

7universum.com  
**UNIVERSUM:**

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

---

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИНА  
НА ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ  
ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ**

***Антонив Ольга Игоревна***

*ассистент кафедры фармакологии Львовского национального  
медицинского университета имени Данила Галицкого,*

*Украина, г. Львов*

*E-mail: [antoniv.nadja@yandex.ua](mailto:antoniv.nadja@yandex.ua)*

***Ковальчук Светлана Николаевна***

*канд. биол. наук,*

*доцент кафедры нормальной физиологии Львовского национального  
медицинского университета имени Данила Галицкого,*

*Украина, г. Львов*

*E-mail: [normal\\_physiology@meta.ua](mailto:normal_physiology@meta.ua)*

***Панина Любовь Владимировна***

*канд. мед. наук,*

*доцент кафедры нормальной физиологии Львовского национального  
медицинского университета имени Данила Галицкого,*

*Украина, г. Львов*

*E-mail: [Liubapanina@rambler.ru](mailto:Liubapanina@rambler.ru)*

***Пиняжко Олег Романович***

*д-р мед. наук,*

*профессор, заведующий кафедрой фармакологии Львовского национального  
медицинского университета имени Данила Галицкого,*

*Украина, г. Львов*

*E-mail: [ngfarma@ukr.net](mailto:ngfarma@ukr.net)*

# **INFLUENCE OF THIAZOLIDINE DERIVATIVES ON THE FUNCTIONAL-METABOLIC STATE OF THE ORGANISM IN CONDITIONS OF HYPOXIA**

***Olga Antoniv***

*assistant of the Department of Pharmacology  
of Danylo Galitskyi Lviv National Medical University,  
Ukraine, Lviv*

***Svitlana Kovalchuk***

*candidate of biological sciences,  
Associate Professor of the Department of Normal Physiology  
of Danylo Galitskyi Lviv National Medical University,  
Ukraine, Lviv*

***Lyubov Panina***

*candidate of Medical Sciences,  
Associate professor of the Department of Normal Physiology  
of Danylo Galitskyi Lviv National Medical University,  
Ukraine, Lviv*

***Oleg Pinyazhko***

*doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of the Department of Pharmacology  
of Danylo Galitskyi Lviv National Medical University,  
Ukraine, Lviv*

## **АННОТАЦИЯ**

В условиях гипобарической гипоксии на фоне применения производного тиазолидина — вещества Les-589 — исследовали активность регуляторных систем на основе анализа вариабельности сердечного ритма, а также интенсивность про- и антиокислительных процессов (ПОЛ-АОА) в крови и печени крыс. Установлено, что предварительное введение Les-589 вызывает эффективное восстановление активности всех звеньев регуляторных систем, а также способствует нормализации процессов в системе ПОЛ-АОА в крови и печени крыс, по сравнению с гипоксией.

## **ABSTRACT**

We have investigated the activity of the regulatory systems based on the analysis of heart rate variability, as well as the intensity of pro- and antioxidant processes

(LPO-AOA) in the blood and liver of rats, under the conditions of hypobaric hypoxia on the background of introduction of thiazolidine derivatives — substances Les-589. It has been established that the preliminary introduction of Les-589 causes effective recovery of the activity of all parts of regulatory systems. It also promotes the normalization of processes in the system LPO-AOA in the blood and liver of rats, compared with hypoxia.

**Ключевые слова:** гипоксия, вариабельность сердечного ритма, крысы, производные тиазолидина, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность.

**Keywords:** hypoxia, heart rate variability, rats, thiazolidine derivatives, lipid peroxidation, antioxidant activity.

Универсальность гипоксического синдрома при различных патологических состояниях обосновывает актуальность расширения спектра высокоэффективных антигипоксантов. Одним из главных звеньев, на которое должно быть направлено действие корригирующих средств, является поддержание баланса в системе автономного гомеостаза. Для оценки гомеостаза автономной нервной системы (АНС) и, в частности, состояния сердечно-сосудистой системы, широко используется метод анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1, 6, 9—11]. Данные литературы свидетельствуют также, что важным для прогнозирования развития гипоксического синдрома является оценка степени нарушения и возможности восстановления равновесия между отдельными звеньями клеточного кислородзависимого метаболизма и прежде всего в системе свободнорадикального гомеостаза [4—8].

