

АНОТАЦІЯ

Войтенко В. Л. Механізми ергогенного впливу бурштинової кислоти при фізичних навантаженнях силової спрямованості в експерименті та у спортсменів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія (09 – Біологія). – Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Національний університет фізичного виховання і спорту України, Суми-Київ, 2021.

Дисертацію присвячено проблемі визначення механізмів впливу бурштинової кислоти та її похідних на покращення метаболічних основ зростання фізичної працездатності при інтенсивних навантаженнях граничної інтенсивності.

Аналіз та узагальнення сучасної науково-методичної літератури свідчить про недостатнє уявлення стосовно наявності та вираженості як змін ультраструктури, так й функціонування мітохондріального апарату клітин в міокарді та скелетних м'язах за фізичних навантажень (ФН) граничної інтенсивності. Залишається не остаточно з'ясованою доцільність застосування спортсменами з ознаками дезадаптації, особливо у спорті вищих досягнень, бурштинової кислоти та її похідних. Відомості, які існують у плані застосування цих ергогенних фармакологічних та нутриціологічних засобів у динаміці тренувань, стосуються різних аспектів впливу на організм спортсменів, а даних щодо ефективності застосування для покращення енергозабезпечення процесів м'язового скорочення, зростання фізичної працездатності при силових навантаженнях різної спрямованості та інтенсивності, раннього виявлення ознак дезадаптації при постійних тренуваннях та запобігання формуванню патологічних станів у науковій літературі до цього часу недостатньо, що й визначило актуальність даного дослідження.

Методологія дослідження базується на комплексному підході, включаючи аспекти щодо раннього виявлення гіпоксії навантаження за ФН граничної

інтенсивності у спортсменів-чоловіків, які спеціалізуються з різних видів спорту, що дозволило сформулювати цілісне уявлення стосовно механізмів ергогенної дії фармакологічних засобів на основі бурштинової кислоти з подальшою метою стимуляції фізичної працездатності.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі результатів дослідження із використанням інформативних критеріїв оцінки вираженості змін прооксидантно-антиоксидантної рівноваги сформульовано її визначення як системоутворюючого чинника зниження енергоутворення, погіршення працездатності та уповільнення відновлення за фізичних навантажень граничної інтенсивності та показано позитивний вплив фармакологічних засобів на основі бурштинової кислоти на мітохондріум скелетного та серцевого м'язу, показники окисного гомеостазу та ефективність тренувальної діяльності спортсменів.

У ході дослідження отримані дані, які мають **новизну**, зокрема:

розширено існуючі уявлення про особливості формування як змін ультраструктури, так й функціонування мітохондріального апарату клітин скелетних м'язів та міокарда під впливом фізичних навантажень граничної інтенсивності в експериментальних умовах, що відкриває підходи до оптимізації процесів енергоутворення у спорті;

з'ясовано загально-біологічні механізми дії використаних для стимуляції фізичної працездатності фармакологічних засобів на основі бурштинової кислоти, що ґрунтуються, в першу чергу, на стимуляції процесів енергоутворення і опосередковують корекцію подальших гомеостатичних зрушень, які лежать в основі росту ергогенних характеристик організму;

показано важливу роль змін корекції прооксидантно-антиоксидантної рівноваги на рівні клітинних мембран за граничних фізичних навантажень при застосуванні засобів на основі бурштинової кислоти у покращенні параметрів гематологічного гомеостазу, що суттєво позначається на показниках аеробної працездатності спортсменів;

доведено універсальність механізмів стимуляції працездатності при застосуванні засобів на основі бурштинової кислоти за фізичних навантажень з різним механізмом енергозабезпечення;

підтверджено здатність засобів на основі бурштинової кислоти прискорювати процеси ангиогенезу а, відповідно, й транспорт кисню до працюючих м'язів спортсмена, за рахунок зростання у сироватці крові вмісту основного ангиогенного чинника – фактору росту ендотелію судин (VEGF), що обґрунтовує доцільність застосування таких фармакологічних засобів для попередження негативних метаболічних змін та уповільнення настання стомлення у спортсменів при інтенсивних фізичних навантаженнях.

Результати дослідження доповнюють наші уявлення стосовно ролі окисного стресу як фактору, що призводить до погіршення гематологічних показників, які характеризують кисень-транспортну функцію крові, й за надлишкового накопичення продуктів ПОЛ стає фактором гальмування ергогенних характеристик організму та провокує виникнення стомлення.

Результати дослідження підтверджують існуючі в науковій літературі дані щодо мембранопротекторної дії засобів на основі бурштинової кислоти та її похідних.

За результатами роботи отримано відповідні акти впровадження основних положень, що витікають з дисертаційного дослідження, як в практичну підготовку спортсменів, так і в навчальний процес профільних кафедр закладів вищої освіти.

Аналіз морфометричних результатів стосовно оцінки загальної кількості функціонуючих капілярів та характеристик мітохондріуму скелетного м'язу експериментальних тварин (щурі), показали, що при тривалому фізичному навантаженні спостерігається збільшення гіпергідратації тканин, яке виражається у набряку гістогематичного бар'єру з суттєвим збільшенням його середньої гармонічної товщини на 65,5 % за рахунок зростання перикапілярного простору (ПКП) на 50,0 % та дещо більшою мірою – ендотеліальної устілки (ЕН) капілярів

на 57,0 %. В останній морфологічній структурі спостерігали активацію піноцитозу з утворенням значної кількості піноцитозних везикул, що свідчить про посилення обмінних і транспортних процесів в клітині, і цей процес відносять до компенсаторної й, навіть, адаптивної реакції на несприятливі або напружуючі ендо- чи екзогенні фактори. Поряд з вказаними змінами ультраструктури у м'язах мозаїчно спостерігали утворення вакуолей у м'язових волокнах, появу ділянок краєвого набряку клітин біля сарколеми, що вказує на наявність проявів вторинної тканинної гіпоксії, а також на формування ультраструктурного компоненту сарколемальної дисфункції, котра свідчить про порушення міжклітинного обміну речовин і рідини. При тривалому фізичному навантаженні в тканинах скелетного м'язу середня кількість капілярів на одиницю площі м'язу зростає більше, ніж на 57,0 %; практично не спостерігалось порожніх, а також спалих, капілярів, що можна розглядати як ознаку первинного ангиогенезу, котрий є компенсаторною відповіддю на фізичне навантаження.

