

DOI 10.35264/1996-2274-2021-1-19-32

ПОЛИФЕНОЛЫ КАК СТИМУЛЯТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

М.М. Расулов, нач. отд. ГНЦ РФ «Государственный научно-исследовательский институт химии и технологий элементоорганических соединений», д-р мед. наук, проф., *maksud@bk.ru*

И.В. Жигачева, вед. науч. сотр. ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», д-р биол. наук, *zhigacheva@mail.ru*

И.А. Кузнецов, проф. ГОУ АО ВО «Астраханский государственный архитектурно-строительный университет», канд. мед. наук, *kuzen71@rambler.ru*

В.М. Гукасов, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ Министерства науки и высшего образования России, д-р биол. наук, *v_m_gukasov@mail.ru*

Ю.Л. Рыбаков, дир. центра ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, д-р биол. наук, *rybakov@extech.ru*

Л.Л. Мякинькова, нач. отд. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, канд. биол. наук, *llm@extech.ru*

М.Х. Бегметова, ст. преп. ГБОУ ВПО «Астраханский государственный технический университет», *begimot_13@mail.ru*

Рецензент: Турко Т.И.

В статье на основании экспериментов приведены данные о возможности применения растворов протатран 4-хлор-2-метилфеноксиацетата (хлоркрезацин) в качестве стимулятора как статической, так и динамической работоспособности поперечно-полосатой мускулатуры. Выявлено новое свойство представителя протатранов, что открывает новые перспективы его использования. Проведен анализ публикационной активности по результатам исследований данной проблемы в библиометрической базе Scopus.

Ключевые слова: полифенолы, flavonoids, ресвератрол, resveratrol, хлоркрезацин, статическая работоспособность, динамическая работоспособность.

POLYPHENOLS AS STIMULATORS OF BIOLOGICAL ACTIVITY

М.М. Rasulov, Head of Department, GNIICHTEOS, Ph. D., Professor, *maksud@bk.ru*

I.V. Zhigacheva, Leading Researcher, FGBUN Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel RAS, Ph. D., *zhigacheva@mail.ru*

I.A. Kuznetsov, Professor, Astrakhan State Architectural and Construction University, Doctor of Medicine, *kuzen71@rambler.ru*

V.M. Gukasov, Chief Researcher, FRCEC, Ph. D., *v_m_gukasov@mail.ru*

Y.L. Rybakov, Director of Centre, FRCEC, Ph. D., *rybakov@extech.ru*

L.L. Myakinkova, Head of Department, FRCEC, Doctor of Biology *llm@extech.ru*

M.Kh. Begmetova, Senior Lecturer, Astrakhan State Technical University, *begimot_13@mail.ru*

The article presents experimental data on the possibility of using solutions of protatran 4-chloro-2-methylphenoxyacetate (chlorocresacin) as a stimulator of both static and dynamic performance of striated muscles. A new property of the protatran representative has been revealed, which opens up new prospects for its use. The analysis of publication activity based on the results of research on this problem in the Scopus bibliometric database is carried out.

Keywords: flavonoids, resveratrol, chlorocresacin, static performance, dynamic performance.

Введение

Мышечная и нервная ткани играют центральную роль в реализации физической активности и контроле пределов переносимости нагрузок. Основную часть мышечной ткани составляют мышечные клетки — миоциты, повышение энергетической активности которых зависит от роста числа и общей метаболической активности митохондрий. Среди известных факторов стимуляции функций митохондрий, кроме упражнений и применения ограничений калорийности пищи, можно указать на применение некоторых препаратов природного происхождения: природных флавоноидов, ресвератрола и др. [14–18]. В данной статье исследовали действие хлоркрезцина — биологически активного соединения, полученного химическим путем.

Анализ публикационной активности

Результаты поиска публикаций по ключевым словам *physical AND activity AND stimulants* («стимуляция физической активности») в библиометрической базе Scopus показывают рост публикационной активности за предыдущие 30 лет (рис. 1).

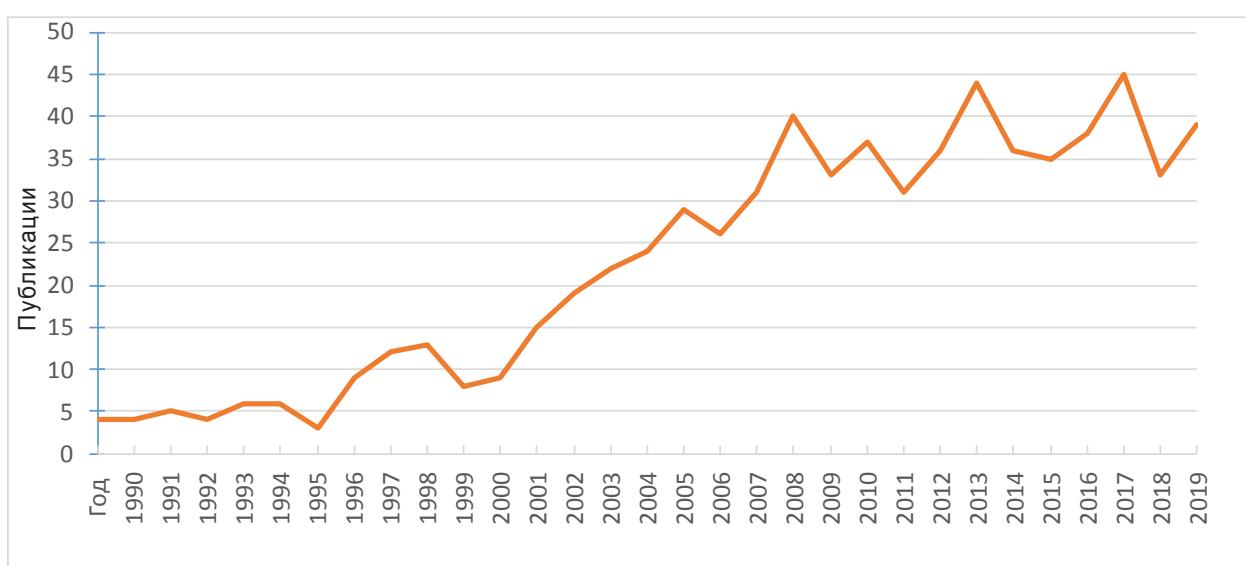


Рис. 1. Динамика публикационной активности в изданиях списка Scopus по ключевым словам: *physical AND activity AND stimulants* — за период 1990–2020 гг. (апрель 2021 г.).