**Цель** нашего исследования состояла в оценке активности регуляторных систем различного уровня на основании анализа ВСР, а также изменений в системе про- и антиоксидантных реакций в процессе адаптации к гипоксии

на фоне введения потенциального антигипоксанта — производного тиазолидина Les-589.

**Материал и методы.** Исследования проводили на низко- и высокорезистентных к гипоксии (НР и ВР) крысах-самцах массой 180—220 г с соблюдением этических норм и правил проведения экспериментов на животных. Индивидуальную устойчивость животных к гипоксии определяли по методу В.А. Березовского. Гипоксию продолжительностью 1 час моделировали в барокамере путем поднятия (со скоростью 180 м/с) крыс на условную «высоту» 6000 м над уровнем моря, что соответствует 9,7 % O<sub>2</sub> в пересчете к нормальному атмосферному давлению. Предварительно, за 45 мин до гипоксической экспозиции, животным одной из опытных групп внутривенно вводили растворенное в твине вещество — производное 4-тиазолидина (калийная соль 3-(5-фенилпропенилиденроданин-3-ил) пропановой кислоты), в дозе 100 мг/кг под лабораторным шифром Les-589. Это вещество было выбрано для изучения эффектов воздействия на функционально-метаболические параметры среди 17 производных 4-тиазолидина, отобранных для синтеза на основании анализа PASS QSAR системы [13]. Производные 4-тиазолидина были синтезированы на кафедре фармацевтической, органической и биоорганической химии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого под руководством проф. Р.Б. Лесика [12]. Как показано в наших предыдущих работах, при введении Les-589 больше всего, по сравнению с другими производными, увеличилось время выживания крыс в условиях гипоксии 11 тыс. м до  $(7,8 \pm 1,4)$  мин vs  $(3,5 \pm 1,2)$  мин в контрольной группе НР к гипоксии животных [8]. Как эталонный препарат использовали тиотриазолин, который вводили в дозе 2 мг/кг массы (2,5 %-й раствор).

Запись ВСР осуществляли неинвазивно, на НР к гипоксии ненаркотизированных животных, с помощью фотоплетизмографического датчика, фиксированного у основания хвоста [2]. Запись длилась 5 мин после определенного времени для стабилизации показателей. Анализ ВСР проводили

согласно методу [3]. Параметры ВСР измеряли до введения веществ и влияния гипоксии (исходный уровень, который в наших исследованиях служил контролем), через 90 мин и 1 сутки после гипоксической экспозиции. Анализ ВСР осуществляли с использованием статистического, спектрального методов и вариационной пульсометрии. Использовали следующие статистические характеристики: SDNN, мс — стандартное отклонение значений кардиоинтервалов; RMSSD, мс — квадратный корень из суммы разниц последовательного ряда R-R интервалов; CV, % — коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов. Анализировали такие параметры вариационной пульсометрии, как разница между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов (MxDMn); мода (Mo), амплитуда моды (AMo); стресс-индекс или индекс напряжения регуляторных систем (SI) спектральные показатели: TP (Total Power), мс<sup>2</sup> — суммарная мощность спектра (0,015—3,00) Гц; и следующие спектральные составляющие: LF (Low Frequency), мс<sup>2</sup> — низкочастотные колебания — (0,015—0,25) Гц; MF (Mid Frequency), мс<sup>2</sup> — колебания средней частоты (0,25—0,75) Гц; HF (High Frequency), мс<sup>2</sup> — высокочастотные колебания (0,75—3,0) Гц; симпатовагусный коэффициент (MF/HF). При данном распределении частотных диапазонов, который является особенностью исследуемого нами спектра ВСР крыс, HF характеризуют уровень активности парасимпатического звена регуляции; MF — симпатического модулирующего влияния на кардиоваскулярную систему; LF — связаны с уровнем активности вазомоторного центра [6; 9—11].

