Бєленічев І. Ф., Гуніна Л. М., Горчакова Н. О., Бухтіярова Н. В., Самура І. Б.,
Нагорна О. О., Риженко В. П., Моргунцова С. А., Зайченко Г. В.

СПОРТИВНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Підручник

Для студентів вищих закладів медичної освіти
Міністерства охорони здоров'я України

ТОМ 1

Вінниця
НОВА КНИГА
2023

УДК

Рекомендовано вченою радою Запорізького державного медичного університету як підручник (протокол №2 від 26 жовтня 2022р.)

Авторський колектив:

Бєленічев І. Ф., Гуніна Л. М., Горчакова Н. О., Бухтіярова Н. В., Самура І. Б., Нагорна О. О., Риженко В. П., Моргунцова С. А., Зайченко Г. В.

Рецензенти:

Oleynik S. A. — MD, PhD, Dr Sci, Full Professor, Research professors of Ewha Womans University Medical Center *(EUMC)*, Seoul, Republik of Korea.

Супрун Е. В. — д.мед.н., професор кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної клінічної фармації.

Бєленічев І. Ф.

000 **Спортивна фармакологія. Том 1** : Навчальний посібник / І. Ф. Бєленічев [та ін.]. — Вінниця : Нова Книга, 2023. — 328 с.

ISBN

У підручнику, відповідно до програми з курсу “Спортивна фармакологія” для студентів медичного факультету вищих навчальних закладів, представлено особливості дії лікарських препаратів і спеціальних харчових добавок під час їх застосування спортсменами та здоровими тренованими особами у динаміці фізичних навантажень.

Ефекти й особливості застосування цих засобів у спортивній фармакології суттєво різняться від особливостей їхнього використання в клінічній фармакології. Метою підручника “Спортивна фармакологія” є ознайомлення здобувачів вищої освіти із загальними положеннями спортивної фармакології, особливостями призначення лікарських засобів, спеціальних харчових, або дієтичних, добавок (раніше мали назву БАД) для спортсменів, нутрицевтиків, парафармацевтиків, еубіотиків та безпекою, обґрунтованістю й ефективністю їхнього застосування за тривалих та інтенсивних фізичних і психоемоційних навантажень. Детально розглядаються дозволені у спорті засоби та методи, які допомагають розширити можливості пристосування організму до надвисокої та граничної інтенсивності навантажень, прискорити постнавантажувальне відновлення, знизити частоту травмування атлетів і сприяти пролонгації періоду утримання максимальних можливостей (спортивне довголіття) і збільшенню ефективності змагальної діяльності при одночасному збереженні здоров'я та якості життя спортсменів.

Підручник призначений для студентів, інтернів і викладачів закладів вищої медичної освіти та профільних кафедр спортивної медицини ЗВО у галузі фізичного виховання, а також для спортивних лікарів і наукових співробітників, що працюють у цій сфері спортивної науки.

Для ознайомлення з можливостями спортивної фармакології може бути корисним для тренерів та атлетів.

УДК

© Колектив авторів, 2023
© Нова Книга, 2023

ISBN 000-000-000000-0

У підручнику, відповідно до програми з курсу “Спортивна фармакологія” для студентів медичного факультету вищих навчальних закладів, представлено особливості дії лікарських препаратів і спеціальних харчових добавок під час їх застосування спортсменами та здоровими тренованими особами у динаміці фізичних навантажень.

Ефекти й особливості застосування цих засобів у спортивній фармакології суттєво різняться від особливостей їх використання в клінічній фармакології. Метою підручника “Спортивна фармакологія” є ознайомлення здобувачів вищої освіти із загальними положеннями спортивної фармакології, особливостями призначення лікарських засобів, спеціальних харчових, або дієтичних, добавок (раніше мали назву БАД) для спортсменів, нутрицевтиків, парафармацевтиків, еубіотиків та безпекою, обґрунтованістю й ефективністю їх застосування за тривалих та інтенсивних фізичних і психоемоційних навантажень. Детально розглядаються дозволені у спорті засоби та методи, які допомагають розширити можливості пристосування організму до надвисокої та граничної інтенсивності навантажень, прискорити постнавантажувальне відновлення, знизити частоту травмування атлетів і сприяти пролонгації періоду утримання максимальних можливостей (спортивне довголіття) і збільшенню ефективності змагальної діяльності при одночасному збереженні здоров'я та якості життя спортсменів.

Підручник призначений для студентів, інтернів і викладачів закладів вищої медичної освіти та профільних кафедр спортивної медицини ЗВО у галузі фізичного виховання, а також для спортивних лікарів і наукових співробітників, що працюють у цій сфері. спортивної науки.

Для ознайомлення з можливостями спортивної фармакології може бути корисним для тренерів та атлетів.

ЗМІСТ

Частина 1. Загальні аспекти спортивної фармакології

1.1. Спортивна фармакологія: визначення, завдання, зв'язок з іншими фундаментальними, клінічними та спортивними дисциплінами 12
1.2. Основні поняття загальної спортивної фармакології. 19
1.3. Основи фармакокінетики. Фармакокінетичні параметри та їх оцінка. 67
1.4. Методологія спортивної фармакології 81
1.4.1. Нервова та гормональна регуляція м'язової діяльності 81
1.4.1.1. Нервова система 81
1.4.1.2. Ендокринна система 82
1.4.2. Енергетична основа руху 84
1.4.3. Види спорту та фізичні навантаження 94
1.4.4. Чинники, що лімітують спортивну працездатність 102
1.4.5. Фармакологічна підтримка спортсменів 109
1.4.6. Методологія застосування засобів відновлення у спорті 117
1.4.7. Фармакологічне забезпечення залежно від виду спорту 119
1.4.8. Фармакологічне забезпечення етапів та періодів підготовки спортсменів у макроциклі 125
1.4.9. Правила проведення доклінічних та клінічних досліджень фармакологічних речовин і лікарських засобів для застосування у спортивній медицині. 131
1.4.10. Тестування працездатності спортсменів. 141
1.4.11. Необхідні умови для застосування дієтичних добавок та фармакологічних препаратів у спортсменів 165

Частина 2. Заборонений список WADA та оформлення терапевтичного дозволу на використання заборонених у спорті субстанцій

2.1. Перелік субстанцій та методів, що належать до Забороненого списку WADA 170
2.2. Програма моніторингу на 2023 рік 199
2.3. Міжнародний стандарт з терапевтичного використання. Процес видачі дозволу на терапевтичне використання 201
2.4. Перспективи вирішення проблеми допінгу у спорті 221

Частина 3. Метаболітотропні препарати у спорті та реабілітології

3.1. Метаболітотропні дієтичні харчові добавки та препарати на їх основі 226
3.1.1. Загальні принципи дії метаболітотропних засобів.....226
3.1.2. Основні аспекти використання метаболітів у клінічній та спортивній медицині 240
3.1.3. Огляд сучасних метаболітних засобів у спортивно-медичній практиці.....241

Частина 4. Шляхи фармакологічної модуляції оксидативного стресу. Перспективні нові антиоксиданти

Частина 5. Фармаконутрієнти

Рекомендована література.....322

ПЕРЕДМОВА

Спортивна фармакологія вивчає особливості дії різноманітних біологічно активних речовин у вигляді лікарських препаратів та спеціальних харчових (дієтичних) добавок у динаміці фізичних навантажень або з метою лікування захворювань, травм і станів після операційного втручання. Ефекти й особливості застосування лікарських препаратів у спортивній медицині суттєво різняться від особливостей їхнього використання у клінічній медицині. Метою підручника "Спортивна фармакологія" є ознайомлення здобувачів вищої освіти із загальними положеннями цієї науки, особливостями призначення біологічно активних речовин у вигляді лікарських засобів, харчових добавок спеціального призначння, нутрицевтиків, парафармацевтиків, еубіотиків; доцільністю, безпекою та ефективністю їхнього застосування під час рухової активності.

Методологічною основою сучасної спортивної фармакології є вивчення сукупності процесів, що зумовлюють взаємодію організму спортсмена з лікарським засобом, системи "організм – лікарський засіб – фармакологічний ефект". Спортивна фармакологія, як медико-біологічна наука і сфера доказової медицини, спирається на досягнення інших дисциплін при вивченні різних механізмів дії лікарських засобів: біології, нормальної та патологічної фізіології, нормальної та патологічної анатомії, біохімії, біофізики, квантової хімії тощо.

Спортивна фармакологія має зв'язки з фармацевтичними науками: фармацевтичною хімією, фармакогнозією, аптечною технологією ліків. Спортивна фармакологія тісно пов'язана з клінічною фармакологією, що вивчає вплив лікарських засобів на організм здорової і хворої людини, розробляє принципи і методи вивчення дії фармакологічних препаратів у клінічних умовах, оскільки останнє слово щодо корисності медикаментів належить клінічній фармакології.

У підручнику представлено основні поняття спортивної фармакології, наведено загальні відомості про ліки і Державну фармакопею України, основні групи лікарських засобів та їх представники, описано їхню фармакокінетику, фармакодинаміку й застосування.

Крім того, значна частина фактичного матеріалу містить інформацію та узагальнення досвіду, накопиченого за останні роки в цій галузі у нашій державі. Останнє має стати в нагоді для використання у своїх лікувально-профілактичних закладах на місцевому та регіональному рівнях.