Наиболее активно исследования в этом направлении проводят в США, Англии, Германии, Канаде, а также в ряде европейских стран (рис. 2). Россия в этом ряду занимает 19-е место.

При поиске в библиометрической базе Scopus более половины публикуемых документов с ключевыми словами: *physical AND activity AND stimulants* — относится к медицине и фармакологии. Доля публикаций по исследованию биохимических и молекулярно-генетических механизмов влияния стимуляторов физической активности составляет 11 % (рис. 3).

Большая часть публикаций представлена статьями (69 %) и небольшим количеством обзорных статей (22 %) (рис. 4).

Причем эта проблема в большей мере изучается для прикладных целей в тех областях, где необходима мобилизация физической активности при высоких нагрузках в экстремальных условиях. Так, число патентов, представленных в библиографической базе Scopus за указанный период, существенно превышает количество публикаций.

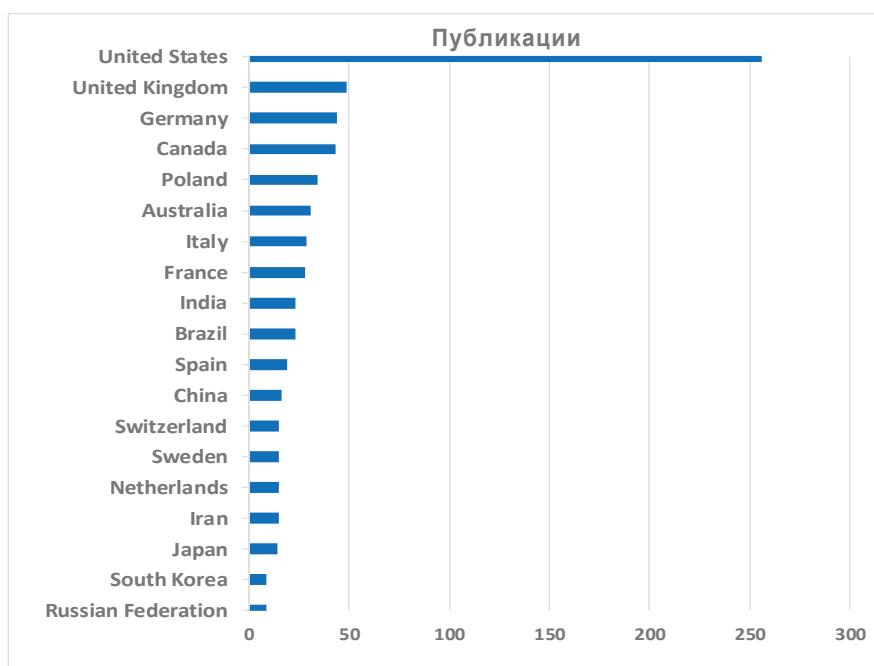


Рис. 2. Публикационная активность в изданиях списка Scopus по ключевым словам: *physical AND activity AND stimulants* – по странам (апрель 2021 г.)

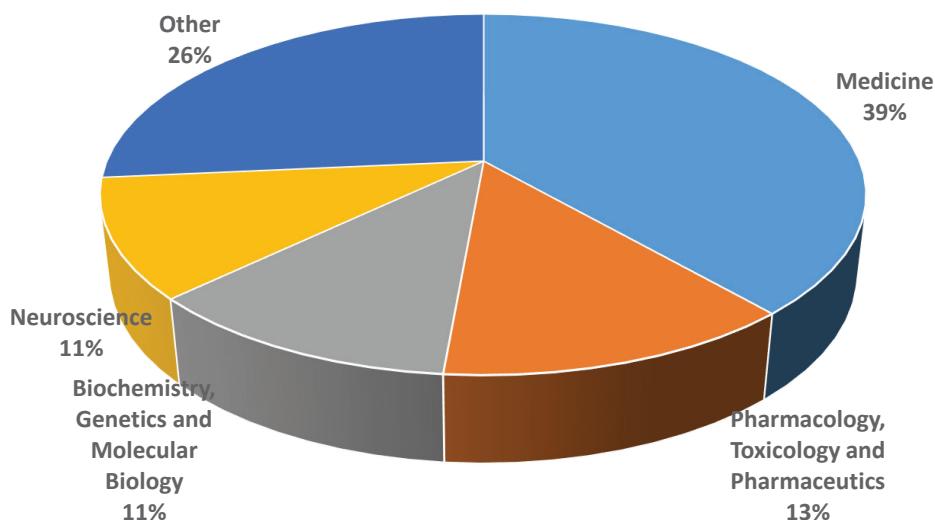


Рис. 3. Публикационная активность в изданиях списка Scopus по ключевым словам: *physical AND activity AND stimulants* – по научным дисциплинам (апрель 2021 г.)

Всего в библиометрической базе Scopus по ключевым словам: *physical AND activity AND stimulants* – с 1990 по 2020 г. (февраль 2021 г.) было представлено 36 849 результатов для патентов и только 696 результатов для публикаций. Наибольшая активность патентования по заданным параметрам поиска начинается с 2001 г. (рис. 5).

Лидирующую позицию по патентованию результатов интеллектуальной собственности по заданным параметрам поиска в Scopus занимают США (табл. 1).

Препараты природного происхождения – флавоноиды, ресвератрол и др. – также известны как факторы, повышающие работоспособность при физических нагрузках и стимулирующие активность митохондрий.