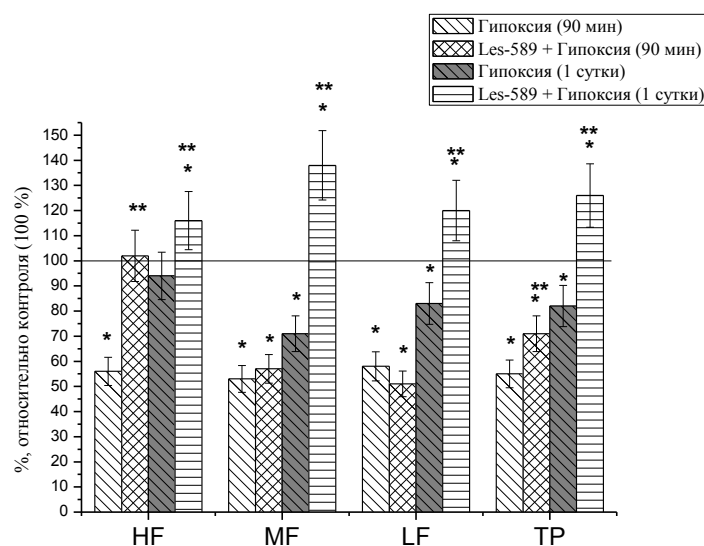
Определяли также параметры активности системы перекисное окисление липидов — антиоксидантная активность (ПОЛ-АОА). В крови и печени животных спектрофотометрически общепринятыми методами определяли содержание одного из конечных метаболитов ПОЛ-ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): энзима с антирадикальным действием — супероксиддисмутазы (СОД) и антиперекисным действием — каталазы (КАТ). На основе полученных

данных рассчитывали интегративный коэффициент  $K = \text{АОА/ПОЛ}$  — соотношение произведения всех параметров интенсивности АОЗ и процессов ПОЛ:

$$K_{\text{АОА/ПОЛ}} = \frac{\text{СОД}_{\text{Оп}}/\text{СОД}_{\text{Контр}} \times \text{КАТ}_{\text{Оп}}/\text{КАТ}_{\text{Контр}}}{\text{ТБКАП}_{\text{Оп}}/\text{ТБКАП}_{\text{Контр}}},$$

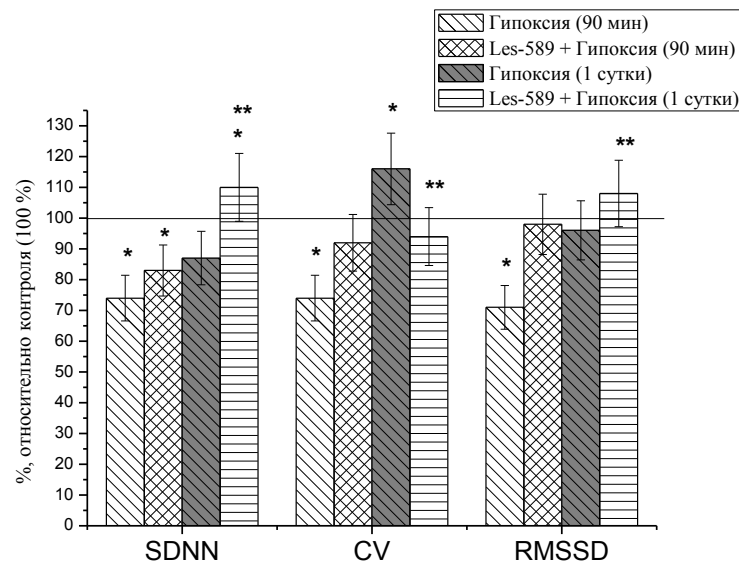
где показатели с индексом Оп — параметры опытных, Контр — контрольных серий.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Установлено, что через 90 мин после гипобарической гипоксии достоверно снижается (на 45 %) суммарная спектральная мощность относительно исходного уровня за счет колебаний во всех частотных диапазонах (HF, MF, LF) (рис. 1).