Зміни ультраструктури міокарда після тривалого фізичного навантаження є подібними до виявлених у тканині литкового м'язу і вирізнялися переважно ступенем вираженості. Так, гіпергідратація ГГБ у міокарді є меншою, ніж у відповідному бар'єрі м'язової тканини. Зростання значення середньої гармонічної товщини ендотеліальної устілки капілярів відносно незначне і становить усього 23,3 %, що свідчить про менш виражену ультраструктурну складову ендотеліальної дисфункції. Також значно меншою мірою зростає шлях дифузії для O_2 , оскільки загальна товщина ГГБ, через який саме відбувається дифузія з крові до кисневоспоживаючих органел, в міокарді достовірно визначається на чверть меншою, ніж у м'язовій тканині. Збільшення кількості функціонуючих капілярів досягає 67,5 % відносно контрольної кількості, що перевищує величини, визначені у м'язовій тканині.

Результати морфометричної оцінки характеристик мітохондріуму у тканині литкового м'язу щурів під впливом тривалого фізичного навантаження вказує на

зростання загальної кількості мітохондрій (МХ) як субсарколемальної (СС МХ), так і інтраміофібрилярної (ІМФ МХ) субпопуляцій (на 58,3 % та 69,0 % відповідно). Поряд з цим відбувається зростання суми поверхонь мітохондрій в одиниці об'єму м'язової тканини: щодо СС МХ на 47,0 %, щодо ІМФ МХ – на 41,7 %, що складає в абсолютних значеннях $10,1 \pm 1,5$ мкм² та $7,6 \pm 0,6$ мкм² відповідно ($p < 0,05$). Середній діаметр МХ обох фракцій є достовірно збільшеним порівняно з відповідними даними в контрольній групі й складає в СС МХ $0,50 \pm 0,05$ мкм та $0,78 \pm 0,09$ мкм – в ІМФ МХ (в обох випадках $p < 0,05$). Ультраструктурні перебудови в мітохондріальному апараті литкового м'язу у відповідь на ФН значною мірою нівелюються різким зростанням кількості структурно пошкоджених органел: серед СС МХ і ІМФ МХ в тканинах тварин основної групи їх кількість складає $15,4 \pm 1,7$ % та $8,6 \pm 3,0$ % відповідно ($p < 0,01$).

В міокарді під впливом тривалого фізичного навантаження спостерігають більш виражену активацію морфогенезу МХ, ніж у м'язовій тканині. Так, кількість СС МХ зростає на 60,7 %, а ІМФ МХ – на 91,1 %. Збільшення середнього діаметру МХ відповідає тому, що має місце в клітинах литкового м'язу: зростання становить 31,5 % у СС МХ і 25,0% – щодо вихідного рівня цього показника в ІМФ МХ. Також достовірно і більш суттєво, ніж у м'язовій тканині, зростає показник суми поверхонь мітохондрій: у СС МХ – на 64,1 %, у ІМФ МХ – на 52,6 %. Кількість структурно пошкоджених органел також, як і у литковому м'язі, збільшується. Кількість змінених органел у тканині міокарда є значно меншою порівняно з даними, отриманими при ультраструктурному дослідженні м'язової тканини: серед СС МХ в основній групі їх кількість дорівнює $10,8 \pm 2,8$ % та серед ІМФ МХ – $6,8 \pm 2,2$ % відповідно ($p < 0,01$), порівняно із вихідними даними цих значень.

Результати досліджень свідчать, що застосування бурштинової кислоти при тривалому фізичному навантаженні в експерименті (2-а дослідна група) сприяє зменшенню проявів структурних ознак ендотеліальної та мітохондріальної

дисфункції як у м'язовій тканині, так і в міокарді. Так, спостерігається більш виражене збільшення кількості функціонуючих капілярів: в литковому м'язі на 38,3 % відносно даних у 1-ій дослідній групі (з ФН, але без застосування ергогенних засобів) та більш, ніж у два рази, відносно контролю, а в міокарді – на 26,4 % відносно значень 1-ої дослідної групи та на 71,9 % – відносно контролю (в усіх випадках $p < 0,05$). У тканині литкового м'язу застосування БК при ФН сприяє зменшенню гіпергідратації ГГБ, а, отже, його товщини: середня арифметична товщина ГГБ зменшується на 27,6 %, ПКП – на 17,5 %, а ендотеліального шару – на 18,4 %. Аналогічна динаміка змін спостерігається й в ГГБ міокарда: середня арифметична товщина ГГБ зменшується на 20,1 %, ПКП – на 15,0 %, а ендотеліального шару – на 17,1 % (в усіх випадках $p < 0,05$).

Встановлено, що застосування БК більш суттєво стимулює морфогенез МХ, ніж окремий вплив фізичних навантажень, і ці зміни носять адаптивний характер. Зростання кількості МХ у м'язовій тканині, порівняно з даними при ФН без застосування БК, є більш значущим, ніж у міокарді: у СС МХ на 63,2 % відносно контролю та на 4,9% – відносно даних у 1-ій дослідній групі; у ІМФ МХ на 81,4 % відносно контролю та на 12,4% – у 1-ій дослідній групі (в усіх випадках $p < 0,05$). У міокарді зростання загальної кількості органел має ту саму спрямованість, проте більш значно виражену кількісно у зв'язку з понадважливістю оптимального перебігу процесів енергоутворення в цьому життєво важливому органі. Тобто, результати нашого дослідження свідчать, що застосування БК справляє потужний протективний вплив на оптимізацію енергетичного метаболізму м'язової тканини й, особливо, міокарда – тобто тих основних структурних утворень, що лімітують зростання фізичної працездатності при навантаженнях взагалі та у спортивній діяльності, зокрема.