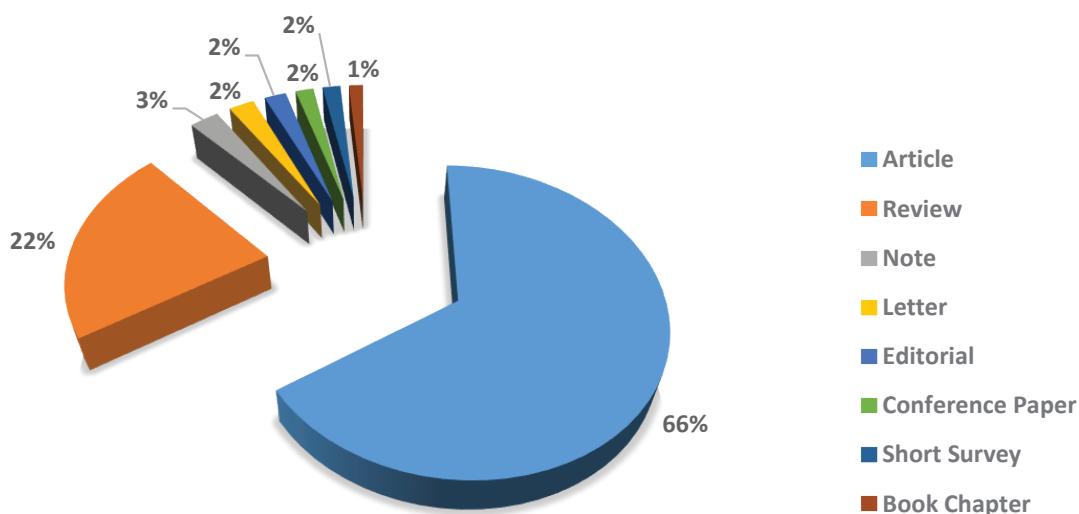


Рис. 4. Публикационная активность в изданиях списка Scopus по ключевым словам: *physical AND activity AND stimulants* – по видам публикаций (апрель 2021 г.)

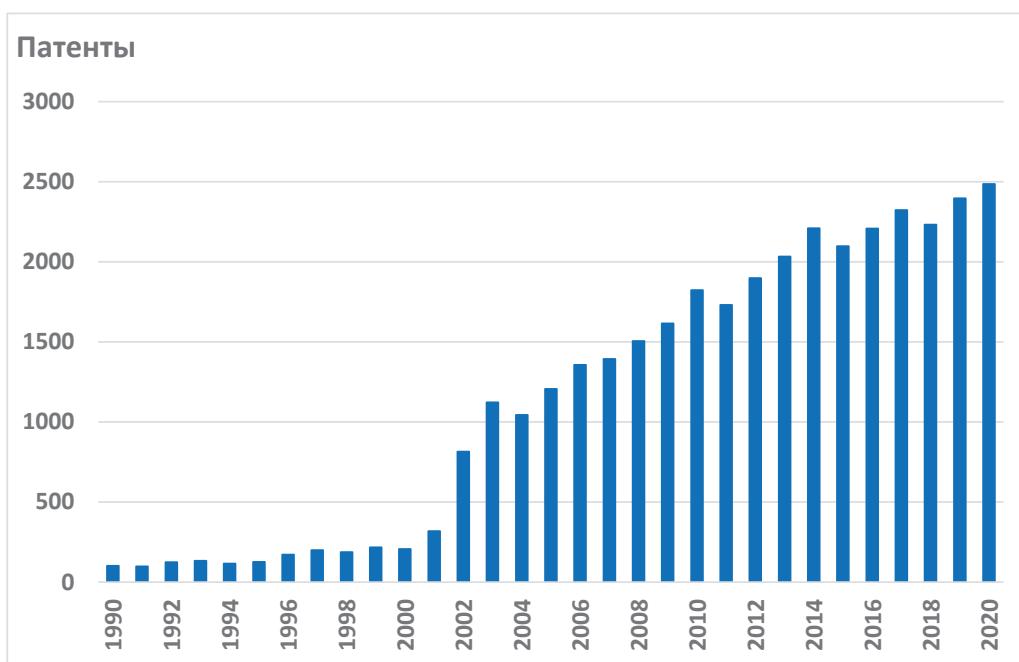


Рис. 5. Динамика патентования в библиометрической базе Scopus по ключевым словам: *physical AND activity AND stimulants* (апрель 2021 г.)

Таблица 1

Количество патентов, зарегистрированных в библиометрической базе Scopus, по ключевым словам: physical AND activity AND stimulants – по патентным бюро (апрель 2021 г.)

Патентное бюро	Кол-во патентов
Ведомство по патентам и товарным знакам США (United States Patent & Trademark Office)	29 308
Патентное ведомство Японии (Japan Patent Office)	3475
Европейское патентное ведомство (European Patent Office)	2895
Всемирная организация интеллектуальной собственности (World Intellectual Property Organization)	2895
Ведомство интеллектуальной собственности Соединенного Королевства (United Kingdom Intellectual Property Office)	312

Флавоноиды – большая группа структурно родственных ароматических кислородсодержащих гетероциклических соединений (класс растительных полифенолов, играющих важную роль в растительном метаболизме, а также придающих окраску растительным тканям). Многие флавоноиды обладают физиологической активностью и являются исходными соединениями для получения лекарственных средств, обладающих противовоспалительным, желчегонным, диуретическим, спазмолитическим, сосудорасширяющим или противосклеротическим действием.

Известно более 6500 флавоноидов. Интерес к изучению биологической активности флавоноидов неуклонно растет, в том числе и к их влиянию на выносливость при физических нагрузках и к другим физиологическим показателям. Это подтверждается данными из библиометрической базы Scopus. Количество публикаций неуклонно растет (рис. 6).

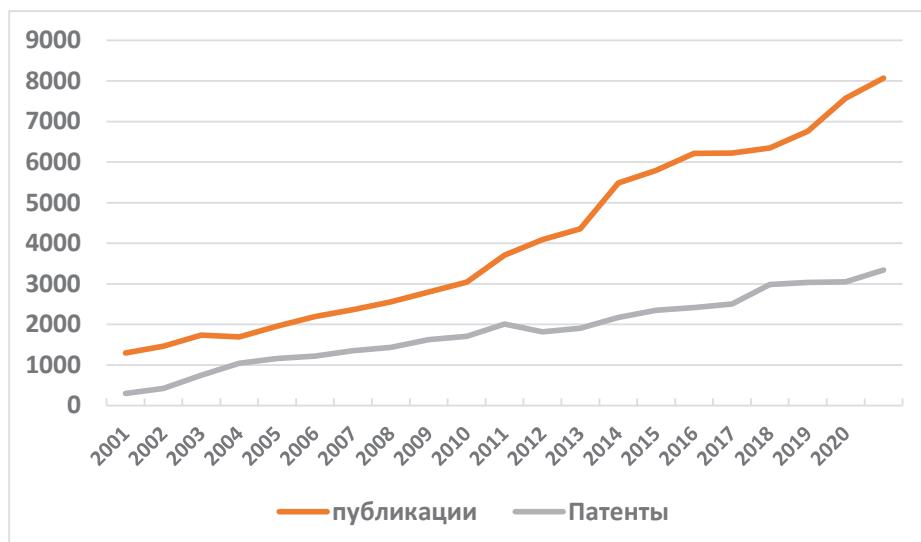


Рис. 6. Динамика публикационной активности в изданиях списка Scopus по ключевым словам: flavonoids AND flavonoid – за период 2000–2020 гг. (апрель 2021 г.)