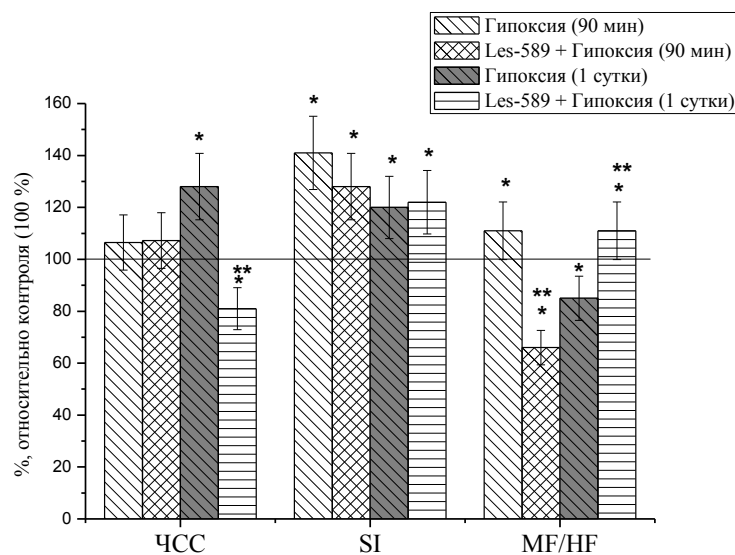
**Рисунок 1. Изменения спектральных показателей ВСП в различные строки постгипоксического периода при предварительном применении соединения Les-589. Примечание: \* — достоверность ( $p < 0, 05$ ) относительно исходного уровня; \*\* — достоверность ( $p < 0, 05$ ) относительно гипоксии**

Выявленные изменения спектральных показателей указывают на уменьшение активности всех звеньев регуляторных систем в этот период после действия гипоксии. Отмечено также достоверное снижение уровня статистических показателей ВСП (SDNN, RMSSD, CV), что подтверждает угнетение влияния парасимпатической нервной системы (ПНС) (рис. 2).



**Рисунок 2. Изменения статистических показателей ВСР в различные строки постгипоксического периода при предварительном применении соединения Les-589. Примечание: \* — достоверность ( $p < 0,05$ ) относительно исходного уровня; \*\* — достоверность ( $p < 0,05$ ) относительно гипоксии**

Одновременно в этих условиях зафиксировано увеличение SI на 41 % ( $p < 0,05$ ), возрастание симпато-вагусного индекса MF/HF (рис. 3).



**Рисунок 3. Изменения ЧСС, SI и соотношения MF/HF в различные строки постгипоксического периода при предварительном применении соединения Les-589. Примечание: \* — достоверность ( $p < 0,05$ ) относительно исходного уровня; \*\* — достоверность ( $p < 0,05$ ) относительно гипоксии**

Такие изменения, особенно уменьшение TP, HF, SDNN, RMSSD на фоне возрастания SI, MF/HF, тенденции к увеличению ЧСС, могут свидетельствовать о напряжении адаптационных механизмов в этот период постгипоксического действия при нарушении баланса АНС, который проявляется снижением уровня трофотропных процессов. При предварительном применении Les-589 через 90 мин после гипоксической экспозиции отмечено также уменьшение TP относительно исходного уровня (на 29 %), однако менее выраженное, чем при действии только гипоксии (рис. 1). При этом произошло перераспределение во внутренней структуре спектра в результате увеличения доли HF (на 42 %) и уменьшения относительных величин MF и LF. Это свидетельствует о преобладающем влиянии блуждающего нерва в эти строки постгипоксического периода при предварительном действии Les-589. Повышение активности ПСНС в этих условиях исследования по сравнению с гипоксией подтверждается изменением статистических показателей: уровень CV, RMSSD превышал их величины при действии гипоксии на 18 % и 27 % соответственно (рис. 2). Как и под влиянием гипоксии, на фоне предварительного введения Les-589 отмечено повышение SI, тенденция к увеличению ЧСС при уменьшении индекса автономного баланса MF/HF за счет увеличения доли HF (рис. 3). Таким образом, повышение TP, которое ассоциируется со стрессоустойчивостью [4], а также других параметров, формирующих ВСР (HF, SDNN, RMSSD) на 90-ю мин постгипоксического периода при введении Les-589, относительно влияния только гипоксии, свидетельствует, что предварительное применение Les-589 повышает резистентность к гипоксии и мощность восстановительных процессов. Аналогичная, но более выраженная активация различных звеньев регуляторных систем в этот период постгипоксической адаптации отмечена при предварительном действии тиотриазолина, использованного в этом исследовании как эталонное вещество.