Підручник написаний відповідно до навчальної програми зф спортивної фармакології для студентів медичних факультетів вищих навчальних закладів. Матеріал підготовлено з урахуванням Державного формуляра лікарських засобів України 10 випуску *(Наказ МОЗ України від 10.05.2018 р. № 868)*, який складено відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Підручник призначений для студентів, інтернів і викладачів закладів вищої медичної освіти та профільних кафедр спортивної медицини ЗВО у галузі фізичного виховання, а також для спортивних лікарів і наукових співробітників, що працюють у цій сфері спортивної науки.

Для ознайомлення з можливостями спортивної фармакології може бути корисним для тренерів та атлетів.

СПОРТИВНА ФАРМАКОЛОГІЯ



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААС — анаболічні андрогенні стероїди
ААП — антиаритмічні препарати
АБ — адреноблокатори
АГ — артеріальна гіпертензія
АДАМС — система антидопінгового адміністрування і управління
АДГ — антидіуретичний гормон
АКТГ — адренокортикотропний гормон
АМ — адреноміметики
АМФ — аденозинмонофосфат
АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент
АТ — артеріальний тиск
АТФ — аденозинтрифосфат, або аденозинтрифосфорна кислота
ББ — β-блокатори
в/в — внутрішньовенне (введення)
ВІЛ — вірус імунодефіциту людини
в/м — внутрішньом'язове (введення)
ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я
ВНС — вегетативна нервова система
ВРС — варіабельність ритму серця
ВЧТ — внутрішньочерепний тиск
ГАГ — глікозаміноглікани
ГЕБ — гематоенцефалічний бар'єр
ГРВІ — гостра респіраторна вірусна інфекція
ГСН — гостра серцева недостатність
ДВЗ — синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
ДД — дієтичні добавки
ДП — державне підприємство
ДОФА — дигідроксифенілаланін
ДТВ — дозвіл на терапевтичне використання
ДФЦ — державний фармакологічний центр
ЕЗФР — ендотелійзалежний фактор релаксації
ЕКГ — електрокардіограма
ЄС — Європейська співдружність
ЗПОС — загальний периферичний опір судин
ІАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІДН — ізосорбіду динітрат
ІМН — ізосорбіду мононітрат
ІХС — ішемічна хвороба серця
КБД — канабідіол
КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза
ЛЗ — лікарський засіб
лМГ — людський менопаузний гормон
ЛПВЩ — ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ — ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності
ЛПППП — ліпопротеїди проміжної щільності
лХГ — людський хоріонічний гормон
МАО — моноамінооксидаза
МОЗ — Міністерство охорони здоров'я
МОК — Міжнародний Олімпійський Комітет
МС ТВ — Міжнародний стандарт з терапевтичного використання
НГ — нітрогліцерин
НПЗП — нестероїдні протизапальні засоби
ОЦК — об'єм циркулюючої крові
ПД — побічна дія
ПОЛ — перекисне окиснення ліпідів
ПР — побічна реакція
п/ш — підшкірне (введення)
РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РДСПК — рандомізоване дослідження: подвійне сліпе клінічне плацебо-контрольоване
PCSK9 — пропротеїнова конвертаза субтилізинкексину типу 9
СГ — серцеві глікозиди
СН — серцева недостатність
CIOMS — Рада міжнародних науково-медичних організацій (англ. Council for International Organizations of Medical Sciences)
СЧВ — системний червоний вовчак
ТВ — терапевтичне використання
ТГ — тригліцериди
ТГК — тетрагідроканабінол
ТК — травний канал
ФСГ — фолікулостимулюючий гормон
ХД — харчові добавки (англ. supplements)
ХДСП — харчові добавки спеціального призначення
ХС — холестерин
ХСН — хронічна серцева недостатність
цАМФ — циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ — циклічний гуанозинмонофосфат
ЦД — цукровий діабет
ЦНС — центральна нервова система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧСС — частота серцевих скорочень
ШКТ — шлунково-кишковий тракт
ADAMS — Anti-Doping Administration&Management System
EMEA або **EMA** — European Medicines Agency
FDA — Food & Drug Administration
NO — оксид азоту
NMDA — N-метил-D-аспартат (глутаматний)

ЧАСТИНА 1

ЗАГАЛЬНІ АСПЕКТИ СПОРТИВНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

- Спортивна фармакологія: визначення, завдання, зв'язок з іншими фундаментальними, клінічними та спортивними дисциплінами
- Основні поняття загальної спортивної фармакології
- Основи фармакокінетики. Фармакокінетичні параметри та їхня оцінка
- Методологія спортивної фармакології



1.1. Спортивна фармакологія: визначення, завдання, зв'язок з іншими фундаментальними, клінічними та спортивними дисциплінами

Фармакологія спорту — це насамперед фармакологія здорової людини, яка дозволяє розширити можливості адаптації організму до надзвичайно великих навантажень спорту для вищих досягнень, що межують із можливостями конкретного спортсмена. Раціональне застосування препаратів *(під поняттям "препарати" у спортивній фармакології слід розуміти як лікарські засоби, так і харчові добавки — ХД)* при екстремальних тренувальних та змагальних навантаженнях сприяє зростанню ефективності тренувальної та змагальної діяльності при збереженні здоров'я та якості життя спортсменів. Тому спортивна фармакологія вивчає вплив засобів, що підвищують фізичну працездатність, психічну стійкість та здатність організму до швидкого відновлення ресурсів спортсмена.

Фармакологія спорту є частиною фармакології здорової людини. Поняття "здорова людина" та "хвора людина" протягом багатьох років були предметом дискусій вчених-медиків усього світу. Академік АМН СРСР О. Кербіков, фахівець у галузі психіатрії, у своїх лекціях говорив студентам: "Приблизно 30 % жителів країни є абсолютно здоровими, 30 % абсолютно хворими, а решта перебувають у проміжній стадії між здоровими та хворими". Навіть за такого розкладу кількість здорових людей, яким адресує свої досягнення фармакологія здорової людини, залишається досить значною.

Втома завжди супроводжує ті види діяльності людини, де є помірні фізичні та психічні навантаження *(стрес)*, що залежать від їх тривалості та інтенсивності *(марафонський біг, лижні перегони на 70 км, сходження на гірські вершини, виконання бойових завдань, пов'язаних з тривалими переходами, бігом, плаванням, підняттям великої ваги, робота шахтарів, сталеварів, операторська діяльність, робота в умовах гіпоксії, гіподинамії у космонавтів тощо).*

Причиною утруднення виконання перерахованих завдань можуть бути певні фактори, які обмежують загальну та спеціальну працездатність. Впливаючи на них лікарськими речовинами та біологічно активними речовинами *(БАР)*, можна значно прискорити відновлення та підвищити швидкість, силу, витривалість, координацію, увагу, ефективність набуття навичок у процесі тренування та закріпити їх. Галузі застосування препаратів здоровою людиною представлені у *таблиці 1*.

Таблиця 1. Сфери діяльності фармакології здорової людини

Галузі застосування	Завдання фармакологічної корекції	Інтенсивність фізичних навантажень	Очікуваний результат
Спортивна медицина	Підвищення адаптації до фізичних та психічних навантажень, прискорення відновлення та підвищення працездатності	Дуже високі, середні	Підвищення загальної та спеціальної працездатності, виведення на пікову форму
Воєнна медицина	Поліпшення операторської діяльності, загальної фізичної працездатності, витривалості, гіпоксії, сили тяжіння	Високі, середні, низькі	Виконання бойового завдання, збереження високого рівня працездатності
Космічна медицина	Корекція гіподинамії, захитування, сили, швидкості, уваги, координації, сили тяжіння	Високі, середні, низькі	Підвищення адаптації факторів космічного польоту
Інтенсивна професіональна діяльність	Корекція перепадів температур, підвищення тимчасової та поясної адаптації, збільшення витривалості та сили	Середні, низькі	Забезпечення професійних завдань

Фармакологія здорової людини поширюється на багато сфер її діяльності, але до фармакології спорту вищих досягнень пред'являються, напевно, найвищі вимоги. Взагалі, історія спроб моніторингу та корекції факторів, що обмежують працездатність воїна та спортсмена, сягає давніх часів. Спортсмени, тренери та лікарі всіх країн по-різному пояснювали причини невдач у спортивних змаганнях. Вони відзначали неадекватне харчування або необґрунтоване застосування афродизіаків, та, у міру можливостей, намагалися впливати різними методами *(навіюванням, замовляннями, погрозами, застосуванням лікарських засобів, зміною харчування)*, які мали підвищити витривалість, агресивність, силу та швидкість. Над цим питанням протягом десятків років працює велика кількість учених, які використовують усі різноманітні методи — від молекулярної біології до популяційного аналізу, за допомогою яких можна ідентифікувати фактор, що лімітує працездатність людини.

Деякі закордонні автори у поняття ергогенних лікарських речовин досить широко включають усі відомі допінги *(фенілалкіламіни, анаболічні стероїди, похідні індолу тощо)*, що вносить певну плутанину у спортивних лікарів. Наразі у класифікацію лікарських речовин не включені так звані актопротектори, оскільки авторами цієї концепції не представлено основні відмінності названої групи препаратів від усіх інших, що впливають на спортивну працездатність. Ці різночитання не вносять ясності як у класифікацію лікарських препаратів та БАР, так і у вибір показань для їх практичного застосування.