Також відмічається зростання суми поверхонь МХ в одиниці об'єму, що становить для СС МХ $13,8 \pm 1,3$ мкм² та $19,4 \pm 2,3$ мкм² у скелетних м'язах і міокарді; для ІМФ МХ – $9,0 \pm 1,0$ мкм² та $14,1 \pm 1,5$ мкм², відповідно. Варто зазначити, що при

застосуванні БК знижується кількість структурно пошкоджених МХ, причому, в клітинах міокарда ці зміни більш значущі порівняно із клітинами скелетних м'язів (СС МХ на 3,8 %, а ІМФ МХ – на 2,9 %).

На позитивний ефект бурштинової кислоти стосовно змін структури мітохондріуму різних тканин вказує також зниження середнього діаметра МХ, більш виражене в міокарді. Зокрема, цей показник щодо СС МХ знижується на 14,08 %, а ІМФ МХ – на 16,67 % (в усіх випадках $p < 0,05$) більш значно, ніж в м'язовій тканині експериментальних тварин. Збільшення кількості і зменшення розміру мітохондрій та набуття останніми більш енергетично вигідної кулеподібної форми свідчить про формування морфологічних та фізіологічних адаптивних реакцій у тварин у відповідь на тривале навантаження.

Аналіз результатів дослідження у спортсменів у динаміці тренувального процесу у масштабі real-time показав, що застосування похідного бурштинової кислоти у вигляді препарату армадін®лонг супроводжується покращенням параметрів спеціальної (силової) фізичної працездатності. Так, у спортсменів основної групи (важкоатлети) спостерігається більш виражене зростання висоти підйому штанги у стрибку з місця на 15,6 % з паралельним зниженням часу виконання тестувальної вправи на 14,0 % порівняно з групою контролю (на 7,11 % зростає висота підйому штанги у стрибку з місця і на 8,0 % знижується час виконання вправи). Зміни показників спеціальної працездатності відповідають загальній тенденції – висота підйому у ривковій тязі відносно вихідних даних до початку курсового прийому достовірно збільшується на 18,07 %, а час виконання вправи зменшується на 14,08 %, на відміну від показників у контрольній групі, де відповідні параметри спеціальної працездатності різноспрямовано змінюються відповідно на 10,2 % і 7,04 %, відповідно.

Аналіз отриманих показників структурно-функціонального стану мембран еритроцитів (загальноприйнята модель загального пулу мембран організму) спортсменів свідчить про те, що представники групи контролю мають значні зміни

прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, що відображається зростанням прооксидантно-антиоксидантного коефіцієнту ($K_{па}$) наприкінці дослідження за рахунок змін обох ланок ПАР. Зокрема, вміст МДА, який відображає активність процесів ліпопероксидації, зростає на 40,8 % і складає $7,21 \pm 0,05 \text{ нмоль} \times 10^6 \text{ ер.}$, а вміст одного з основних неферментативних антиоксидантів – відновленого глутатіону (GSH) – зменшується більш, ніж на третину і складає $1,45 \pm 0,05 10^{-12} \text{ ммоль} \times \text{ер.}^{-1}$. Це вказує на формування окисного стресу за інтенсивних фізичних навантажень, й є суттєво гіршим, порівняно з результатами у спортсменів, які у динаміці тренувань використовували засоби на основі бурштинової кислоти. Про це свідчить зменшення вмісту МДА в мембранах еритроцитів до $6,00 \pm 0,05 \text{ нмоль} \times 10^6 \text{ ер.}$ з одночасним накопиченням в мембранних структурах одного з основних природних антиоксидантів неферментативного характеру – відновленого глутатіону, до $2,47 \pm 0,06 10^{-12} \text{ ммоль} \times \text{ер.}^{-1}$. Такі сприятливі зміни вказують на переважання процесів антиоксидантного захисту в організмі, що підтверджується відповідним достовірним зниженням результуючого показника вираженості окисного стресу $K_{па}$ у представників основної групи ($2,44 \pm 0,11 \text{ ум.од.}$) проти значень у контролі ($4,97 \pm 0,10 \text{ ум.од.}$).

При оцінці вмісту лактату (молочної кислоти), що надходить до циркуляції з деструктурованих клітин – міоцитів та є тригером для подальшого запуску мікропошкоджень скелетних м'язів, то на початку дослідження було встановлено, що у спортсменів групи контролю вміст лактату відразу після тренувального заняття зростає від вихідних $5,61 \pm 0,92 \text{ ммоль} \times \text{л}^{-1}$ до $10,54 \pm 1,18 \text{ ммоль} \times \text{л}^{-1}$, до моменту закінчення від $7,24 \pm 1,16 \text{ ммоль} \times \text{л}^{-1}$ до $14,32 \pm 2,11 \text{ ммоль} \times \text{л}^{-1}$ відповідно, а через 1,5 год зменшується до $7,45 \pm 0,71 \text{ ммоль} \times \text{л}^{-1}$ на початку дослідження та всього лише до $9,87 \pm 1,44 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ наприкінці, що свідчить про розвиток процесів стомлення із властивими йому різноманітними біохімічними проявами, включаючи приріст значення рН і наступні дизрегуляторні зрушення, зокрема, і в роботі

ферментних систем. Вимірювання значення рН на початку та наприкінці дослідження довело, що в контрольній групі прояви ацидозу є більш вираженими ($7,29 \pm 0,02$ та $7,28 \pm 0,02$ відповідно) порівняно з даними в основній групі спортсменів ($7,30 \pm 0,03$ та $7,35 \pm 0,02$ відповідно). Це свідчить про позитивну дію засобів на основі бурштинової кислоти та її похідних на виникнення лактат-ацидозу та наступне попередження формування мікропошкоджень скелетних м'язів, яке передуює розвитку стомлення.

У контрольній групі представників силових видів спорту зміни ПАР за інтенсивних фізичних навантажень силового характеру супроводжуються відповідними негативними зрушеннями характеристик еритроцитарних мембран та гематологічних параметрів. Зростання параметру середнього об'єму червоних клітин крові на 13,63 % наприкінці дослідження віддзеркалюється збільшенням анізоцитозу (розкидання еритроцитів за об'ємом, що залежить саме від властивостей їх мембран) на 17,8 % порівняно із даними до початку дослідження. Крім того, у спортсменів в групі плацебо-контролю наприкінці дослідження відзначається згущення крові, яке відображається зростанням активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) на 28,3 %. В обох основних групах спортсменів, які використовували засоби на основі бурштинової кислоти, подібних негативних явищ не спостерігається, що свідчить про позитивний ефект профілактичного застосування подібних засобів та наявність у них ергогенних властивостей, які реалізуються через складні біохімічні зв'язки.