Через сутки после часовой гипобарической гипоксии установлено частичное восстановление уровня показателей ВСР, которое при этом не достигло исходных показателей, на фоне увеличения ЧСС (на 28 %



относительно исходного уровня). Уровень TP увеличился на 26 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с предыдущим сроком, однако остался достоверно ниже исходного уровня (рис. 1). Мощность спектра в наибольшей степени повысилась за счет HF. Зафиксировано увеличение уровня статистических показателей как свидетельство активации ПНС, однако, в частности, SDNN не достигает исходных величин (рис. 2). При этом повышенным остается SI, что в комплексе с увеличением ЧСС (рис. 3) не только по сравнению с контролем, но и с предыдущим сроком постгипоксического периода указывает также и на высокую активность симпатической нервной системы (СНС).

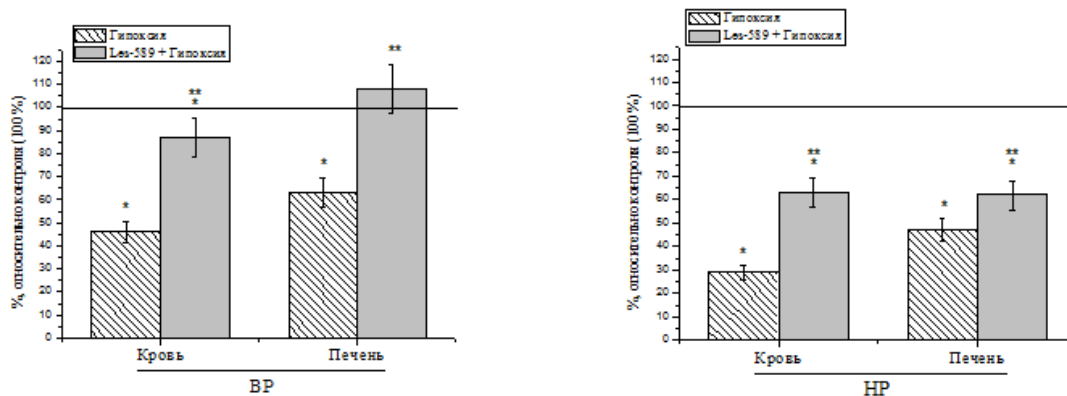
Через 24 часа после гипоксической экспозиции при предварительном введении Les-589 установлено достоверное превышение исходного уровня спектральных, статистических параметров ВСР на фоне значительного снижения ЧСС. Частота сердечных сокращений уменьшилась как относительно исходного уровня (на 19 %), так и по сравнению с предыдущим сроком постгипоксического периода (на 27 %), а также по отношению к влиянию одной только гипоксии в этот период на (48 %,  $p < 0,05$ ) (рис. 3). Отмечена значительная активация регуляторных систем, о чем свидетельствует увеличение всех спектральных показателей и в первую очередь общей мощности спектра. TP превышает исходный уровень на 26 % ( $p < 0,05$ ) и почти в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) этот показатель в условиях действия одной только гипоксии за счет увеличения мощности во всех частотно-волновых диапазонах. Внутренняя структура спектра возвращается к исходным показателям (рис. 1). Повышение уровня SDNN на 23 %, RMSSD — на 12 % относительно гипоксии при предварительном введении Les-589 является свидетельством активации ПНС в этих условиях (рис. 2). Эти изменения в сочетании с увеличением TP, поддержанием во внутренней структуре спектра сбалансированных автономных компонентов (MF + HF) на исходном уровне обеспечивают эффективную реакцию организма на действие гипоксии. Активация СНС, гуморально-метаболических механизмов регуляции, на что указывает