Всего в результате поиска по ключевым словам *flavonoids AND flavonoid* было обнаружено 95 932 публикации и 41 648 патентов. Причем наибольший прирост публикаций наблюдается за последнее десятилетие.

Ресвератрол (один из представителей полифенолов) синтезируется некоторыми растениями в качестве защитной реакции против паразитов, таких как бактерии или грибы. Публикации по исследованию положительного влияния на многие физиологические функции достаточно активно представлены в Scopus: 22 036 результатов поиска документов и 18 318 результатов для патентов по ключевому слову *resveratrol*. Анализ показал активную динамику как по публикациям, так и по патентам.

Число результатов поиска по публикациям и патентам очень близко (рис. 7). Это может свидетельствовать о высоком потенциале коммерциализации результатов научных исследований этого биологически активного соединения.

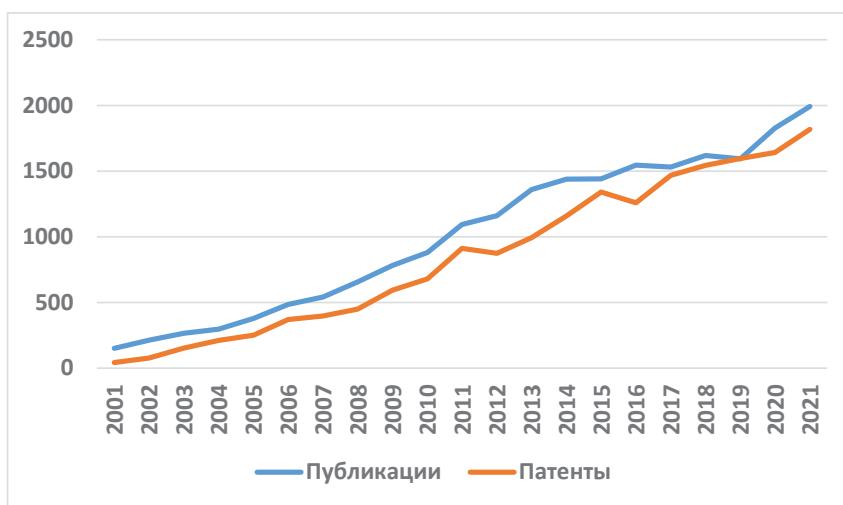


Рис. 7. Динамика публикационной активности в изданиях списка Scopus по ключевому слову *resveratrol* за период 2000–2020 гг. (апрель 2021 г.)

Наиболее активно исследования флавоноидов и ресвератрола ведутся в Китае, США, Индии.

Италия входит в первую тройку стран по исследованиям ресвератрола (рис. 8 и 9). Россия находится на 26-м и 25-м местах в этом ряду (здесь нужно иметь в виду невысокую представленность российских журналов в данной базе).

Анализ распределения публикаций по научным направлениям показал, что 47 % публикаций по флавоноидам и 55 % публикаций по ресвератролу относятся к биохимическим и молекулярно-генетическим исследованиям, фармакологии, токсикологии и фармацевтика. Доля публикаций по исследованиям в области медицины несколько больше при изучении свойств ресвератрола (рис. 10).

В Scopus представлены также документы о влиянии флавоноидов и ресвератрола на выносливость при физических нагрузках, в том числе на метаболическую активность митохондрий.

Научных публикаций по данному вопросу в Scopus немного. Основная масса результатов поиска – патенты. За последние 20 лет их прирост увеличился с 15 в 2000 г. до 236 в 2020 г. по флавоноидам и с 1 до 308 по ресвератролу соответственно (рис. 11).

Коммерческую значимость результатов научных исследований можно проследить по соотношению числа научных публикаций и патентов, найденных по указанным выше ключевым словам (табл. 2).

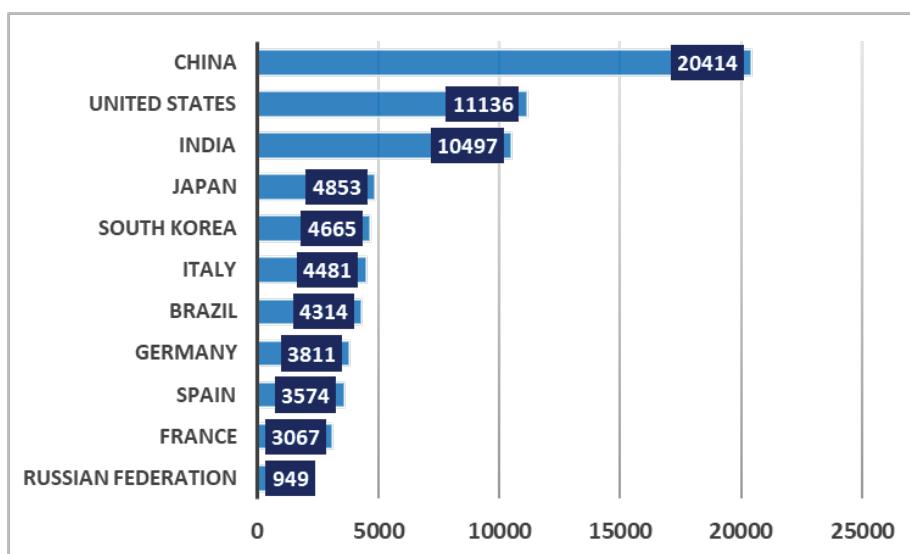


Рис. 8. Публикационная активность в изданиях списка Scopus по ключевым словам: *flavonoids AND flavonoid* – по странам (апрель 2021 г.)