В принципі, існує дві великі групи недопінгових ліків та БАР, які потрібні спортсменам:

1. Лікувальні засоби, необхідні для реабілітації спортсменів після перетренування чи захворювань.
2. Препарати, що підвищують адаптацію спортсменів до фізичного навантаження *(прискорюють процес відновлення та підвищують працездатність)*.

Принципи фармакологічного забезпечення спортсменів високої кваліфікації, за Г. А. Макаровою *(2003)*, наступні:

- будь-які фармакологічні впливи, спрямовані на прискорення процесів відновлення після навантажень та підвищення фізичної працездатності, неефективні або мінімально ефективні за наявності у спортсменів передпатологічних станів та захворювань, а також за відсутності адекватного дозування тренувальних навантажень, що базуються на результатах надійного поточного лікарського та педагогічного контролю;
- прискорення процесів відновлення після навантажень, насамперед шляхом створення оптимальних умов *(зокрема, використання деяких фармакологічних засобів)* для їх природного перебігу;
- при призначенні спортсменам фармакологічних препаратів необхідно чітко уявляти, з якою метою вони використовуються, які основні механізми їхньої дії, та виходячи з цього визначити характер впливу на ефективність тренувального процесу, а також протипоказання до застосування, можливі ускладнення, результати взаємодії одного препарату з іншими;
- при використанні фармакологічних препаратів з метою підвищення фізичної працездатності спортсменів слід враховувати їх терміновий, віддалений та кумулятивний ефекти; диференційований вплив на такі параметри фізичної працездатності, як потужність, місткість, економічність, мобілізованість та реалізованість; ступінь ефективності залежно від рівня кваліфікації, вихідного функціонального стану організму, періоду тренувального циклу, енергетичного характеру поточних тренувальних та майбутніх змагальних навантажень.

Важливо також брати до уваги фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри препарату, щоб у період значних навантажень максимально уникати проявів небажаної дії.

Виходячи з наведених вище принципів, пропонується наступний варіант класифікації фармакологічних препаратів і БАР, які використовують для фармзабезпечення спортсменів високої кваліфікації:

1. Фармакологічні препарати, що сприяють створенню оптимальних умов для прискорення природних процесів відновлення після навантажень шляхом усунення факторів, що знижують рівень функціонування основних органів та систем постнавантажувальної детоксикації — системи сечовиділення та гепатобіліарної системи *(регідратанти, холеретики, холекінетики)*.

2. Фармакологічні препарати, що забезпечують в умовах напруженої м'язової діяльності підвищені потреби організму в основних харчових інгредієнтах *(вітаміни, мінеральні речовини, цукри, амінокислоти та білки, незамінні ненасичені жирні кислоти тощо).*
3. Фармакологічні препарати, що штучно прискорюють процеси відновлення після навантажень шляхом виведення та зв'язування метаболітів *(засоби, що покращують нирковий кровотік, сорбенти, гепатопротектори).*
4. Фармакологічні препарати, що сприяють покращенню витривалості тренувальних та змагальних навантажень шляхом:
   - зменшення продукції токсичних метаболітів під час напруженої м'язової діяльності *(антиоксиданти);*
   - зниження пошкоджуючої дії цих токсичних метаболітів *(регуляторні антигіпоксанти та антигіпоксанти, які є регуляторами порушених гіпоксією обмінних процесів різних видів метаболізму, насамперед пластичного);*
   - збереження та термінового відновлення запасів АТФ *(субстратні антигіпоксанти);*
   - спрямованої зміни pH рідинного середовища організму;
   - стимуляції білкового синтезу *(анаболіки, чи анаболізатори);*
   - активації стрес-лімітуючих систем *(класичні природні адаптогени та фармакологічні препарати, що мають властивості "швидкодіючих адаптогенів", ноотропні засоби, низькомолекулярні пептиди, фрагменти та аналоги ендорфінів, імуномодулятори).*

Вочевидь, дана класифікація не позбавлена деякої умовності. Зокрема, необхідним було б виділити ноотропні препарати в окрему групу. Однак наведений варіант класифікації дозволяє досить чітко уявити собі, з якою метою використовуються ті чи інші препарати, в умовах яких за енергетичною спрямованістю тренувальних навантажень доцільне їхнє застосування, у яких випадках допустимим є деяке підвищення обсягів запланованих навантажень тощо.

Тому обов'язково необхідно переконатися, що ця біологічно активна речовина є ефективною *(в стендовому експерименті)*, і що вона не містить допінгів або їхніх метаболітів.

Дослідження фізичної працездатності у клініці та спорті має надзвичайно важливе значення не тільки для діагностики та лікування пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи, але й для визначення функціонального стану спортсменів, спортивного відбору, прогнозування та перспективності виступів у спортивних змаганнях, а також і для розробки нових препаратів, раціональних комбінацій лікарських засобів, що впливають на рухову активність людини *(ергогенні засоби недопінгової структури).*

Враховуючи той факт, що ще не повністю виключено спроби застосування допінгів у підготовці спортсменів до важливих змагань, необхідна звітна документація про реальне застосування лікарських засобів за аналогією з історією хвороби, в якій повинні бути зрозумілі причини їхнього призначення. Тому лікарю необхідні наступні відомості:

1. Розподіл фізичних навантажень у річному циклі підготовки спортсмена і точні дати змагань, до яких він готується.
2. Співвідношення користь/ризик препарату з урахуванням можливого прояву побічних ефектів при фізичних навантаженнях.
3. Стан здоров'я спортсмена відповідно до зібраного анамнезу.
4. Результати етапних та поглиблених комплексних обстежень *(біохімічні аналізи та стендові тестування)*.
5. Повні відомості про лікарські засоби *(фармакодинаміку та фармакокінетику)* або БАР, які планують використовувати під час підготовки, дані про результати клінічних досліджень та дані про їхній вплив на працездатність та відновлення у стендовому експерименті.
6. Наявність копій сертифікатів відповідності та гігієнічних сертифікатів на всі препарати.
7. Слід бути впевненим у тому, що цей препарат не є допінгом або його склад не містить допінгових компонентів.
8. Лікар повинен пояснити мету застосування того чи іншого препарату, функцію якого органа чи системи він може коригувати *(чи є результати досліджень, що підтверджують необхідність його застосування)*.
9. Планувати облік впливу препарату в умовах інших відновлювальних заходів *(масаж, сауна, бальнеологічні процедури, гіпо- або гіпероксична оксигенація тощо)*.
10. Дані попередніх досліджень препарату, щоб не експериментувати під час важливих змагань.

Отже, *карта фармакологічного забезпечення* є документом, у якому показані всі заходи, пов'язані з фармакологічною підготовкою з урахуванням навантажень, харчування та інших відновлювальних процедур *(масаж, сауна, психотерапевтичні, психоаналітичні впливи тощо)*.

Вона може бути довільної форми, але, головне, у ній слід показати *динаміку змін* усіх медико-біологічних та педагогічних заходів у зв'язку з виведенням спортсмена на "пік форми" раз на рік, відновлення у мікро-, мезо- та макроциклах до двох-трьох разів на рік. Карта зберігається у лікаря як історія хвороби та є юридичним звітним документом.

Циклів виведення спортсмена на "пік форми" може бути декілька *(зимовий та літній чемпіонати, Олімпійські ігри, Чемпіонати світу тощо). Кожен із циклів складається з відновного (після змагань)*, базової фізичної підготовки, спеціальної підготовки, передзмагального та змагального періодів. Кожен

із названих періодів відрізняється за рівнем фізичних навантажень, медико-біологічними та іншими особливостями.

Препарати слід замінювати, щоб уникнути розвитку звикання *(толерантності)* до них. Необхідно спостерігати за станом здоров'я спортсмена, щоб попередити, а в разі виникнення – усунути можливі побічні ефекти залежно від індивідуальної чутливості організму та властивостей медикаменту.

Це загальні зауваження, що доповнюються лікарем з урахуванням індивідуальних особливостей виду спорту, статі, віку, темпераменту, рівня підготовки спортсмена.

У спортивній науці є суттєві прогалини в розумінні принципів фармакологічної корекції фізичної працездатності людини, тому що існує суттєвий розрив між результатами, отриманими на простих біологічних моделях у молекулярній біології, та випробуваннями лікарських речовин на спортсменах високої кваліфікації *(зокрема, мікробіопсія з аналізом ультраструктури м'язових волокон, маркерних ферментів мітохондрій, особливостей динаміки метаболізму, гормонального профілю тощо)*, у яких головними є сила, швидкість, витривалість, координація рухів та багато інших властивостей.

Крім того, у наукових дослідженнях іноді допускаються методологічні та методичні помилки, які є причиною неадекватних висновків, навіть при проведенні примітивного скринінгу хімічних сполук щодо виявлення препаратів, що впливають на фізичну працездатність.

Важливим завданням спортивного фармаколога є інтерпретація експериментальних даних, отриманих фахівцями у галузі молекулярної біології, біофізики, біохімії, експериментальної та клінічної фармакології, та результатів досліджень на спортсменах високої кваліфікації, що характеризують їх функціональний стан, при застосуванні сучасних методів. Це є основою для розробки показань до застосування препаратів з метою підвищення працездатності та прискорення відновлення під час підготовки до відповідальних змагань року.

Якщо за термінами дії лікарських речовин у тварин і людини існує задовільна кореляція, то за еквівалентними дозами та силою ефекту має місце обернено пропорційна залежність *(Р. Д. Сейфулла, З. Г. Орджонікідзе, 2003)*.