значительное повышение мощности спектра в диапазонах MF и LF (более чем в 2 раза) относительно предыдущего срока постгипоксического периода, дополняет формирование адекватного ответа организма на гипоксическое воздействие. Умеренная активация СНС, что подтверждается также увеличением симпато-вагусного индекса SI относительно исходного уровня, обеспечивает повышение интенсивности и эффективности энерго-продуцирующих реакций, необходимых для поддержания развития адекватных адаптационно-приспособительных процессов в ответ на действие гипоксии. В ряде исследований последних лет показано, что ВСР характеризует не только уровень нейрогуморальной регуляции, но и отражает состояние различных звеньев аэробного метаболизма, корреляционные связи между которыми продолжают активно изучаться [4; 8—11]. Для решения поставленной задачи нами проанализирована взаимосвязь между изменениями параметров ВСР и показателей системы ПОЛ-АОА.

Установлено, что пребывание ВР и НР животных в условиях гипобарической гипоксии вызывает нарушение свободнорадикального гомеостаза в крови и ткани печени, на что указывает увеличение ТБК-АП на фоне снижения активности ферментов АОЗ — каталазы и СОД. Анализ данных литературы, а также полученные нами результаты свидетельствуют, что более важное диагностическое значение при анализе изменений в системе ПОЛ-АОА имеет комплексная оценка данных параметров на основании расчета интегративного показателя общего баланса факторов свободнорадикального перекисного окисления и компонентов антиоксидантной защиты ( $K = \text{АОА} / \text{ПОЛ}$ ) [5; 7; 8]. Кроме того, при условии адекватной индукции реакциями ПОЛ систем антиоксидантной защиты обеспечивается высокий адаптационный потенциал соответствующих физиологических систем [7; 8].

Произведенные нами расчеты показали, что величина такого коэффициента  $K = \text{АОА} / \text{ПОЛ}$  (при норме  $K = 100\%$ ) после гипобарической гипоксии достоверно уменьшалась в крови и ткани печени животных с высокой и низкой резистентностью к гипоксии. У ВР животных степень выраженности

таких изменений была существенно меньше. Соответственно, у НР животных значение коэффициента в крови уменьшалось на 70 %, в ткани печени — на 53 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).



**Рисунок 4. Изменения интегративного коэффициента  $K=AOA/ПОД$  в условиях гипоксии и при предварительном применении соединения Les-589. Примечание: \* — достоверность относительно контроля ( $p < 0,05$ ); \*\* — достоверность ( $p < 0,05$ ) относительно гипоксической гипоксии**

У VR крыс показатель в крови уменьшался на 54 %, в ткани печени — на 36 % ( $p < 0,05$ ). На основании этих результатов можно сделать заключение, что гипобарическая гипоксия нарушает равновесие между уровнем свободнорадикальных липопероксидных реакций и активностью антиоксидантных стресс-лимитирующих компенсаторных процессов. Это в прямой степени зависит от уровня резистентности животных к гипоксии и выявляется дезадаптационными процессами.

Предварительное применение соединения Les-589 в группе НР животных в постгипоксический период сопровождалось увеличением коэффициента  $K=AOA/ПОД$  в крови в 2,1 раза, в печени — в 1,3 раза относительно действия только гипоксии. У VR животных значение коэффициента по сравнению с группой без коррекции в крови увеличивалось в 1,9 раза, в печени — в 1,5 раза. Достоверное повышение величины коэффициента в крови и ткани печени обеих опытных групп на фоне применения соединения Les-589 может быть свидетельством тенденции к восстановлению свободнорадикального гомеостаза и улучшения качества приспособительной реакции. На основе

проведенного анализа характера изменений параметров свободнорадикального гомеостаза в крови и ткани печени животных с разной резистентностью к гипоксии доказано, что наиболее информативным для оценки типа приспособительной реакции и эффективности применения исследуемого соединения является интегративный коэффициент  $K = \text{АОА} / \text{ПОЛ}$ .