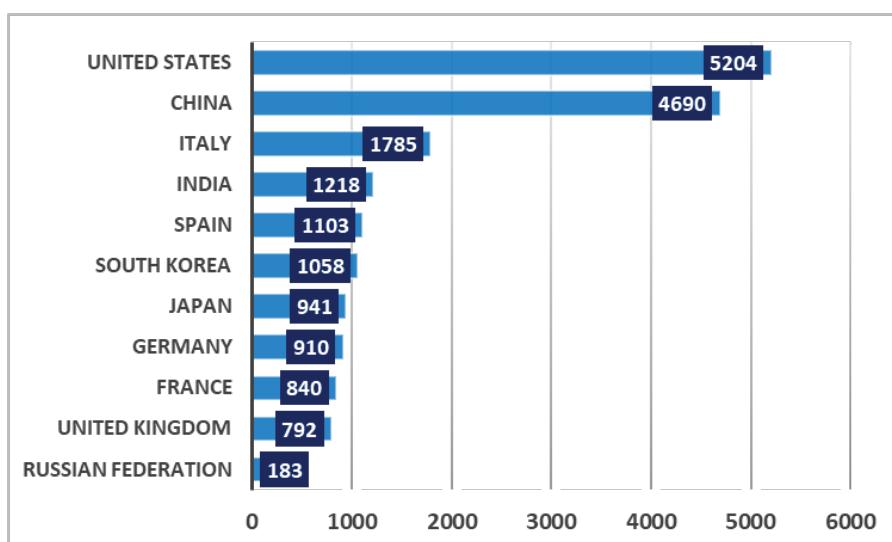


Рис. 9. Публикационная активность в изданиях списка Scopus по ключевому слову *resveratrol* по странам (апрель 2021 г.)

Лидирующую позицию по патентованию результатов интеллектуальной собственности по заданным параметрам поиска в Scopus занимают США (табл. 3).

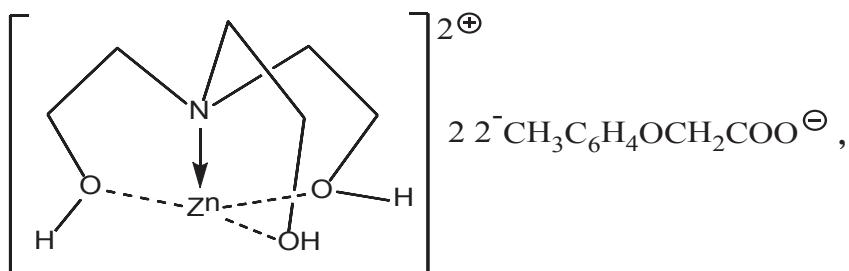
Результаты экспериментальных исследований

Дальнейшие исследования и поиск новых препаратов среди фенольных соединений, обеспечивающих оптимальную эффективность, специфичность и отсутствие побочных эффектов, являются актуальной проблемой. Это привлекает внимание к триэтаноламмониевым солям ароксикусусных кислот, имеющим протатрановую структуру [5], уменьшающим

пораженность эластических волокон и стабилизирующими клеточные мембранны [2], и указывает на цель настоящего исследования: определить спектр физиологической активности представителей ряда протатранов. Так, один из протатранов – цитримин, имеющий формулу:



и вид:



как показано ранее, обладает свойством повышать работоспособность [10]. Это позволяет использовать цитримин в качестве аналога при изучении эффектов хлоркрезацина.

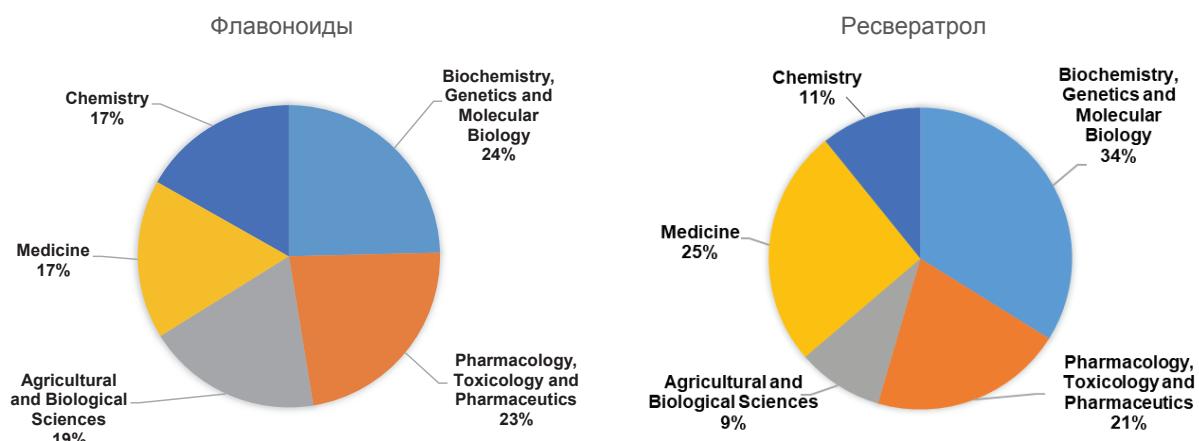


Рис. 10. Публикационная активность в изданиях списка Scopus по ключевым словам: *flavonoids AND flavonoid, resveratrol* – по научным дисциплинам (апрель 2021 г.)

Таблица 2

Число статей и патентов, зарегистрированных в библиометрической базе Scopus по ключевым словам: *flavonoids, flavonoid, resveratrol, physical activity stimulants, mitochondrial metabolic activity* (апрель 2021 г.)

Ключевые слова	Публикации	Патенты
Physical AND activity AND stimulants	286	37 130
Flavonoids AND flavonoid	95 932	41 648
Resveratrol	22 036	18 318
Mitochondrial AND metabolic AND activity AND flavonoids AND flavonoid	25	2564
Mitochondrial AND metabolic AND activity AND resveratrol	67	2525

Задачей настоящего исследования было выяснение эффективности применения хлоркрезина как статической, так и динамической работоспособности.