У спортивній медицині добре відомий факт, що чим вища кваліфікація спортсмена, тим важче підвищити його працездатність навіть на 1%. У спортсменів високої кваліфікації *(майстрів спорту міжнародного класу, заслужених майстрів спорту України)* це вважається відмінним результатом, оскільки йдеться про сантиметри, грами, тисячні частки секунди.

Спортивна фармакологія є одним із розділів фармакології *(грец. pharmacon — ліки, отрута, зілля; logos — наука)*.

Фармакологія — це наука про механізми дії ліків, про їхні фізико-хімічні властивості, про шляхи введення в організм, про розподіл, виділення, дозування, про всі сторони взаємодії організму та ліків *(А. І. Черкес, 1970)*.

Зараз, крім спортивної фармакології, виділяють педіатричну фармакологію *(вивчає дію лікарських засобів на зростаючий — дитячий — організм), геріатричну фармакологію (вивчає особливості дії препаратів на старечий організм),* радіаційна фармакологія *(вивчає дію лікарських засобів на організм при радіаційних ураженнях),* біохімічну фармакологію *(вивчає зміни обміну речовин у тканинах, органах при взаємодії лікарських речовин із біосубстратами)*.

Фізико-хімічна фармакологія вивчає фізико-хімічні реакції, що відбуваються в організмі під час введення лікарських речовин.

Квантова фармакологія вивчає квантово-хімічні процеси, що відбуваються в організмі під впливом лікарських речовин.

Фармакологія включає три розділи: *теоретичну,* або *загальну фармакологію*, що вивчає загальні закономірності взаємодії між організмом та лікарською речовиною; *експериментальну (спеціальну)*, що вивчає вплив фізіологічно активних речовин на організм тварин; *клінічну фармакологію*, яка вивчає вплив лікарських засобів на організм хворого.

Спортивна фармакологія, як і фармакологія взагалі, заснована на досягненнях біології, фізики, неорганічної, органічної, біологічної хімії, фізіології та патологічної фізіології, анатомії та патологічної анатомії, мікробіології. У свою чергу, спортивна фармакологія визначає сучасну спортивну медицину загалом і реабілітацію зокрема.

1.2. Основні поняття загальної спортивної фармакології

Види, типи, механізми дії лікарських засобів

Лікар будь-якої спеціальності, у тому числі спортивної медицини, повинен чітко розуміти значення загальних термінів, якими позначаються ліки, та зміни в організмі, що здійснюються при їх уведенні.

Лікарський засіб (фармакологічний засіб) — це сполука природного або синтетичного походження, що має лікувальні властивості й дозволена до застосування з метою лікування, попередження та діагностики захворювання у людини або тварини в установленому порядку уповноваженим на це органом країни *(в Україні — Державний фармакологічний центр при МОЗ України)*.

Лікарська речовина — це індивідуальна хімічна сполука або біологічна речовина, що має лікувальні або профілактичні властивості.

Лікарський препарат — це фармакологічний засіб у певній лікарській формі.

Лікарська форма — це зручна для прийому пацієнтом форма фармакологічного засобу. Для створення лікарської форми використовують допоміжні формоутворюючі речовини.

Лікарські засоби, що введені в організм, взаємодіють із рецепторами клітин, внаслідок чого посилюються або пригнічуються функції клітин.

Фармакологічна реакція — це посилення або пригнічення біофізичних, біохімічних та фізико-хімічних процесів у клітині під впливом ліків.

Фармакологічний ефект — це зміни метаболізму та функції клітин, органів чи систем організму, що виникають під впливом лікарського засобу; результат послідовних змін у функціях органів та систем організму.

Механізм дії — це спосіб, яким реалізується первинна фармакологічна реакція.

Фармакодинаміка — це розділ фармакології, що вивчає механізм дії та комплекс фармакологічних ефектів, що розвиваються в організмі під впливом лікарських засобів.

На фармакологічну реакцію та фармакологічний ефект впливають фактори з боку лікарського засобу та з боку організму.

До факторів з боку лікарського засобу відносять:

1. Джерела отримання ліків:

1.1. Рослини, з яких одержують галенові препарати *(витяжки з лікарської сировини, наприклад, настоянки, відвари, екстракти),* новогаленові препарати *(витяжки з лікарської сировини, очищені від баластних речовин, наприклад, корглікон),* активні речовини рослин — глікозиди *(Строфантин), алкалоїди (Пілокарпін)*.

1.2. Органи і тканини тварин, з яких одержують гормональні препарати *(Гідрокортизон), ферментні препарати (Лідаза), органопрепарати з ембріональних тканин (Ербісол)*.

1.3. Мінеральні сполуки *(Магнію сульфат, Срібла нітрат)*.

1.4. Продукти життєдіяльності мікроорганізмів та грибів *(антибіотики, наприклад, пеніциліни, спіруліни). Із 80-х років XX століття використовують технологію одержання лікарських засобів методом генної інженерії (інсуліни)*.

1.5. Хімічний синтез:

1.5.1. Емпіричним шляхом при скринінгу або внаслідок випадкових знахідок.

1.5.2. Цілеспрямований синтез, зокрема відтворення біологічно активних сполук *(Адреналін, Гліцин),* субстратів *(Фосфокреатин);* створення антиметаболітів *(Метотрексат),* продуктів біотрансформації *(Еналаприл);* з'єднування двох активних сполук *(Пікамілон = γ-аміномасляна кислота + нікотинова кислота);* введення фармакоформних груп для підвищення активності *(наприклад, введення фтору в молекулу хінолонів дозволило одержати фторхінолони)*.

2. Хімічні, фізичні, фізико-хімічні властивості лікарських засобів *(аліфатичне або ароматичне кільце, активні групи, відстань між атомами, ізометрія, стереоізометрія, агрегатний стан, ступінь подрібнення, леткість, розчинність у воді, жирах, ступінь дисоціації, заряд, адсорбційні чи осмотичні властивості)*.

3. Доза та концентрація.

Доза — це кількість лікарського засобу, що виражена в одиницях маси, об'єму, біологічних одиницях. У медичній практиці використовують терапевтичні *(лікувальні)* та профілактичні дози.

Терапевтичні дози поділяють на *мінімальні (порогові), середні та вищі (максимальні)*. Крім того, терапевтичні дози бувають *разові, добові, курсові, ударні, насичуючі, підтримуючі* тощо.

Широта терапевтичної дії препарату — це діапазон між мінімальною терапевтичною та мінімальною токсичною дозою.

В експерименті використовують токсичні дози: *мінімальна смертельна —* $\mathbf{LD_{16}}$ *(викликає загибель 16% тварин), середня смертельна —* LD_{50} *(викликає загибель 50 % експериментальних тварин), абсолютно смертельна (викликає загибель 99 % експериментальних тварин)*.

Терапевтичний індекс — це показник безпеки лікарського засобу, його обчислюють в експерименті шляхом ділення дози, що викликає летальний ефект у 50 % тварин, на дозу, що викликає специфічний ефект у 50 % тварин.

Концентрація — це ступінь розведення лікарського засобу у певному об'ємі розчинника лікарської форми або біологічної рідини *(кров, сеча, слина, лімфа тощо)*.

4. Шлях уведення.

Існують два шляхи введення лікарських засобів: ***ентеральний*** *(через травний канал)* та парентеральний *(минаючи травний канал)*.

До **ентеральних шляхів** відносять пероральний *(всередину), сублінгвальний (під язик), трансбукальний (за щоку), ректальний (у пряму кишку)* та *через зонд у дванадцятипалу кишку*.

Пероральний шлях введення є фізіологічним, але не завжди придатний для надання швидкої допомоги, особливо дітям, пацієнтам у непритомному стані, психічно хворим людям. Перорально стараються не призначати препарати, які мають подразливу чи іншу негативну дію на травний канал; препарати, які швидко руйнуються у травному каналі. Всмоктування гідрофільних полярних речовин обмежено через невеликі розміри міжклітинних проміжків в епітелії травного каналу.

При ***сублінгвальному*** і ***трансбукальному введенні*** крізь слизову оболонку добре всмоктуються *ліпофільні неполярні сполуки*, а погано — *гідрофільні полярні сполуки.* Ці шляхи введення зручні для хворого, лікарські засоби потрапляють у загальний кровообіг, минаючи печінку, ефект настає швидко, що робить прийом деяких препаратів можливим для надання швидкої допомоги. Проте такими шляхами можна вводити високоактивні препарати в невеликих дозах.

Ректальний шлях введення забезпечує швидке надходження у кров лікарських засобів. Цей шлях придатний у тих випадках, коли пероральне введення неможливе *(наприклад, при блюванні)* або препарат швидко руйнується, при порушеннях функцій печінки та коли необхідно, щоб препарат потрапив до системи ворітної вени. Проте ректальний шлях введення може бути використаний не в будь-якому місці; слід також враховувати наявність геморою, тріщин у прямій кишці. Ректальний шлях введення не застосовують для введення високомолекулярних лікарських засобів білкової, жирової, полісахаридної структури, які не всмоктуються з товстого кишківника.

До **парентеральних шляхів уведення** відносять внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньоартеріальний, інтрастернальний, внутрішньочеревний, під оболони мозку *(субарахноїдальний, субдуральний),* інгаляційний, інтраназальний, трансдермальний *(мазі, пластири — трансдермальні терапевтичні системи, шляхом іонофорезу)*, нашкірне застосування, введення в порожнину плеври, суглобової сумки, в тіло та в шийку матки, в уретру.