Аналіз результатів дослідження стосовно визначення основного ангіогенного фактору свідчить, що постійний вплив тренувальних силових навантажень граничної інтенсивності приводить до достовірного зростання як вмісту фактору, індукованого гіпоксією (*англ.* Hypoxia-Inducible Factor, HIF-1 α), так і основного ангіогенного чинника – фактору росту ендотелію судин (*англ.* Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), що опосередковано вказує на розвиток гіпоксії навантаження з відповідною активацією процесу утворення нових кровоносних судин. Показано,

що через 30 хв після закінчення тренувального заняття збільшується вміст в кровноносному руслі HIF-1 α . Ці зміни у представників контрольної групи відзначаються зростанням даного показника до $1,38 \pm 0,06$ нг \times мл⁻¹, в основній групі – збільшенням до $2,87 \pm 0,04$ нг \times мл⁻¹. Аналогічні зміни стосуються вмісту VEGF, де відмічається достовірне перевищення зростання показника в основній групі над контрольними значеннями ($39,71 \pm 1,28$ пг \times мл⁻¹ проти $35,67 \pm 1,59$ пг \times мл⁻¹ в контрольній, відповідно; $p < 0,05$ в усіх випадках). Більш того, і через 24 год після закінчення навантаження у спортсменів ці зміни тільки посилюються порівняно з вихідними даними. Так, у контролі вміст HIF-1 α збільшується до $2,61 \pm 0,35$ нг \times мл⁻¹, у представників основної групи – до $3,21 \pm 0,38$ нг \times мл⁻¹; показники концентрації VEGF зростають до $43,95 \pm 1,25$ пг \times мл⁻¹ та $52,11 \pm 1,41$ пг \times мл⁻¹, відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). Тобто ангіогенний потенціал у спортсменів більш активно розкривається за фізичних навантажень на фоні використання засобів на основі бурштинової кислоти, що й приводить до реалізації в організмі дії ергогенних чинників.

Аналогічні за спрямованістю, проте більш за ступенем вираженості, зміни вищеназваних метаболічних показників спостерігаються у 68 представників циклічних видів спорту, які на умовах «Інформованої згоди» взяли участь у дисертаційному дослідженні. Більш виражені зміни показників окисного гомеостазу, кисень-транспортної ланки крові, ангіогенетичних чинників при фізичних навантаженнях у представників цих видів спорту під час занять силової спрямованості та граничної інтенсивності, обумовлена на нашу думку, іншим порівняно з представниками важкої атлетики, механізмом енергозабезпечення м'язової діяльності, який переважно асоційований з аеробним β -окисленням вільних жирних кислот у мітохондріях. Так, на підтвердження покращення переносу кисню під впливом засобів на основі бурштинової кислоти вказує й зростання показника вмісту внутрішньоеритроцитарного гемоглобіну на 10,21 % у

спортсменів основної групи порівняно даними у контролі, де, навпаки, спостерігається зниження значення цього чинника на 8,72 % ($p < 0,05$ в обох випадках).

Застосування засобів на основі бурштинової кислоти приводить до покращання показників фізичної працездатності у представників й цих видів спорту, де спостерігається достовірне зменшення часу проходження змодельованої змагальної дистанції у бігунів (на 5,6 %), збільшення темпу гребків за хвилину (на 14,8 %) та значення довжини прокату лодки (на 11,4 %) у веслувальників на байдарках і каное.

Таким чином, отримані результати дослідження дозволяють стверджувати, що застосування засобів на основі бурштинової кислоти, є цілком обґрунтованим та доцільним для корекції складних метаболічних взаємовідносин та наступного зростання фізичної працездатності спортсменів за інтенсивних фізичних навантажень.

Ключові слова: інтенсивні фізичні навантаження, фізична працездатність, біг на середні дистанції, кваліфіковані веслувальники, важкоатлети, бурштинова кислота, метаболітотропні засоби, скелетні м'язи, міокард, серцевий ритм, еритроцити, мітохондрії, енергетичний обмін, гіпоксія, ангиогенез, клітинні мембрани, лактат-ацидоз, прооксидантно-антиоксидантна рівновага.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Войтенко ВЛ, Гуніна ЛМ, Олешко ВГ, Носач ОВ. Оцінка механізмів дії фармакологічного засобу на основі похідного бурштинової кислоти при фізичних навантаженнях граничної інтенсивності. *Світ біології і медицини*. 2018;(3(65)): 28–32. doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-28-32. Фахове видання України, яке включено до міжнародної наукометричної бази Web of Science. *Особистим внеском здобувача є статистична обробка матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, участь в оформленні статті.*

2. Войтенко ВЛ, Гуніна ЛМ, Носач ОВ, Олешко ВГ, Головащенко РВ, Рябіна СА, Коцеруба ЛІ, Височін ФС. Засоби на основі бурштинової кислоти як безпечні та ефективні фактори підтримки параметрів гомеостазу за фізичних навантажень. *Український журнал медицини, біології і спорту*. 2019;4(6(22)): 370–376. doi: 10.26693/jmbs04.06.370. Фахове видання України, яке включено до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus. *Особистим внеском здобувача є проведення гематологічних досліджень, статистична обробка матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, участь в оформленні статті.*
3. Войтенко ВЛ, Гуніна ЛМ. Зміни ультраструктури тканин литкового м'язу та міокарда під впливом фізичного навантаження в експерименті. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2020;20(2): 114–118. [https://doi 10.31718/2077-1096.20.2.114](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.114). Фахове видання України, яке включено до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus. *Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні завдань дослідження, узагальненні та обґрунтуванні особливостей капіляризації тканин міокарда за умов гіпоксії навантаження в експерименті, участь у формулюванні висновків та оформлення статті.*
4. Voitenko V, Gunina L, Nosach O, Danilchenko S. Energy producing and apoptosis at physical loads: the role of the changes the prooxidant-antioxidant balance (a review). *Sporto Mokslas*. 2020;2: 84–91. <https://doi.org/10.15823/sm.2020.98.10>. Періодичне наукове видання країни-члену Євросоюзу, яке включено до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus. *Особистим внеском здобувача є бібліографічний пошук та систематизація його результатів, участь у написання статті.*
5. Гуніна ЛМ, Войтенко ВЛ, Носач ОВ. Похідні бурштинової кислоти: вплив на метаболічні фактори розвитку втоми і працездатність при фізичних навантаженнях. *Доповіді Національної Академії Наук України*. 2021;(1): 93-99.