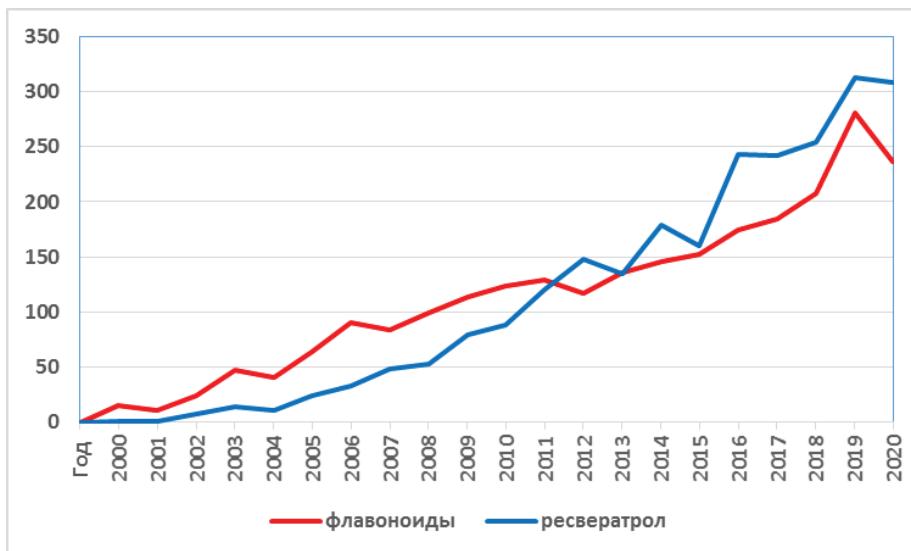
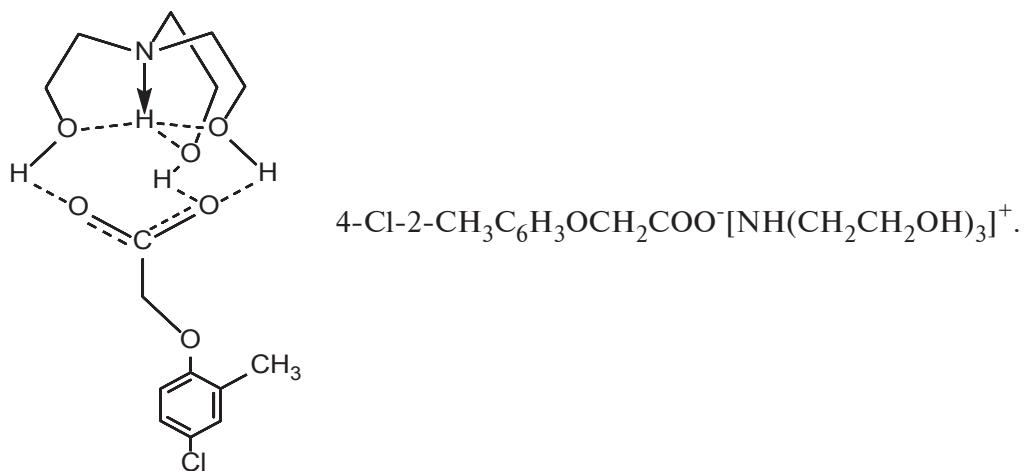


Рис. 11. Динамика патентования в библиометрической базе Scopus по ключевым словам: *mitochondrial AND metabolic AND activity AND flavonoids AND flavonoid AND resveratrol* (апрель 2021 г.)

Синтезированное в лаборатории М.Г. Воронкова биологически активное соединение – протатран 4-хлор-2-метил-феноксиацетат (хлоркрезин) имеет вид и формулу [4]:



Материалы и методы

Объектом исследования служили крысы вистар массой 180–200 г. Животные содержались в стандартных условиях. Работу выполняли в соответствии с Правилами лабораторной практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 267 [www.kodeks.ru (дата обращения: 15.04.2021)]. Животных содержали в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, ис-

пользуемых для экспериментальных и иных научных целей. Наблюдения проводили в дневное время (с 11:00 до 15:00).

Таблица 3

Число патентов, зарегистрированных в библиометрической базе Scopus по ключевым словам: *flavonoids, flavonoid, resveratrol, physical activity stimulants, mitochondrial metabolic activity* (апрель 2021 г.)

Патентные бюро	Flavonoid, flavonoid	Mitochondrial metabolic activity AND flavonoids, flavonoid	Resveratrol	Mitochondrial metabolic activity AND resveratrol	Всего патентов
United States Patent & Trademark Office	28 520	2136	12 895	2084	75 230
European Patent Office	4653	190	2136	203	10 616
Japan Patent Office	4630	136	1818	174	9685
World Intellectual Property Organization	3617	98	1395	59	6029
United Kingdom Intellectual Property Office	228	4	74	5	625
Всего результатов поиска	41 648	2564	18 318	2525	102 185

Порошок (ЧДА) протатран 4-хлор-2-метил-феноксиацетата (хлоркрезацин) смешивали с 0,9%-ным раствором натрия хлорида *ex tempore* до полного растворения порошка.

Животных разделяли на следующие группы: первая (15 крыс) получала раствор хлоркрезцина из расчета 2 мг/кг массы животного внутрибрюшинно в течение 7 дней, вторая (15 крыс) получала раствор хлоркрезцина из расчета 5 мг/кг массы животного внутрибрюшинно в течение 7 дней. Сразу после последней инъекции животных тестировали на статическую работоспособность. Третья группа (15 крыс) получала раствор хлоркрезцина из расчета 2 мг/кг массы животного внутрибрюшинно, в течение 7 дней, и наконец, четвертая группа (15 крыс) получала раствор хлоркрезцина из расчета 5 мг/кг массы животного внутрибрюшинно в течение 7 дней. Сразу после последней инъекции животных тестировали на динамическую работоспособность.

Принимая во внимание то, что осмотическое давление растворов в определенной мере влияет на выбор пути введения того или иного препарата, мы сочли целесообразным провести исследование эффектов хлоркрезцина на физическую работоспособность крыс в аналогичном эксперименте, но с применением в качестве растворителя хлоркрезцина официальной дистиллированной воды. Соответственно, животные были разделены на следующие группы: пятая группа (15 крыс) получала водный раствор хлоркрезцина из расчета 2 мг/кг массы животного внутрибрюшинно в течение 7 дней, шестая группа (15 крыс) получала водный раствор хлоркрезцина из расчета 5 мг/кг массы животного внутрибрюшинно в течение 7 дней.

Сразу после последней инъекции крыс тестировали на статическую работоспособность. Седьмая группа (15 крыс) получала водный раствор хлоркрезцина из расчета 2 мг/кг массы животного внутрибрюшинно в течение 7 дней, и наконец, восьмая группа (15 крыс) получала водный раствор хлоркрезцина из расчета 5 мг/кг массы животного внутрибрюшинно в течение 7 дней.