Ін'єкційні способи введення забезпечують швидкий ефект, необхідний для швидкої допомоги, точне дозування. Найшвидший фармакологічний ефект розвивається при ***внутрішньовенному*** та ***внутрішньоартеріальному*** способах введення. Найчастіше використовують внутрішньовенний спосіб введення, при якому лікарський засіб відразу потрапляє до системного кровотоку. Введення у вену може ускладнюватися розвитком флебітів та тромбофлебітів. Внутрішньоартеріальне введення препарату дозволяє створити високу концентрацію в крові або певному органі.

При ***підшкірному введенні*** з підшкірно-жирової клітковини препарати всмоктуються повільніше, ніж при внутрішньом'язовому. Підшкірно не вводять подразливі речовини та гіпертонічні розчини.

Внутрішньом'язово вводять водні та олійні розчини; останні забезпечують тривалий ефект. Внутрішньом'язово не вводять гіпертонічні розчини та препарати з подразливим ефектом *(за винятком димедролу)*.

Інтрастернальний шлях введення зазвичай використовують у педіатрії, при неможливості внутрішньовенного введення.

Внутрішньочеревне введення та ***введення під оболони мозку*** вибирають за необхідності введення антибіотиків.

Для ін'єкційних шляхів уведення необхідний відповідний медичний персонал та стерильні лікарські форми.

Інгаляційний шлях введення вибирають для газоподібних речовин, парів, рідин, що легко випаровуються, аерозолів, повітряних сумішей малодисперсних твердих речовин. Це керований шлях введення, ефект настає швидко. Однак при інгаляційному шляху введення часто спостерігаються алергічні реакції, можливе загострення захворювань ЛОР-органів та верхніх дихальних шляхів.

Інтраназальний шлях введення використовують при призначенні *пептидних гормонів гіпофіза* та їхніх аналогів, а також при проведенні терапевтичних процедур в оториноларингології.

Трансдермальний шлях введення лікарських засобів забезпечує їх тривалу дію.

5. Тривалість введення.

Тривалість курсу лікування забезпечує стаціонарну контрацепцію для прояву специфічного ефекту препаратів *(наприклад, антибіотиків)*.

6. Послідовність введення лікарських засобів є важливим чинником, оскільки дозволяє уникнути небажаної взаємодії лікарських засобів.

7. Раціональне поєднання лікарських засобів пов'язане з фармакологічною та фармацевтичною взаємодією *(у лікарській формі на стадії приготування, зберігання, введення в одному шприці)*.

Фармакологічна взаємодія може бути ***фармакокінетичною*** на етапах всмоктування, розподілу, біотрансформації, виведення *(з білками, ліпідами, елементами біомембран, біологічно активними речовинами організму)* та ***фармакодинамічною***, що виявляється у вигляді **синергізму** та **антагонізму**.

До факторів, що модулюють фармакологічну реакцію з боку організму, належать:

1. *Видові особливості*, що мають значення при доклінічному випробуванні лікарських засобів. Наприклад, стандартизацію серцевих глікозидів проводять на жабах, кішках, голубах, які чутливіші до цих лікарських засобів.

2. *Стать* має значення при призначенні лікарських засобів чоловікам та жінкам. У жінок знижується антитоксична функція печінки при

менструаціях, вагітності; при останньому стані зростає чутливість матки до багатьох препаратів. У цей період може спостерігатися **тератогенна дія** медикаментів на плід *(аномалії розвитку скелета і внутрішніх органів), мутагенна дія (здатність викликати зміну генетичного апарату), ембріотоксична дія (порушення розвитку ембріона), фетотоксична дія (вплив лікарських засобів на плід, коли сформовані внутрішні органи та фізіологічні системи, наприклад, прийом наркотиків веде до пригнічення у плода ЦНС)*.

Внаслідок того, що чоловічі статеві гормони стимулюють синтез мікросомальних ферментів печінки, елімінація деяких лікарських засобів *(парацетамолу)* відбувається швидше у чоловіків.

3. Вік. У дітей порівняно з людьми середнього віку знижені антитоксична функція печінки, елімінація лікарських засобів, змінена активність ферментів, що беруть участь в абсорбції, біотрансформації. Підвищена чутливість рецепторів до дії деяких лікарських засобів *(наприклад, морфіну)*. Дози сильнодіючих та отруйних лікарських засобів для дітей зазначені у таблицях, довідкових посібниках.

Для розрахунку сильнодіючих доз існують певні формули. Основними вважають такі:

$$X = (Д \times a) / 24$$

$$X = (Д \times m) \times \text{коефіцієнт дозис фактор} : 70$$

$$X = (Д \times n) / 1{,}73\ м^2,$$

де: X — доза для дитини; Д — доза для дорослого;
a — вік дитини; m — маса дитини; n — поверхня тіла дитини.

У осіб похилого та старечого віку фармакокінетичні процеси перебігають повільніше, тому особам старше 60 років дози серцевих, сечогінних засобів та препаратів, що пригнічують ЦНС *(снодійних, опіоїдних анальгетиків)* зменшують на ½, а дози інших сильнодіючих та отруйних препаратів — до ⅔ від доз, рекомендованих для осіб середнього віку.

4. Маса тіла та площа поверхні тіла мають значення для призначення протипухлинних препаратів, м'язових релаксантів, засобів для неінгаляційного наркозу та інших, тому що встановлено зв'язок між дозою, масою, поверхнею тіла та фармакологічним ефектом.

5. Функціональний стан організму має також важливе значення. Так, кофеїн має більш виражену дію при пригніченні функцій ЦНС, актопротектори — при втомі.

6. Патологічний стан слід враховувати при призначенні лікарських засобів, оскільки патологічні процеси змінюють чутливість та реактивність орга-

нізму на лікарські препарати. Так, жарознижувальні лікарські засоби знижують температуру лише при лихоманці.

7. Генетичні чинники. Встановлено відмінності в індивідуальній чутливості людей до дії лікарських засобів, що пов'язано з різною активністю ферментів. За наявності дефіциту або дефекту ферменту *глюкозо-6-фосфатдегідрогенази* введення похідних хіноліну викликає виражений гемоліз. При спадковій *метгемоглобінемії* застосування сульфаніламідів призводить до ще більшого підвищення концентрації метгемоглобіну.

Крім цього, велике значення мають індивідуальні біологічні ритми, від яких залежить хронофармакокінетика та хронофармакодинаміка лікарських засобів.

Хронофармакокінетика включає ритмічні зміни всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарських засобів.

Хронофармакодинаміка включає поняття хронестезії *(ритмічні зміни чутливості та реактивності організму до лікарської речовини протягом доби) та хронергії (сукупний вплив хронокінетики та хронестезії на силу фармакологічного ефекту лікарського засобу)*.

Так, ефект нітрогліцерину більше проявляється вранці, гіполіпідемічних препаратів групи статинів — уночі.

Слід також враховувати вплив на взаємодію лікарських засобів з організмом, природні фактори *(температура, вологість повітря, тиск повітря, характер харчування)*.

Адаптогенна дія фітоадаптогенів — женьшеню та інших — більше виражена у період січень — березень, антигіпертензивні засоби ефективніші у дощову погоду. Має значення дія антропогенних чинників *(забруднення повітря, ґрунту)*. Так, прийом препаратів групи нітратів та вживання кавунів з нітратами підвищує ризик виникнення колаптоїдного стану.

Складні та різноманітні ефекти фармакодинаміки виражаються у різних видах дії лікарських засобів.

Місцева (перезорбтивна) дія — це поєднання явищ, які розвиваються на місці застосування ліків. Місцева дія проявляється при нанесенні ліків на шкіру, слизові поверхні.

Проте місцеву дію не можна розглядати окремо від реакції всього організму. Місцева дія ліків характеризується *в'яжучим, подразливим, припікаючим, обволікаючим, місцевоанестезуючим ефектами*. З метою місцевого впливу застосовують присипки, розчини, мазі, пасти, гелі, пластири.

Резорбтивна дія виникає після всмоктування ліків у кров та супроводжується їхньою взаємодією з тканинами та органами.

Пряма дія — це безпосередній вплив лікарської речовини на орган-мішень. Пряма дія завжди ***первинна***.

Внаслідок прямої дії ліків можуть виникати вторинні процеси в інших тканинах та органах — ***непряма дія***. Непряма дія завжди ***вторинна***.

Проявом прямої дії ліків є ***вибіркова дія*** — вплив лише на обмежену групу клітин або органів. Вибірковість прямої дії ліків пояснюється тим, що клітини

у тканинах організму відрізняються між собою не лише морфологічною структурою, а й характером біохімічних процесів. Вибірковість *(селективність)* дії є наслідком втручання ліків у біохімічні процеси. Вибірковість дії найчіткіше виявляється при введенні в організм порівняно малих доз препаратів.

Прикладом вибіркової дії є вплив *серцевих глікозидів* на серцевий м'яз, *алкалоїдів ріжків* — на м'язи матки, *адреналіну* — на адренорецептори, атропіну — на М-холінорецептори.

Хіміотерапевтичні препарати мають виражену вибіркову дію.

Розрізняють також **головну** та **побічну дію** ліків:

Головна дія — це бажана *(позитивна)* дія.

Побічна дія — це, як правило, небажана *(негативна)* дія.