**Выводы.** Таким образом, установлено, что исследуемое вещество тиазолидинового ряда Les-589 оптимизирует состояние всех звеньев регуляторных систем через 90 мин и 1 сутки после действия гипобарической гипоксии ( $p\text{O}_2$  составляет 75 мм рт. ст.). Предварительное введение Les-589 в исследуемые сроки постгипоксического периода способствует эффективному восстановлению активности различных звеньев регуляторных систем по сравнению с гипоксией. Через сутки после одночасовой гипоксической экспозиции это проявляется в умеренной активации парасимпатического, симпатического, гуморального-метаболического звеньев регуляторных воздействий, что указывает на поддержание баланса эрго- и трофотропных восстановительных процессов. Установлено также различной степени увеличение  $K=\text{АОА}/\text{ПОЛ}$  в крови и ткани печени крыс при предварительном введении Les-589 в постгипоксический период по сравнению с гипоксией. Это свидетельствует о более быстрой нормализации процессов в системе ПОЛ-АОА после действия гипоксии под влиянием исследуемого производного 4-тиазолидина — Les-589 и коррелирует с характером изменений регуляторных процессов.

### **Список литературы:**

1. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 65—87.

2. Гжегоцкий М.Р. Метод неинвазивного определения продолжительности сердечного цикла у крыс / М.Р. Гжегоцкий, Е.В. Сторчун, Л.В. Панина [и др.] // Практическая медицина. — 2009. — Т. 15, — № 4. — С. 47—50.
3. Гжегоцкий М.Р. Метод оценки функционального состояния экспериментальных животных на основе анализа вариабельности сердечного ритма / М.Р. Гжегоцкий, Л.В. Панина, С.Н. Ковальчук [и др.] // Материалы III международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы методических подходов к анализу состояния здоровья», 26—27 марта 2009 г., Луганск. — Украинский медицинский альманах. — 2009. — Т. 12, — № 2 (приложение). — С. 187—190.
4. Елисеева О.П. Исследование механизмов взаимосвязей аэробного метаболизма и вариабельности сердечного ритма у пациентов с различных функциональных групп: корригирующий эффект масла амаранта. Ч. 1. / О.П. Елисеева, К.О. Семен, Д.В. Каминский, А.Г. Мысаковец [и др.] // Экспериментальная и клиническая физиология и биохимия. — 2011. — № 2. — С. 4—67.
5. Метаболические аспекты формирования кислородного гомеостаза в экстремальных состояниях / М.Ф. Тымочко, О.П. Елисеева, Л.И. Кобилинская, И.Ф. Тымочко. — Львов, 1998. — 141 с.
6. Панина Л.В. Анализ вариабельности сердечного ритма в условиях экспериментальной гипоксической гипоксии / Л.В. Панина // Экспериментальная и клиническая физиология и биохимия. — 2010. — № 2. — С. 61—68.
7. Терлецкая О.И., Ковальчук С.Н., Тымочко М.Ф. Особенности метаболической регуляции компенсаторных систем с различным уровнем резистентности // Механизмы функционирования висцеральных систем: Междунар. конференция, посвященная 75-летию со дня рождения А.М. Уголева, 14—16 марта 2001 г.: тезисы докл. — СПб., 2001. — С. 359—360.

8. Antoniv O.I. Adaptive reactions investigation under experimental hypoxia conditions with the prior treatment of the 4-Thiazolidinone derivative / O.I. Antoniv, S.M. Kovalchuk, O.I. Terletska [et al.] // *Indian. J. Pharm. Sci. Res.* — 2014. — Vol. 5, — № 2 — P. 1000—1006.
  9. Baltatu O. Alterations in blood pressure and heart rate variability in transgenic rats with low brain angiotensinogen / O. Baltatu, B.J. Janssen, G. Bricca [et al.] // *Hypertension.* — 2001. — V. 37. — P. 408—413.
  10. Fazan R.Jr. Power spectra of arterial pressure and heart rate in streptozotocin-induced diabetes in rats / R.Jr. Fazan, V.J.D. da Silva, G. Ballejo, H.C. Salgado // *Journal of Hypertension.* — 1999. — V. 17, — № 4. — P. 48—495.
  11. Lesyk R., Zimenkovsky B., Lukyanchuk V. Chemistry and pharmacology of 4-thiazolidone derivates // *Annals of the Polish Chemical Society.* — 2003. — Vol. 2, — № 2. — P. 293—298.
  12. Prabhakar Y.S. QSAR Studies on Thiazolidines: Biologically Privileged Scaffold / Y.S. Prabhakar, V.R. Solomon, M.K. Gupta [et al.] // *Topics in Heterocyclic Chemistry.* — 2006. — Vol. 4. — P. 161—249.
- Von Borell E. 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. — V. 92. — P. 293—316.