Сразу после последней инъекции животных тестировали на динамическую работоспособность. Эталоном служили данные, полученные в группе интактных крыс. Контролем служили данные, полученные в группе крыс, получавших аналог хлоркрезцина – цитринин.

Статическую работоспособность оценивали подвешиванием крыс на горизонтальный экран-сетку. Крыса помещалась на горизонтальную сетку, которая плавно отпускалась, экран переворачивался, при этом животное пыталось удержаться, противодействуя силе тяжести. Животное оставалось висеть, зацепившись за сетку лапами. Регистрировали длительность удержания животного на сетке. Если в течение трех минут крыса падала вниз, ее снова сажали на сетку, в общей сложности до трех раз. Подсчитывали суммарное время удержания по трем повторам и латентность первого падения [13].

Динамическую работоспособность животных определяли в teste принудительного плавания. Учитывали продолжительность плавания крыс с грузом (8 % от массы тела) до появления первых признаков утомления [1].

Статистическую обработку данных проводили методом Стьюдента. Данные представляли в виде средних и стандартных значений ошибки – M и m соответственно. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$ [6].

Результаты и их обсуждение

При введении хлоркрезацина в дозе уже 2 мг/кг в растворе натрия хлорида работоспособность животных достоверно увеличивалась. Применение хлоркрезацина в дозе 5 мг/кг в растворе натрия хлорида усиливало этот эффект (табл. 4). Следует отметить, что ранее нами проведены исследования дозовых эффектов прототипа (цитримина) в диапазоне от 0,5 до 15 мг/кг, при этом в диапазоне доз от 10 до 15 мг/кг воздействия цитримина на работоспособность не различались [10]. Поэтому для получения более полной характеристики эффектов и возможности облегченного проведения сравнительного анализа действия хлоркрезацина и цитримина представлялось целесообразным привести в табл. 1 опубликованные ранее сведения о влиянии цитримина на работоспособность [10].

Сравнительный анализ данных, приведенных в табл. 4, позволяет сделать вывод о том, что хлоркрезацин в официальном 0,9%-ном растворе натрия хлорида, применяемый в дозах вдвое меньших, чем цитримин (аналог), оказывает выраженное увеличение как статической, так и динамической работоспособности животных.

Таблица 4

Время удержания животных на горизонтальной сетке и продолжительности плавания до утомления при получении хлоркрезацина (растворитель – 0,9%-ный раствор натрия хлорида)

Группа	Время удержания на сетке (из трех повторов), мин.	Продолжительность плавания до утомления, мин.
Хлоркрезацин (0,9%-ный раствор NaCl)		
Эталон (интактные)	11,4 + 0,6	33,2 + 1,6
Опыт 1 (ХК – 2 мг/кг)	24,7 + 1,3*	68,1 + 4,3* (**)
Опыт 2 (ХК – 5 мг/кг)	33,2 + 3,2* (**)	98,9 + 4,1* (**)
Цитримин (аналог) = контроль		
Эталон (интактные)	11,5 + 0,6	33,5 + 1,7
Опыт 1 (ЦА – 5 мг/кг)	19,5 + 1,1*	56,5 + 4,2*
Опыт 2 (ЦА – 10 мг/кг)	28,8 + 2,7*	88,0 + 4,2*

Примечания: $p < 0,05$;

* – достоверно по отношению к эталону;

** – достоверно по отношению к контролю и достоверно по отношению к группе аналога.

Вместе с тем проведенные исследования влияния водных растворов хлоркрезацина на работоспособность выявили следующее (табл. 5). При этом отметим, что, как и в предыдущей серии исследований, представлялось целесообразным привести в табл. 5 опубликованные ранее сведения о влиянии цитримина на работоспособность [10].

Таблица 5

Время удержания животных на горизонтальной сетке и продолжительности плавания до утомления при получении водного раствора хлоркрезацина

Группа	Время удержания на сетке (из трех повторов), мин.	Продолжительность плавания до утомления, мин.
Хлоркрезацин (водный раствор)		
Эталон (интактные)	11,5 + 0,5	32,9 + 1,6
Опыт 1 (ХК – 2 мг/кг)	24,2 + 1,3*	67,9 + 4,4*
Опыт 2 (ХК – 5 мг/кг)	34,5 + 3,5* (**)	97,9 + 5,9* (**)
Цитримин (аналог) = контроль		
Эталон (интактные)	11,5 + 0,6	33,5 + 1,7
Опыт 1 (ЦА – 5 мг/кг)	19,5 + 1,1*	56,5 + 4,2*
Опыт 2 (ЦА – 10 мг/кг)	28,8 + 2,7*	88,6 + 5, 4*

Примечания: $p < 0,05$;

* – достоверно по отношению к эталону;

** – достоверно по отношению к контролю и достоверно по отношению к группе аналога.

Вне сомнений – факт, что условия проведения тестов как на статическую, так и на динамическую работоспособность вызывают у животных состояние «стресс», или, в терминах Г. Селье, генерализованный адаптационный синдром [7, 11]. Это указывает на возможную дальнейшую судьбу хлоркрезацина как потенциального лекарственного средства. А именно: можно думать, что хлоркрезацин в будущем пополнит список адаптогенных лекарственных средств. Дополнительным аргументом в пользу этой гипотезы могут служить сведения о том [2], что основоположник класса протатранов – препарат трекрезан, выпускаемый в настоящее время в промышленных масштабах, относится к классу адаптогенов и иммуномодуляторов, обладает действием, стимулирующим физическую работоспособность и развивающим мышечную систему [3]. В основе этих эффектов трекрезана, как представляется [9], лежит его способность влиять на одно из важных звеньев в синтезе белка – повышать активность суммарной триптофанил-тРНК-синтетазы, стимулируя тем самым развитие мышечной системы [8]. При этом ранее проведенные морфологические, биохимические и этиологические исследования крезацина на животных показали, что крезацин в различных дозировках не оказывает негативного эффекта на организм крыс [12].