Оборотна і необоротна дія. Якщо зміни в організмі, що виникли внаслідок дії ліків, протягом певного часу проходять безслідно, то ліки мають оборотну дію. У протилежному випадку має місце необоротна дія. Одні й ті самі ліки можуть викликати оборотні та необоротні ефекти залежно від дози.

Прикладом можуть бути в'яжучі та припікаючі речовини, кислоти, солі важких металів, фенол. Необоротна дія настає при неправильному застосуванні ліків: перевищенні доз, концентрацій, тривалому застосуванні, при індивідуальній несумісності ліків та організму.

Рефлекторна дія — непряма дія ліків, у механізмі дії яких беруть участь рефлекси.

У рефлекторній дії особливу роль відіграють рефлексогенні зони, які містять велику кількість чутливих нервових закінчень. Такі зони знаходяться в слизовій оболонці травного тракту, верхніх дихальних шляхах, на поверхні шкіри, в судинній системі. Рефлекторна дія здійснюється на відстані внаслідок збудження аферентних нервів. Прикладом рефлекторного виду дії є вплив нашатирного спирту на дихання. Скипидар, гірчичники, банки, крім місцевої, мають і рефлекторну дію.

Місцева, резорбтивна та рефлекторна дія ліків — це умовні поняття. Вони взаємопов'язані у цілому організмі.

Побічні ефекти лікарських засобів класифікують по-різному.

Класифікація побічних ефектів з урахуванням механізму дії та клінічних особливостей включає:

1. Тип А — прогнозовані ефекти.

1.1. *Первинно токсичні реакції*, *або передозування лікарських засобів (гепатотоксичність при застосуванні парацетамолу).*

1.2. *Власне побічні ефекти (седативна дія антигістамінних засобів першого покоління).*

1.3. *Вторинні ефекти (діарея внаслідок дисбактеріозу після прийому антибіотиків).*

1.4. *Лікарська взаємодія (токсична дія теофіліну при поєднанні з еритроміцином).*

2. Тип B — непрогнозовані ефекти.

2.1. *Індивідуальна непереносимість лікарських засобів* — небажаний ефект, спричинений фармакологічною дією препаратів у терапевтичних або субтерапевтичних дозах *(наприклад, шум у вухах після прийому ацетилсаліцилової кислоти)*.

2.2. *Ідіосинкразія (наприклад, гемолітична анемія у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази після прийому хініну)*.

2.3. Гіперчутливість або алергія *(наприклад, анафілаксія після введення бензилпеніциліну натрієвої солі)*.

2.4. *Псевдоалергічні реакції* — реакції, зовнішніми проявами яких подібні до алергічних, проте не мають імунного характеру *(наприклад, при введенні рентгеноконтрастних речовин)*

3. Тип C — реакції при тривалому застосуванні лікарських засобів *(наприклад, виникнення лікарської залежності при тривалому прийомі транквілізаторів)*.

4. Тип D — відстрочені *(віддалені) ефекти (наприклад, тератогенність прийому протипухлинних препаратів; тератогенність при прийомі протипухлинних препаратів; канцерогенність — здатність лікарських засобів викликати розвиток злоякісних новоутворень)*.

5. Тип E — **непередбачувана неефективність лікування**.

Крім того, побічні реакції за *характером виникнення* поділяють на:

- прямі;
- опосередковані.

За *локалізацією проявів*:

- місцеві;
- системні.

За *перебігом:*

- гострі форми;
- латентні форми.

За *тяжкістю клінічного перебігу*:

- легкого ступеня тяжкості *(свербіж шкіри, кропив'янка)*;
- середнього ступеня тяжкості *(екзематозний дерматит)*;
- тяжкого ступеня тяжкості *(анафілактичний шок)*

Клінічна класифікація виділяє:

1. Загальні реакції *(анафілактичний шок, набряк Квінке)*.
2. Ураження шкіри та слизових оболонок *(синдром Лаєла)*.
3. Ураження органів дихання *(набряк легенів)*.
4. Ураження серця *(порушення провідності)*.

Фармакотерапія *(грец. pharmacon — ліки, отрута, зілля; therapie — лікування)* — це науково обґрунтоване застосування медикаментів для лікування конкретного захворювання з урахуванням особливостей перебігу хвороби,

форми та стадії патологічного процесу, патогенетичних механізмів розвитку хвороби, супутніх захворювань.

Сучасна фармакотерапія використовує ліки з етіотропною, патогенетичною, симптоматичною, замісною та стимулюючою дією.

Етіотропна *(причинна, каузальна)* фармакотерапія стала можливою після з'ясування причин багатьох захворювань. З метою етіотропної терапії використовують *хіміотерапевтичні, вітамінні препарати, антидоти* тощо. Етіотропна фармакотерапія радикальна, але не завжди при її застосуванні настає повне одужання.

Розвиток будь-якого захворювання – це ланцюг причинно-наслідкових відносин. Усуваючи причину препаратами етіотропної дії, ми не завжди можемо усунути наслідки хвороби, тобто функціональні та структурні порушення, що вже виникли в організмі.

Патогенетична фармакотерапія дає можливість усувати або знижувати функціональні та структурні порушення, що виникають у процесі розвитку *(патогенезу)* захворювання.

З метою патогенетичної терапії застосовують протизапальні, антигіпертензивні, протигістамінні, седативні препарати, серцеві глікозиди.

Симптоматична фармакотерапія спрямована на усунення певних симптомів захворювання. Це паліативний *(лат. palliv — прикривати, згладжувати)* вид лікування. Препарати симптоматичної дії застосовують у комплексній фармакотерапії після встановлення діагнозу.

Небезпечні для життя симптоми необхідно усунути негайно *(сильний біль, різкі спазми, судоми, високий артеріальний тиск, гіпертермія, тяжка депресія)*. Для симптоматичної терапії призначають анальгетики, снодійні, антипіретики, діуретики, проносні тощо.

Замісна терапія спрямована на поповнення нестачі ендогенних речовин в організмі. З цією метою призначають інсулін, кислоту хлористоводневу розведену.

Стимулююча фармакотерапія спрямована на підвищення захисних сил та стимуляцію компенсаторних механізмів організму.

Розрізняють такі **способи дії** лікарських засобів:

1. Фізичний *(активоване вугілля, токсини)*.
2. Хімічний *(кислоти, луги)*.
3. Фізико-хімічний *(Резерпін — завдяки комплексоутворенню розриває зв'язок "норадреналін– АТФ" у везикулах)*.
4. Біохімічний *(Піразидол блокує моноамінооксидазу А)*.
5. Конкурентний *(сульфаніламіди конкурують з параамінобензойною кислотою)*.

Розрізняють такі **типи дії** лікарських засобів.

Для препаратів, що впливають на ЦНС, виділяють:

- заспокійливу дію;

- пригнічуючу дію;
- паралізуючу дію;
- тонізуючу дію;
- стимулюючу дію.

Механізми дії ліків. Для відтворення фармакологічного ефекту лікарська речовина має взаємодіяти з молекулами клітин організму. Зв'язок лікарських засобів із біологічним субстратом-лігандом може здійснюватися за допомогою хімічної, фізичної, фізико-хімічної взаємодії.

Рецептори — це спеціальні клітинні структури, що забезпечують взаємодію між лікарською речовиною та організмом. За хімічною будовою рецептори — це функціонально активні макромолекули або їхні фрагменти *(переважно білкові молекули — ліпопротеїни, глікопротеїни, нуклеопротеїни), які є мішенями для ендогенних лігандів (медіаторів, гормонів, інших біологічно активних речовин)*. Рецептори, які взаємодіють із певними лікарськими засобами, називають ***специфічними***.

Рецептори знаходяться в мембрані клітин *(мембранні рецептори), усередині клітини — у цитоплазмі або в ядрі (внутрішньоклітинні рецептори)*. Відомі 4 види рецепторів, три з яких є мембранними:

1. Рецептори, що безпосередньо пов'язані з ферментами.
2. Рецептори, що безпосередньо пов'язані з іонними каналами.
3. Рецептори, що взаємодіють з G-білками.
4. Рецептори, що регулюють транскрипцію ДНК.

Взаємодія лікарських речовин з рецепторами приводить до численних ефектів, зокрема відбуваються біохімічні та фізіологічні зміни у багатьох органах і системах, які можна представити як типові механізми взаємодії ліків і рецепторів.

Взаємодія між речовиною та рецептором здійснюється шляхом утворення міжмолекулярних зв'язків різного типу: *водневих, ван-дер-ваальсових, іонних*, рідше — *ковалентних*, які є найміцнішими. Лікарські засоби, пов'язані за таким типом, виявляють необоротну дію. Прикладом може слугувати *ацетилсаліцилова кислота*, яка незворотно інгібує циклооксигеназу тромбоцитів, що зумовлює її високу ефективність як антиагрегантного засобу, але одночасно вона стає небезпечною щодо розвитку шлункових кровотеч.

Інші види міжмолекулярних зв'язків протягом певного часу розпадаються, що зумовлює оборотну дію більшості лікарських засобів.

Лікарський препарат, що має структуру, близьку до нейротрансмітера *(медіатора),* взаємодіє з рецептором і спричиняє його збудження *(імітує дію медіатора)*. Такий препарат називають агоністом.

Здатність лікарського засобу зв'язуватися з певними рецепторами зумовлена їхньою структурою і позначається терміном "**афінітет**". Кількісним показником афінітету є **константа дисоціації** *(K_o)*.