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2021.01.093>. Фахове видання України, яке входить до міжнародного каталогу журналів відкритого доступу Directory of Open Access Journals (DOAJ) *Особистим внеском здобувача є статистична обробка матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, її написання, формулювання висновків.*

6. Войтенко ВЛ, Гуніна ЛМ. Вплив бурштинової кислоти на зміни мітохондріального апарату клітин скелетних м'язів при моделюванні фізичних навантажень в експерименті. *Український журнал медицини, біології і спорту*. 2021;6(1/29): 293–302. doi: 10.26693/jmbs06.01.293. Фахове видання України, яке включено до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus. *Особистим внеском здобувача є узагальнення та обґрунтування особливостей змін мітохондріуму за умов впливу тривалих фізичних навантажень в експерименті, статистична обробка матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, участь в оформленні статті.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Войтенко ВЛ, Кузьменко МВ, Гуніна ЛМ, Олешко ВГ. Корекція процесів енергозабезпечення та профілактика окисного стресу при фізичних навантаженнях за допомогою похідних бурштинової кислоти. *Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: Актуальні проблеми та сучасні досягнення: матеріали V Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю*. Харків, 16-17 травня 2018. Харків, 2018; с. 35–37.
2. Войтенко ВЛ, Гуніна ЛМ. Механізми ергогенного впливу бурштинової кислоти при фізичних навантаженнях силової спрямованості. *Сьогодення біологічної науки: матеріали I Міжнародної наукової конференції*. Суми, 14-15 червня 2018. Суми, Вид-во СумДПУ імені А.С.Макаренка, 2018; с. 35–38.
3. Войтенко ВЛ, Гуніна ЛМ. Бурштинова кислота та її можливості корекції втоми при інтенсивних фізичних навантаженнях. *Сьогодення біологічної науки:*

матеріали II Міжнародної наукової конференції. Суми, 09-11 листопада 2018 р. Суми, Вид-во СумДПУ імені А.С. Макаренка, 2018; с. 181–183.

4. Войтенко ВЛ. Перший досвід застосування препарату армадін на основі похідних бурштинової кислоти при тривалих силових навантаженнях у спортсменів. Шевченківська весна: досягнення біологічної науки: матеріали міжнародної наукової конференції. Київ, 24-27 квітня 2018 р. Київ, Вид-во КНУ ім. Тараса Шевченка; 2018; с. 121–123.

5. Войтенко ВЛ, Гуніна ЛМ, Кузьменко МВ. Вплив субстратів енергетичного метаболізму на зрушення активності перекисного окислення ліпідів, структурно-функціонального стану клітинних мембран і фізичної працездатності при тривалих силових навантаженнях. Сучасні досягнення спортивної медицини, фізичної реабілітації, фізичного виховання та валеології: матеріали XIX науково-практичної конференції з міжнародною участю. Одеса, 4-5 жовтня, 2018. Одеса, Вид-во ОНМедУ, 2018; с. 21–23.

6. Войтенко ВЛ. Обґрунтування доцільності застосування бурштинової кислоти при надмірних фізичних навантаженнях силової спрямованості. Сучасні проблеми природничих наук: теорія, практика, освітні новації: матеріали доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції. Ніжин, 18-19 жовтня 2018 р. Ніжин, Вид-во НДУ імені Миколи Гоголя, 2018; с. 41–43.

7. Войтенко ВЛ. Бурштинова кислота в практиці підготовки спортсменів: фізіологічні аспекти впливу на еритроцит. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Одеса, 18-19 квітня 2019. Одеса, Вид-во ОНМедУ, 2019; с. 26.

8. Войтенко ВЛ. Влияние силовых тренировок на выраженность гипоксии нагрузок и активности ангиогенеза. Инновации в медицине и фармации – 2019: сборник материалов дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых; под ред. Сикорского АВ, Хрыщановича ВЯ. Минск, Изд-во БГМУ, 2019; с. 463–465.

9. Войтенко ВЛ. Вплив засобів на основі бурштинової кислоти на параметри гомеостазу за інтенсивних фізичних навантажень. Сьогодні біологічної науки: матеріали III Міжнародної наукової конференції, Суми, 15-16 листопада 2019 р. Суми, Вид-во ФОП Цьома СП, 2019; с. 16–19.
10. Войтенко ВЛ. Процеси енергозабезпечення в клітинах міокарда та скелетних м'язів при фізичних навантаженнях. Шляхи розвитку науки в сучасних кризових умовах: тези доповідей I міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. Дніпро, 28-29 травня 2020 р. Т. 1; с. 201–203.
11. Войтенко ВЛ. Експериментальні дослідження структурних перебудов м'язової тканини та міокарда при стресорному впливі фізичних навантажень. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм. Галицькі читання-II. Матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої засновникам кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Е.Н. Бергера і 90-річчю проф. О.О. Маркової. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р. Тернопіль, Вид-во ТДМІ, 2020; с. 20–21.
12. Гунина ЛМ, Войтенко ВЛ. Необходимость внедрения современных нутрициологических технологий в практику подготовки квалифицированных студентов-спортсменов. Материалы Международной научно-практической онлайн-конференции «Научно-методическое обеспечение физического воспитания и спортивной подготовки студентов», посвященной 100-летию БГУ». Минск, 28 января 2021 г. Минск, БГУ, 2021. С. 262–265.