Заключение

Таким образом, при введении раствора хлоркрезацина в дозе 5 мг/кг внутрибрюшинно в течение 7 дней и статическая, и динамическая работоспособность достоверно повышается. При этом применение в качестве растворителя дистиллированной воды либо официального 0,9%-ного раствора натрия хлорида приводит к практически одинаковым результатам. Это указывает на возможные пути введения исследованных веществ в дальнейшем, а также на новое физиологическое свойство хлоркрезацина, и расширяет перспективы его использования после прохождения установленных законодательством необходимых исследований.

Авторы сообщают об отсутствии конфликтов любых интересов.

Статья выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания на 2021 г. № 075-00907-21-01.

Список литературы

- Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. М.: Медицина, 1984. 208 с.

2. Воронков М.Г., Расулов М.М. Трекрезан – родоначальник нового класса адаптогенов и иммуномодуляторов // Химико-фармацевтический журнал. 2007. № 1. С. 3–9.
3. Воронков М.Г., Мирскова А.Н., Расулов М.М. Иммуномодуляторная эффективность трекрезана // Химико-фармацевтический журнал. 2007. № 5. С. 7–11.
4. Воронков М.Г., Адамович С.Н., Мирсков Р.Г., Мирскова А.Н. Синтез новых биологически активных О-гидрометаллоатранов // Журнал общей химии. 2009. № 1. Т. 79. С. 162–163.
5. Воронков М.Г., Власова Н.Н., Григорьева О.Ю. Способ получения 2-метил-4-галоген-фенокси-ацетатов три(2-гидроксиэтил) аммония (2-метил-4-галоген- феноксиацетоксипротатранов / Патент № 2427568 от 27.08.2011, Б.И. 24.
6. Зайцев Г.Н. Математический анализ биологических данных. М.: Наука, 1991. 184 с.
7. Меерсон Ф.З., Пшениникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256 с.
8. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Буланова В.В. и др. Лекарственное средство, стимулирующее развитие мышечной системы / Патент на изобретение RU № 2407525 С 1 от 27.12.2010.
9. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Буланова В.В. и др. Средство, повышающее активность суммарной триптофанил-тРНК-синтетазы / Патент на изобретение RU № 2407526 С 1 от 27.12.2010.
10. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Стороженко П.А. и др. Повышение работоспособности / Патент на изобретение RU № 2540476 от 27.03.2014.
11. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1982. 127 с.
12. Шарафутдинова А.Ф., Байматов В.Н. Влияние крезацина на физиологические показатели крыс // Уч. зап. Казанской гос. академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2011. С. 275–283. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-krezatsina-na-fiziologicheskie-pokazateli-krys> (дата обращения: 15.04.2021).
13. Holloway G.P., Bonen A., Spriet L.L. Regulation of skeletal muscle mitochondrial fatty acid metabolism in lean and obese individuals // Am J Clin Nutr. 2009. 89 (1): 455S–462S.
14. Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z., et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha // Cell. 2006. 127: 1109–1122.
15. Lira V.A., Benton C.R., Yan Z., Bonen A. PGC-1alpha regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010. 299 (2): E145–161.
16. Rahman S., Hanna M.G. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009. 80: 943–953.
17. Saft C., Andrich J., Wieczorek S., et al. PGC-1alpha as modifier of onset age in Huntington disease // Molecular Neurodegeneration. 2009. 4: 1750–1756.
18. Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine // Ann. Rev. Genetics, 2005, 39: 359–407.

References

1. Bobkov Yu.G., Vinogradov V.M., Katkov V.F. and other (1984) Pharmacological correction of fatigue. Medicine. Moscow. 208 p.
2. Voronkov M.G., Rasulov M.M. (2007) Trekrezan – the founder of a new class of adaptogens and immuno-modulators. Chem.-pharm. Zh. No. 1. P. 3–9.
3. Voronkov M.G., Mirskova A.N., Rasulov M.M. (2007) Immunomodulatory efficacy of trerezan. Chemical and pharmaceutical J. No. 5. P. 7–11.
4. Voronkov M.G., Adamovich S.N., Mirskov R.G., Mirskova A.N. (2009) Synthesis of new biologically active O-hydrometallatranes. ZhOKh. V.79. No. 1. P. 162–163.
5. Voronkov M.G., Vlasova N.N., Grigorieva O.Yu. (2011) A method of obtaining 2-methyl-4-halogen-phenoxyacetates of tri(2-hydroxyethyl) ammonium (2-methyl-4-halogen-phenoxyacetoxyprotatranes. Patent No. 2427568 dated August 27, 2011, B.I. 24.
6. Zaitsev G.N. (1991) Mathematical analysis of biological data. Nauka. Moscow. 184 p.

7. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. (1988) Adaptation to stressful situations and physical and physical loads. Medicine. Moscow. 256 p.
8. Rasulov M.M., Nurbekov M.K., Bulanova V.V., at al. (2010) A drug that stimulates the development of the muscular system. Patent for invention RU No. 2407525 C 1 dated December 27, 2010.
9. Rasulov M.M., Nurbekov M.K., Bulanova V.V., at al. (2010) A drug that increases the activity of total tryptophanyl-tRNA-synthetase. Patent for invention RU No. 2407526 C 1 dated December 27, 2010.
10. Rasulov M.M., Nurbekov M.K., Storozhenko P.A., at al. (2014) Ability to work. Patent for invention RU No. 2540476 dated March 27, 2014.
11. Selye G. (1982) Stress without distress. Progress. Moscow. 127 p.
12. Sharafutdinova A.F., Baymatov V.N. (2011) Influence of crezacin on the physiological parameters of rats. Scientific notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman. P. 275–283; <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-krezatsina-na-fiziologicheskie-pokazateli-krys>.
13. Holloway G.P., Bonen A., Spratt L.L. (2009) Regulation of skeletal muscle mitochondrial fatty acid metabolism in lean and obese individuals. Am J Clin Nutr. 89 (1): 455S–462S.
14. Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z., et al. (2006) Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell 2006. 127: 1109–1122.
15. Lira V.A., Benton C.R., Yan Z., Bonen A. (2010) PGC-1alpha regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 299 (2): E145–161.
16. Rahman S. and Hanna M.G. (2009) Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 80: 943–953.
17. Saft C., Andrich J., Wieczorek S., at al. (2009) PGC-1alpha as modifier of onset age in Huntington disease. Molecular Neurodegeneration. 4: 1750–1756.
18. Wallace D.C. (2005) A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. Ann. Rev. Genetics. 39: 359–407.