Антагоніст — це лікарський препарат, що подібний до структури медіатора, але перешкоджає йому зв'язатися з рецептором. Якщо лікарський засіб-антагоніст зв'язується з тими самими рецепторами, що й ендогенні ліганди, він називаються ***конкурентним антагоністом***, а якщо з іншими місцями макромолекул, які пов'язані з рецептором функціонально, — ***неконкурентним антагоністом***.

Ліки, що взаємодіють з рецепторами, можуть поєднувати властивості агоністів та антагоністів. У такому випадку їх називають агоністами-антагоністами, або **синергоантагоністами**. Прикладом може бути наркотичний анальгетик *пентазоцин*, що виступає агоністом дельта- і каппа-опіоїдних рецепторів та антагоністом мю-рецепторів. Якщо речовина впливає лише на певний підтип рецептора, вона виявляє селективну дію. Зокрема, антигіпертензивний селективний адреноблокатор *празозин* вибірково блокує тільки α_1-адренорецептори, на відміну від неселективного α_1- і α_2-адреноблокатора *фентоламіну*.

При взаємодії з алостеричним центром рецептора деякі лікарські засоби спричиняють конформаційні зміни в структурі рецептора, зокрема змінюють активність медіаторів організму, тобто чинять модулюючий ефект *(анксіолітики, похідні бензодіазепінів)*. Ефект препарату може реалізуватися завдяки вивільненню медіаторів від зв'язків з білками або іншими субстратами.

Деякі лікарські засоби підвищують чи пригнічують активність специфічних ферментів. Наприклад, *галантамін, прозерин* знижують активність ферменту холінестерази, що руйнує ацетилхолін, і викликають ефекти, характерні для стимуляції парасимпатичної нервової системи.

Інгібітори моноамінооксидази *(піразидол, ніаламід)*, що перешкоджають руйнуванню адреналіну, посилюють активність симпатичної нервової системи.

Фенобарбітал та *зиксорин* підвищують активність глюкуронілтрансферази печінки, знижують рівень білірубіну в крові. Деякі лікарські засоби можуть гальмувати активність редуктази фолієвої кислоти, кіназ, ангіотензинконвертуючого ферменту, плазміну, калікреїну, синтази оксиду азоту, і внаслідок цього змінювати залежні від них біохімічні процеси.

Ряд лікарських речовин чинять фізико-хімічну дію на мембрани клітин. Діяльність клітин нервової та м'язової систем залежить від потоків іонів, що визначають трансмембранний електричний потенціал.

Деякі лікарські засоби змінюють транспорт іонів. Так діють антиаритмічні, протисудомні препарати, засоби для загального наркозу, місцеві анестетики. Ряд препаратів із групи блокаторів кальцієвих каналів *(антагоністів кальцію) застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (ніфедипін, амлодипін) та серцевих аритмій (дилтіазем, верапаміл)*.

Блокатори потенціалзалежних K^+-каналів — *аміодарон, орнід, соталол* — спричиняють протиаритмічну дію.

Похідні сульфанілсечовини — *глібенкламід (манініл), глімепірид (амарил)* — блокують АТФ-залежні K^+-канали, завдяки чому стимулюють секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози. Призначають ці препарати для лікування цукрового діабету.

Лікарські засоби можуть безпосередньо взаємодіяти з невеликими молекулами або іонами всередині клітин та чинити пряму хімічну взаємодію. Наприклад, *етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА)* міцно зв'язує іони свинцю та інших важких металів. Принцип прямої хімічної взаємодії є основою застосування багатьох антидотів при отруєннях хімічними речовинами.

Іншим прикладом може бути нейтралізація соляної кислоти антацидними засобами. Фізико-хімічна взаємодія спостерігається між гепарином та його антагоністом протамінсульфатом, в основі якого лежить різниця зарядів їх молекул *(негативного — у гепарину та позитивного — у протаміну сульфату)*.

Деякі лікарські засоби здатні включатися у метаболічні процеси в організмі внаслідок схожості їхньої будови до структури природних метаболітів. Таку дію мають *сульфаніламідні препарати*, які є структурними аналогами *параамінобензойної кислоти*.

На цьому заснований механізм дії деяких засобів, які використовують для лікування онкологічних захворювань *(метотрексату, меркаптопурину, які є антагоністами фолієвої кислоти та пурину, відповідно)*.

В основі механізму дії ліків можуть бути неспецифічні зміни, зумовлені їх фізичними або хімічними властивостями. Зокрема, сечогінна дія *маніту* обумовлена його здатністю підвищувати осмотичний тиск у ниркових канальцях.

Великі надії фармакологи та клініцисти покладають на створення ліків, які діють на генному рівні та зможуть бути використані для лікування відповідних патологій. Механізми дії багатьох лікарських засобів наразі не встановлені й вимагають подальшого вивчення. Докладніше теоретичні питання фармакологічної рецепції викладено нижче.

Рецептори фармакологічних препаратів
Молекулярні основи рецепторної взаємодії

Рецепторна теорія дії ліків почала свій розвиток з кінця XIX століття, коли *П. Ерліх* висунув концепцію про ліки як "чарівну кулю", спрямовану на "уражений рецептор". Багато років рецептори характеризували за ефектами різних ендо- та екзогенних сполук, назви яких визначали номенклатуру рецепторів. Пряма ідентифікація рецепторів ліків, гормонів, нейромедіаторів стала можливою у 60-х роках XX століття завдяки розробці методів радіолігандного аналізу.

Незрівнянно глибше розуміння структури та функції рецепторів за останні два десятиліття досягнуто на основі молекулярно-генетичних досліджень. Більшість рецепторів виділено, визначено їхню амінокислотну послідовність, клоновано сотні кодуючих рецепторів генів.

Більшість сучасних дослідників відрізняють рецепторне зв'язування від неспецифічного, маючи на увазі насамперед, що останнє не веде до специфічного ефекту.

Не всі ліки впливають на рецептори, що мають ендогенні ліганди: фармакологічна дія може опосередковуватись ферментами, небілковими елементами — ліпідами, зміною вмісту іонів та складу води, іншими процесами.

Взаємодія лікарських засобів зі специфічними рецепторами забезпечується різними типами хімічних зв'язків. Іноді має місце *ковалентне зв'язування*, проте для фармакологічних препаратів характерне *оборотне зв'язування* шляхом комбінації електростатичної взаємодії, водневих зв'язків, ван-дер-ваальсових сил за високої комплементарності ліганду до рецептора. Рецептор також має бути стереоселективним щодо оптичних ізомерів ліків.

Сигнальні механізми. Наразі виділяють 4 основні механізми, за якими екстраклітинний ліганд регулює внутрішньоклітинні процеси. Молекулярні основи сигнальних систем трансдукції значно різняться *(рис. 1)*.

Першою, найбільш комплексною є рецепторна система, пов'язана з **G-білками**. Вона складається з трансмембранного рецептора, до якого ліганд приєднується на поверхні клітини; цей рецептор сполучається з розташованим на внутрішній поверхні мембрани гуанін-нуклеотид-зв'язуючим білком *(G-білком)*. G-білок, своєю чергою, регулює ефекторний фермент, що генерує внутрішньоклітинний вторинний месенджер.

Другий тип рецепторної системи — це рецептори, пов'язані з **тирозинкіназою** та **гуанілілциклазою**. Вони складаються з трансмембранних рецепторів, у яких внутрішньоклітинна частина має ферментативну активність, алостерично регульовану лігандним зв'язуванням на зовнішній стосовно мембрани ділянці рецептора.

Третій тип — простіша система рецептора; це регульований лігандом **трансмембранний іонний канал**. Його відкритий стан визначається прямим зв'язуванням ліганду з екстраклітинною ділянкою каналоутворюючих білків.

Четвертий тип — характерний для жиророзчинних лігандів. У цьому випадку ліганд, що проник крізь мембрану, зв'язується з внутрішньоклітинним рецептором, далі цей комплекс приєднується до **специфічної ділянки ДНК** в ядрі та **регулює транскрипцію**.

Для розуміння фармакогенетичного значення ліганд-рецепторної взаємодії механізми трансдукції слід розглянути детальніше.

Системи вторинних месенджерів, **пов'язаних з G-білками**. У *таблиці 2* наведено приклади подібних рецепторних систем. Очевидно, що велика кількість первинних месенджерів регулюють лише декілька вторинних. Таким чином, слід розуміти, що специфічність дії лігандів, що зв'язуються первинно, визначається локалізацією рецептора на певних клітинах, в яких вторинні месенджери спричиняють експресію білків, специфічних для даної клітини.