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати
дисертації***

1. Gunina LM, Mylasyus Kazys, Voitenko VL. Physiological and hereditary hyperbilirubinemia in athletes: role in reducing efficiency and correction methodology. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020;5(5): 386–393. doi: 10.26693/jmbs05.05.386. *Здобувачем особисто здійснено пошук наукової літератури за темою дослідження та оформлення статті.*

SUMMARY

Voitenko V. L. Mechanisms of ergogenic influence of succinic acid during physical loads in the experiment and in athletes. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation on competition of the degree Doctor of Philosophy in specialty 091 – Biology (09 – Biology). – Sumy State Pedagogical University named after A. S. Makarenko, National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Sumy-Kyiv, 2021.

The thesis deals with the problem of determining the mechanisms of the influence of succinic acid and its derivatives on the increase of physical efficiency under intensive loads of maximum intensity.

The analysis and generalization of the modern scientific and methodological literature shows a lack of understanding of the presence and severity of changes in the ultrastructure and functioning of the mitochondrial apparatus of cells in the myocardium and skeletal muscle during exercise of maximum intensity. It remains has not been clarified the usefulness of succinic acid and its derivatives for athletes with signs of maladaptation, especially in higher-level sports. The information available in terms of its application in the dynamics of training, relates to various aspects of the impact on the body of athletes, and data on the effectiveness of the application to improve energy supply of muscle contraction, increase physical performance under loads of different orientation and intensity, early detection of signs of maladaptation training and prevention of pathological conditions in the scientific literature is not enough, which determined the relevance of this study.

The methodology of this study is based on an integrated approach to the early detection of hypoxia of the load for the maximum intensity physical loads in male athletes specializing in various sports and allowed to form a holistic view of the mechanisms of ergogenic action of ergogenic pharmacological agents based on succinic acid and schemes drawn up for the use of these agents in order to stimulate physical performance.

Scientific novelty of the obtained results. Based on the results of the study using informative criteria for assessing the severity of changes in prooxidant-antioxidant balance, its definition is formulated as a system-forming factor in reducing energy production, performance and slow recovery under load of maximum intensity and showed a positive effect of, indicators of oxidative homeostasis and the effectiveness of training activities of athletes.

The study obtained data that are **new**, in particular:

the existing ideas about the peculiarities of the formation of both changes in the ultrastructure and the functioning of the mitochondrial apparatus of skeletal muscle cells and the myocardium under the influence of physical loads of maximum intensity in experimental conditions are expanded;

the general biological mechanisms of action of pharmacological agents based on succinic acid used to stimulate physical performance are clarified, based primarily on the stimulation of energy production processes and mediate the correction of further homeostatic changes that underlie the growth of ergogenic characteristics of the body;

the important role of changes in the correction of prooxidant-antioxidant balance at the level of cell membranes at maximum physical loads in the use of succinic acid-based agents in improving the parameters of hematological homeostasis, which significantly affects the aerobic performance of athletes;

the universality of mechanisms of stimulation of working capacity at application of means on the basis of succinic acid at physical loads with the different mechanism of power supply is proved;

The ability of succinic acid-based agents to accelerate the processes of angiogenesis and, accordingly, the transport of oxygen to the working muscles of the athlete, due to the increase in serum content of the main angiogenic factor - vascular endothelial growth factor (VEGF), which justifies the use of drugs based on succinic acid to prevent negative metabolic changes and to slow the onset of fatigue in athletes during intense loads.

The results of the study complement our understanding of the role of oxidative stress as a factor that leads to deterioration of hematological parameters that characterize the oxygen transport function of the blood and excessive accumulation of LPO products become a factor inhibiting ergogenic characteristics of the body and fatigue.

The results of the study confirm the existing data in the scientific literature on the membrane-protective action of products based on succinic acid and its derivatives.

According to the results of the work, the relevant acts of implementation of the main provisions arising from the dissertation research were obtained, both in the practical training of athletes and in the educational process of the profile departments of higher education institutions.

Analysis of morphometric results regarding the assessment of the total number of functioning capillaries and characteristics of the skeletal muscle mitochondria of rats showed that with prolonged physical loads (PL) there is an increase in tissue hyperhydration, which was expressed in edema of the histohematological barrier with a significant increase in its average harmonic thickness, 5.0 % due to the growth of pericapillary space (PCS) by 50.0 % and to a lesser extent – endothelial insole (EI) of capillaries by 57.0 %. In the latter, activation of pinocytosis was observed with the formation of a significant number of pinocytic vesicles, indicating an increase in metabolic and transport processes in the cell, and this process is attributed to compensatory and even adaptive response to adverse or stressful endogenous or exogenous factors. In addition to these changes in ultra-structure, mosaics observed the formation of vacuoles in muscle fibers, the appearance of regions of regional cell edema in sarcolemes, indicating the presence of secondary tissue hypoxia in muscles, as well as the formation of the ultra-structural component of sarcolemmal dysfunction, which indicates disruption of the intercellular metabolism and fluid. With prolonged physical loads in skeletal muscle tissue, the average number of capillaries per unit area of muscle increased by more than 57.0 %, there were almost no empty and dormant capillaries,

which can be considered as a sign of primary angiogenesis, which is a compensatory response to physical loads.

Changes in myocardial ultrastructure after prolonged physical loads were similar to those found in calf muscle tissue and differed mainly in severity. Thus, HHB hyperhydration in the myocardium was less than in the corresponding muscle tissue barrier. The increase in the value of the average harmonic thickness of the capillary endothelial insole was relatively insignificant and amounted to only 23.3 %, which indicates a less pronounced ultrastructural component of endothelial dysfunction. The diffusion pathway for O₂ also increased to a much lesser extent, as the total thickness of HHB, through which diffusion from blood to oxygen-consuming organelles occurs, is significantly less in the myocardium than in muscle tissue. The increase in the number of functioning capillaries reached 67.5 % relative to the control amount, which exceeded the values defined in muscle tissue.