### References:

1. Baevskii R.M. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines). *Vestnik aritmologii.* [Newsletter of arrhythmology], 2001, no. 24, pp. 65—87 (In Russian).
2. Gzhegotskii M.R. Noninvasive method of determining the length of the cardiac cycle in rats. *Prakticheskaiia meditsina.* [Practical medicine], 2009, vol. 15, no. 4, pp. 47—50 (In Russian).

3. Gzhegotskii M.R. The method of evaluating the functional state of the experimental animals based on the analysis of heart rate variability. *Materialy III mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Problemy i perspektivy metodicheskikh podkhodov k analizu sostoiianiia zdorov'ia»*, 26—27 marta 2009 g. [Proceedings of the III International scientific-practical conference "Problems and perspectives of methodological approaches to the analysis of the state of health", 26-27 March, 2009], Lugansk, Ukrainian medical almanac Publ., 2009, vol. 12, no. 2 (attachment), pp. 187—190 (In Russian).
4. Eliseeva O.P. The research of aerobic metabolism and heart rate variability in patients with different functional groups: the corrective effect of amaranth oil. Part 1. *Eksperimental'naia i klinicheskaia fiziologiiia i biokhimiia*. [Experimental and clinical physiology and biochemistry], 2011, no. 2, pp. 4—67 (In Russian).
5. Tymochko M.F., Eliseeva O.P., Kobilinskaia L.I., Tymochko I.F. Metabolic aspects of formation of oxygen homeostasis in extreme conditions. Livov, 1998. 141 p. (In Russian).
6. Panina L.V. Analysis of heart rate variability in experimental hypoxic hypoxia. *Eksperimental'naia i klinicheskaia fiziologiiia i biokhimiia*. [Experimental and clinical physiology and biochemistry], 2010, no. 2, pp. 61—68 (In Russian).
7. Terletskaia O.I., Koval'chuk S.N., Tymochko M.F. Features of the metabolic regulation of compensatory systems with different levels of resistance. *Mekhanizmy funktsionirovaniia vistseral'nykh sistem: Mezhdunar. konferentsiia, posviashchennaia 75-letiiu so dnia rozhdeniia A.M. Ugoleva, 14—16 marta 2001 g.: tezisy dokl.* [Mechanisms of visceral systems: Intern. Conference devoted to the 75th anniversary of A.M. Ugolev 14-16 March, 2001: Abstracts], St. Petersburg, 2001. pp. 359—360 (In Russian).
8. Antoniv O.I. Adaptive reactions investigation under experimental hypoxia conditions with the prior treatment of the 4-Thiazolidinone derivative. *Indian. J. Pharm. Sci. Res.*, 2014, vol. 5, no. 2, pp. 1000—1006.
9. Baltatu O. Alterations in blood pressure and heart rate variability in transgenic rats with low brain angiotensinogen. *Hypertension*, 2001, vol. 37, pp. 408—413.

10. Fazan R.Jr. Power spectra of arterial pressure and heart rate in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Journal of Hypertension*, 1999, vol. 17, no. 4, pp. 48—495.
11. Lesyk R., Zimenkovsky B., Lukyanchuk V. Chemistry and pharmacology of 4-thiazolidone derivates. *Annals of the Polish Chemical Society*, 2003, vol. 2, no. 2, pp. 293—298.
12. Prabhakar Y.S. QSAR Studies on Thiazolidines: Biologically Privileged Scaffold. *Topics in Heterocyclic Chemistry*, 2006, vol. 4, pp. 161—249.
13. Von Borell E. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals — A review. *Physiol.&Behavior*, 2007, vol. 92, pp. 293—316.