрота, трекрезана и полиоксидония и их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2016. – № 1 (92). – С. 116–123.

3. Руковицина В.М., Поздняков Д.И. Производные хромон-3-альдегида, обладающие противоишемической активностью // Беликовские чтения. Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции. – Пятигорск, 2018. – С. 53–56.

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

5. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью ТБК // Современные методы в биохимии / под. ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 44–46.

6. Al-Mulla M.R., Sepulveda F., Colley M. A review of non-invasive techniques to detect and predict localised muscle fatigue // Sensors (Basel). – 2011. – Vol. 11, № 4. – P. 3545–94.

7. Carson J.A., Hardee J.P., Vander Veen B.N. The emerging role of skeletal muscle oxidative metabolism as a biological target and cellular regulator of cancer-induced muscle wasting // Semin. Cell. Dev. Biol. – 2015. – Vol. 54. – P. 53–67.

8. Delliaux S., Brerro-Saby C., Steinberg J.G., Jammes Y. Reactive oxygen species activate the group IV muscle afferents in resting and exercising muscle in rats // Pflugers. Arch. – 2009. – Vol. 459. – P. 143–150.

9. Giordo R., Cossu A., Pasciu V., et. al. Different redox response elicited by naturally occurring antioxidants in human endothelial cells // The Open Biochemistry Journal. – 2013. – № 7. – P. 44–53.

10. Johanson E., Brumagne S., Janssens L., Pijnenburg M., Claeys K., Pääsuke M. The effect of acute back muscle fatigue on postural control strategy in people with and without recurrent low back pain // Eur. Spine. J. – 2011. – Vol. 20, № 12. – P. 2152–9.

11. Norheim K.B., Jonsson G., Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue // Rheumatology (Oxford). – 2011. – Vol. 50. – P. 1009–1018.

12. Wan J.J., Qin Z., Wang P.Y., Sun Y., Liu X. Muscle fatigue: general understanding and treatment // Exp. Mol. Med. – 2017. – Vol. 49, № 10. – P. 384. doi:10.1038/emm.2017.194

REFERENCES

1. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Rukovicina V.M., Oganessian E.T. Antioksidantnaya aktivnost' novykh proizvodnykh hromon-3-al'degida v usloviyah myshechnoy disfunkcii [Antioxidant activity of new chromone-3-aldehyde derivatives under conditions of muscular dysfunction]. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy*

himii [Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry], 2018, Vol. 21, no. 6, pp. 38–42. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Mokrenko E.V. Sopostavlenie protivovospalitel'noj i ergotropnoj aktivnosti immunomodulyatorov metaprot, trekrezana i polioksidonija i ih kombinacij pri eksperimental'nom bronholegochnom vospalenii u krys [Comparison of anti-inflammatory and ergotropic activity of metaprome immunomodulators, trekrezan and polyoxidonium and their combinations in experimental bronchopulmonary inflammation in rats]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. YAroslava Mudrogo* [Bulletin of Yaroslav the Wise Novgorod State University], 2016, no. 1 (92), pp. 116–123. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Rukovicina V.M., Pozdnyakov D.I. Proizvodnye hromon-3-al'degida, obladayushchie protivoshemicheskoy aktivnost'yu [Chromone-3-aldehyde derivatives with anti-ischemic activity]. In *Belikovskie chteniya. Materialy VI Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii* [Belikovskiy Readings. Materials of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference]. Pyatigorsk, 2018. P. 53–56.

4. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. CHast' pervaya [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part One]. In A.N. Mironov (ed.). Moscow: Grif i K, 2012. 944 p.

5. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu TBC [Method for the determination of malondialdehyde using TBC]. In *Sovremennye metody v biohimii* [Modern methods in biochemistry]. In V.N. Orekhovich (ed.). Moscow: Medicina, 1977. P. 44–46.

6. Al-Mulla M.R., Sepulveda F., Colley M. A review of non-invasive techniques to detect and predict localised muscle fatigue. *Sensors (Basel)*, 2011, Vol. 11, no. 4, pp. 3545–94.

7. Carson J.A., Hardee J.P., Vander Veen B.N. The emerging role of skeletal muscle oxidative metabolism as a biological target and cellular regulator of cancer-induced muscle wasting. *Semin. Cell. Dev. Biol.*, 2015, Vol. 54, pp. 53–67.

8. Delliaux S., Brerro-Saby C., Steinberg J.G., Jammes Y. Reactive oxygen species activate the group IV muscle afferents in resting and exercising muscle in rats. *Pflugers. Arch.*, 2009, Vol. 459, pp. 143–150.

9. Giordo R., Cossu A., Pasciu V., et. al. Different redox response elicited by naturally occurring antioxidants in human endothelial cells. *The Open Biochemistry Journal*, 2013, no. 7, pp. 44–53.

10. Johanson E., Brumagne S., Janssens L., Pijnenburg M., Claeys K., Pääsuke M. The effect of acute back muscle fatigue on postural control strategy in people with and without recurrent low back pain. *Eur. Spine. J.*, 2011, Vol. 20, no. 12, pp. 2152–9.

11. Norheim K.B., Jonsson G., Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, Vol. 50, pp. 1009–1018.

12. Wan J.J., Qin Z., Wang P.Y., Sun Y., Liu X. Muscle fatigue: general understanding and treatment. *Exp. Mol. Med.*, 2017, Vol. 49, no. 10, p. 384. doi:10.1038/emm.2017.194

Контактная информация

Воронков Андрей Владиславович – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, ПМФИ-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, email: prohor.77@mail.ru