The results of morphometric evaluation of the characteristics of mitochondria in the calf muscle tissue of rats under the influence of prolonged exercise showed an increase in the total number of Mc of both subsarcolemmal (SS Mc) and intramyofibrillar (IMF Mc) subpopulations (58.3 % and 69.0 %, respectively). Along with this, there was an increase in the sum of mitochondrial surfaces per unit volume of muscle tissue: relative to SS Mc - by 47.0%, relative to IMF Mc - by 41.7 %, which amounted to $10.1 \pm 1.5 \mu\text{m}^2$ and $7.6 \pm 0.6 \mu\text{m}^2$, respectively ($p < 0.05$). The mean diameter of mitochondria of both fractions was significantly increased compared with the corresponding data in the control group and was $0.50 \pm 0.05 \mu\text{m}$ in subsarcolemmal mitochondria and $0.78 \pm 0.09 \mu\text{m}$ in the intramyofibrillar fraction ($p < 0.05$). Ultrastructural rearrangements in the mitochondrial apparatus of the calf muscle in response to PL were largely offset by a sharp increase in the number of structurally damaged organelles: among SS Mc in the main group their number was $15.4 \pm 1.7 \%$ and IMF Mc $8.6 \pm 3.0 \%$ ($p < 0.01$).

In the myocardium, under the influence of prolonged physical activity, a more pronounced activation of Mc morphogenesis was observed than in muscle tissue. Thus,

the number of SS Mc increased by 60.7 %, and IMF Mc - by 91.1%. The increase in mean Mc diameter was consistent with that in calf muscle cells: an increase of 31.5 % in SS Mc and 25.0 % relative to baseline in IMF Mc. The amount of mitochondrial surfaces also increased significantly and more significantly than in muscle tissue: in SS Mc – by 64.1 %, in IMF Mc - by 52.6 %. The number of structurally damaged organelles also increased, as in the calf muscle. The number of altered organelles was significantly lower compared with the data obtained by ultrastructural study of muscle tissue: among SS Mc in the main group, their number was 10.8 ± 2.8 % and IMF Mc 6.8 ± 2.2 % ($p < 0.01$) compared with the original data.

Studies have shown that the use of succinic acid during prolonged physical loads in the experiment (experimental group 2) helps to reduce the manifestations of structural signs of endothelial and mitochondrial dysfunction in both muscle tissue and myocardium. Thus, there was an even more pronounced increase in the number of functioning capillaries: in the calf muscle by 38.3 % relative to the 1st experimental group (with PL, but without the use of ergogenic agents) and more than 2 times relative to control, and in the myocardium – by 26.4 % relative to the 1st experimental group and 71.9 % relative to control (in all cases $p < 0.05$). In the calf muscle tissue, the use of SA in PL helps to reduce hyperhydration of HHB, and, consequently, its thickness: the arithmetic mean thickness of HHB decreases by 27.6 %, PKS – by 17.5 %, and the endothelial layer – by 18.4 %. A similar dynamics of changes is observed in myocardial HHB: the arithmetic mean thickness of GGB decreases by 20.1 %, PKS – by 15.0 %, and the endothelial layer – by 17.1 % (in all cases $p < 0,05$).

It was found that the use of SA more significantly stimulated the morphogenesis of Mc. The increase in the amount of Mc in muscle tissue, compared with PL without the use of SA, was more significant than in the myocardium: in SS Mc by 63.2 % relative to control and 4.9% relative to data in the 1st experimental group; in IMF Mc by 81.4 % relative to control and by 12.4 % in the 1st experimental group (in all cases $p < 0.05$). In the myocardium, the growth of the total number of organelles has the same direction, but

more significantly quantified due to the importance of the optimal course of energy production in this vital organ. That is, the results of our study show that the use of SA has a powerful protective effect on the optimization of energy metabolism of muscle tissue and especially the myocardium - that is, the main structural entities that limit the growth of physical performance during exercise in general and in sports in particular.

There was also an increase in the sum of Mc surfaces per unit volume, which was $13.8 \pm 1.3 \mu\text{m}^{-2}$ and $19.4 \pm 2.3 \mu\text{m}^{-2}$ for SS Mc; for IMF Mc – $9.0 \pm 1.0 \mu\text{m}^{-2}$ and $14.1 \pm 1.5 \mu\text{m}^{-2}$, respectively. It should be noted that the use of SA reduces the number of structurally damaged Mc, in the myocardium is more significant compared to skeletal muscle cells (SS Mc is decreasing by 3.8 %, and IMF Mc 2 by 2.9 %).

The positive effect of succinic acid is also evidenced by a decrease in the average diameter of Mc, more pronounced in the myocardium – SS Mc is decreasing by 14.08 %, and IMF Mc ↓ by 16.67 % than in the muscle tissue of animals – SS Mc is decreasing by 16 %, and IMF Mc is decreasing by 11.54 %, respectively, relative to the 1st experimental group (in all cases, $p < 0,05$). The increase in the number and decrease in the size of mitochondria and the acquisition of the latter more energetically advantageous spherical shape, indicates the formation of adaptive responses in animals in response to prolonged physical loads.

Analysis of the results of the study in athletes in the dynamics of the training process on a real-time scale showed that the use of a derivative of succinic acid in the form of the drug armadine long is accompanied by an improvement in the parameters of special (strength) physical performance. Thus, the athletes of the main group have a more pronounced increase in the height of lifting the barbell in the jump from a place by 15.6 % with a parallel decrease in the time of the test exercise by 14.0 % compared to the control group (by 7.11 % increases the height of the barbell in the jump) from the place and by 8.0 % reduced exercise time). Changes in special performance indicators correspond to the general trend – the height of the rise in the jerk relative to the initial data before the start of the course significantly increases by 18.07 %, and the exercise time decreases by

14.08 %, in contrast to the control group, where the height of the rise barbells in a jerk, increases by 10.2 %, and the exercise time decreases by 7.04 %.

Analysis of the obtained indicators of the structural and functional state of erythrocyte membranes (conventional model of the total pool of organism membranes) of athletes shows that the control group has significant changes in prooxidant-antioxidant balance, which is reflected in the growth of prooxidant-antioxidant by the coefficient (C_{pa}) at the end of the study due to changes in both part of PAB. In particular, the content of MDA, which reflects the activity of lipoperoxidation processes, increases by 40.8 % and is $7.21 \pm 0.05 \text{ nmol} \times 10^6 \text{ er}$, and the content of one of the main non-enzymatic antioxidants – reduced glutathione (GSH) – decreases by more than a third and is $1.45 \pm 0.05 \times 10^{-12} \text{ mmol} \times \text{er}^{-1}$. This indicates the formation of oxidative stress during intense physical loads, and is significantly worse than the results of athletes who used products based on succinic acid in the dynamics of training. This is evidenced by the decrease in the content of MDA in the membranes of erythrocytes to $6.00 \pm 0.05 \times \text{nmol} \times 10^6 \text{ er}$, with the simultaneous accumulation in them of one of the main natural antioxidants of non-enzymatic nature – reduced glutathione, which is $2.47 \pm 0.06 \times 10^{-12} \text{ mmol} \times \text{er}^{-1}$. Such favorable changes indicate the predominance of antioxidant defense processes in the body, which is confirmed by a corresponding significant decrease in C_{pa} in the main group ($2.44 \pm 0.11 \text{ um. od.}$) against the values in the control ($4.97 \pm 0.10 \text{ um. od.}$).

When assessing the content of lactate (lactic acid), which enters the circulation from destructured cells - myocytes and is a trigger for further triggering of microdamages of skeletal muscles, at the beginning of the study, it was found that the athletes of the control group lactate content immediately after training increased from baseline $5.61 \pm 0.92 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ to $10.54 \pm 1.18 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$, until the end of from $7.24 \pm 1.16 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ to $14.32 \pm 2.11 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$, respectively, and after 1.5 hours decreased to $7.45 \pm 0.71 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ at the beginning of the study and only up to $9.87 \pm 1.44 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ at the end, which indicates the development of fatigue processes with its inherent various biochemical

manifestations, including an increase in pH and subsequent dysregulatory changes. Measurement of the pH value at the beginning and end of the study showed that in the control group the manifestations of acidosis are more pronounced (7.29 ± 0.02 and 7.28 ± 0.02 , respectively) compared with the data in the main group of athletes (7.30 ± 0.03 and 7.35 ± 0.02 , respectively). This indicates a positive effect of products based on succinic acid and its derivatives on the occurrence of lactic acidosis and the subsequent prevention of the formation of microdamages of skeletal muscles, which precedes the development of fatigue.

In the control group of representatives of power sports, changes in surfactants during intense physical loads of a forceful nature are accompanied by corresponding negative shifts in erythrocyte characteristics and hematological parameters. An increase in mean red blood cell volume of 13.63 % at the end of the study was reflected in an increase in anisocytosis (scattering of erythrocytes by volume, which depends on the properties of their membranes) of 17.8 % compared with the data before the study. In addition, athletes in the placebo control group at the end of the study showed blood clotting, which is reflected in an increase in ACHV by 28.3 %. In both main groups of athletes who used products based on succinic acid, such adverse effects were not observed, which indicates a positive effect of prophylactic use of such drugs and their ergogenic properties, which are realized through complex biochemical relationships.

Analysis of the results of the study to determine the main angiogenic factor showed that the constant influence of training strength loads of maximum intensity leads to a significant increase in both the content of hypoxia-induced factor HIF-1 α and the main angiogenic factor VEGF, which indirectly indicates the development of load hypoxia formation of new blood vessels. It is shown that in 30 min after training the content in a blood-groove HIF-1 α . These changes in the control group are marked by an increase in this indicator to $1,38 \pm 0,06 \text{ ng} \times \text{ml}^{-1}$, in the main group – an increase to $2,87 \pm 0,04 \text{ ng} \times \text{ml}^{-1}$. Similar changes apply to the content of VEGF, where there is a significant excess of indicator in the main group over the control values ($39.71 \pm 1.28 \text{ pg} \times \text{ml}^{-1}$ against

35.67±1.59 pg×ml⁻¹ in the control, respectively; p <0.05 in all cases). Moreover, 24 hours after the end of the load in athletes, these changes only intensify compared to the original data. Thus in the control of HIF-1α increases to 2.61±0.35 ng×ml⁻¹, in the main group – to 3.21±0.38 ng×ml⁻¹; VEGF concentration values increase to 43.95±1.25 pg×ml⁻¹ and 52.11±1.41 pg×ml⁻¹, respectively (p <0.05 in all cases). That is, the angiogenic potential of athletes is more actively developed under physical stress with the use of succinic acid, which leads to the realization of ergogenic factors in the body.

Similar in direction, but more in degree of expression, changes of the above-mentioned metabolic indicators are observed in 68 representatives of cyclic sports, who on condition of «Informed consent» participated in the dissertation research. More pronounced changes indicators in oxidative homeostasis, oxygen-transport of blood, angiogenetic factors under physical loads in members of these sports during strength training and extreme intensity, are in our opinion due to different compared to weightlifting, the mechanism of energy supply of muscular activity , which is mainly associated with aerobic β-oxidation of free fatty acids in mitochondria. Thus, to confirm the improvement of oxygen transport under the influence of succinic acid-based means and an increase in intra-erythrocyte hemoglobin by 10.21% in athletes of the main group compared with the data in the control, where, conversely, there is a decrease of this factor by 8.72 % (p <0.05 in both cases).

The use of succinic acid-based products leads to improved physical performance in representatives of these sports, where there is a significant decrease in the time of the simulated competitive distance in runners and increase (by 5.6 %) and the rate of rowing per minute (by 14.8 %) and the value of the length of the boat rental (by 11.4 %) for kayakers and canoeists.

Thus, the results of the study suggest that the use of products based on succinic acid is quite reasonable and appropriate for the correction of complex metabolic relationships

and the subsequent increase in physical performance of athletes during intense physical loads.

Keywords: intense physical activity, physical performance, middle distance running, skilled rowers, weightlifters, succinic acid, metabolitotropic drugs, skeletal muscle, myocardium, heart rate, erythrocytes, mitochondria, energy metabolism, hypoxia, angiogenesis, prooxidant and antioxidant balance.