Рецептори, пов'язані з G-білками. Відкрито понад 1000 генів, що кодують рецептори, пов'язані з G-білками. Ці рецептори є мономерними глікопро-

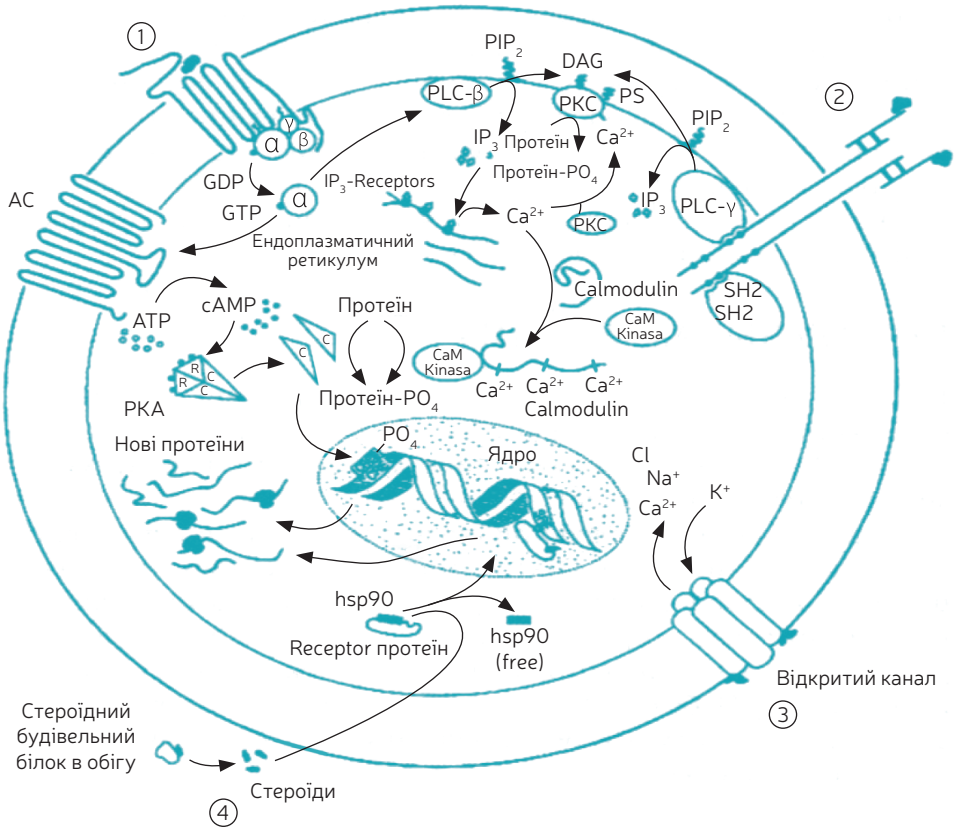


Рис. 1. Схема чотирьох основних сигнальних механізмів: 1 — рецептори, пов'язані з G-білками; 2 — рецептори, пов'язані з тирозинкіназою; 3 — пов'язані з лігандами іонні канали; 4 — внутрішньоклітинні рецептори. Скорочення: α, β, γ (механізм 1) = субодиниці G-білка; α, β, γ, δ (механізм 2) = субодиниці іонного каналу; AC — аденілатциклаза; ATP — аденозинтрифосфат, c – каталітичні субодиниці PKA; CaM — кальмодулін, cAMP — циклічний аденозинмонофосфат; CRE — елемент цАМФ відповіді; CREB — білок, що зв'язує елемент цАМФ відповіді; DAG — діацилгліцерол; GDP — гуанозиндифосфат; GTP — гуанозинтрифосфат; hsp90 — білок теплового шоку 90; IP3 — інозитол-1,4,5-трифосфат; PIP2 — фосфатидилінозитол-4,5-біфосфат; PKA — протеїнкіназа A; PKC — протеїнкіназа C; PLC — фосфоліпаза C, PS — фосфатидилсерин; R — регуляторні субодиниці PKA; SH2 — Src гомологічна ділянка 2; SRE — елемент стероїдної відповіді (H. Kalant, W. И. E. Roschlan (Eds), 1998)

теїнами з відносно подібним амінокислотним складом. Для них характерні 7 доменів, що мають у складі поліпептидного ланцюга гідрофобні амінокислоти. Ці домени утворюються петлями всередині мембрани з одним кінцем, що виступає назовні, а іншим — всередину цитоплазми *(рис. 1)*.

Ендогенні ліганди зв'язуються на зовнішній ділянці рецептора. Невеликі за розміром, наприклад, аміни, приєднуються до ділянок всередині різних трансмембранних ділянок, тоді як великі, наприклад, поліпептиди, менш здатні проникати в гідрофобні регіони, зв'язуються на екстраклітинній петлі N-кінцевої ділянки рецептора.

Таблиця 2. Системи рецепторів, пов'язаних з G-білками

Тип ліганда	Рецептор	G-білок	Система	Ефект
Нейромедіатори				
Ацетилхолін	$M_{1,3,5}$	a) $G_{4/}$ b) G,	PLC-β K-канал	Стимуляція Закритий
	$M_{2,4}$	a) Gi b) Gi	AC K-канал	Інгібування Відкритий
Дофамін	$D_{1,5}$ $D_{2,3,4}$	b) G_s b) G,	AC AC	Стимуляція Інгібування
Адреналін	β_1	a) G_s b) G_s	AC Ca-канал	Стимуляція Відкритий
	β_2	b) G_s	AC	Стимуляція
	α_1	a) $G_{q/n}$ b) G, c) G,		
	$\alpha_{2a, 2b}$	a) Gi b) G_0		
ГАМК	$ГАМК_B$	a) G_0 b) Gi c) Gi	Ca-канал K-канал AC	Закритий Відкритий Інгібування
Глутамат	$MGluR_{1–8}$	a) Gi b) $G_{q/11}$ c) Gi d) G_0	AC PLC-β K-канал Ca-канал	Інгібування Стимуляція Відкритий Закритий
Гістамін	H H_2	d) $G_{q/11}$ d) G_s	PLC-β AC	Стимуляція
Серотонін	$5HT_{1a}$	a) Gi b) Gi	AC K-канал	Інгібування Відкритий
	$5HT_{1c}$	b) $G_{q/11}$	PLC-β	Стимуляція
	$5HT_2$	a) G_s b) G_a	AC Ca-канал	Стимуляція Закритий
Пептидні гормони				
Адренокортико-тропін	АКТГ	a) G_5 b) G_s	AC Ca-канал	Стимуляція Відкритий

Таблиця 2. Системи рецепторів, пов'язаних з G-білками

Тип ліганда	Рецептор	G-білок	Система	Ефект
Ангіотензин II	$AT_{1a, +1b}$	a) Gi b) Gq c) G, d) G, e) Gi		
Глюкагон		b) G_s		
Опіоїди	μ, k, δ	a) Gi b) G_0	AC Ca-канал	Інгібування Закритий
Паратиреоїдний гормон	PTHR	a) G_5 b) Gq	AC PLC	Стимуляція
Соматостатин	SST, SRIF	a) Gi b) Gi c) G_0	AC K-канал Ca-канал	Інгібування Відкритий Закритий
Тиреотропін	TSH	a) G_s b) Gq	AC PLC	Стимуляція
Вазопресин	V-1a	a) Gq b) G, c) G,	PLC PLD PLA_2	Стимуляція
	V-1b	b) Gq	PLC	Стимуляція
	V-1c	b) Gs	AC	Стимуляція
Простаноїди				
Простагландини	PGE1, 2 PGF2α	b) Gi b) Gq	AC PLC	Стимуляція
Простациклін	PGI2	b) Gs	AC	Стимуляція

Примітка. AC — аденілатциклаза; Ca-канал — кальцієвий канал; ГАМК — γ-аміномасляна кислота; K-канал — калієвий канал; PDE — фосфодіестераза; PLA2 — фосфоліпаза A_2; PLC — фосфоліпаза C; PLD — фосфоліпаза D.

G-білки приєднуються до внутрішньоклітинного сегмента рецептора всередині 3-ї петлі між 5-м та 6-м регіонами. Хоча механізм ефекту, що виникає при з'єднанні з агоністом, не до кінця зрозумілий, передбачається, що цей акт стабілізує рецептор в конформації, що дозволяє йому взаємодіяти з тримером G-білків, активуючи їх подальші ефекторні події.

Ефект агоніста зазвичай має лише обмежену тривалість, що визначається кількома процесами. Більшість пов'язаних з G-білками рецепторів мають залишки серину і треоніну в цитоплазматичній петлі та С-кінцевій ділянці, які можуть бути фосфорильовані кількома кіназами, що обмежує взаємодію між рецептором та G-білком. Цей процес називається десенситизацією рецептора і дозволяє клітині відповідати на широкі діапазони концентрацій стимулюючих екстраклітинних агентів. Після тривалого впливу агоніста число рецепторів на плазматичній мембрані може також регулюватися процесом інтернаціоналізації *(здійснюється у деяких випадках катаболізмом)*, або **down-регуляцією** рецептора. Хоча сигнали, що її спричиняють, незрозумілі, уявляється, що вони відмінні від тих, що контролюються десенситизацією.

G-білки здійснюють трансдукцію сигналу від мембранних рецепторів до ефекторних ферментів та іонних каналів. Кожен із цих білків складається з 3-х окремих субодиниць, що позначаються α, β, γ – в порядку зниження молекулярної маси; α-субодиниця тримера пов'язує гуаніннуклеотиди і є головним посередником у впливі G-білків на їхній ефектор. Основною функцією β- та

Таблиця 3. Сімейства G-білків ссавців

Сімейство	G-білок	Функції	Експресія в організмі
G_s	Gs	Стимуляція АС Відкриття Ca^{2+}-каналу	Скрізь
	G_{olf}	Стимуляція АС	Органи нюху, мозок
Gi	G_{i-1} G_{i-2} G_{i-3} G_{oA-B} $G_{t1,2}$	Інгібування АС " " Відкриття К-каналу Закриття Са-каналу цГМФ стимуляція PDE	Скрізь" " Мозок, серце, ендокринні залози Сітківка
	G_z	?	Мозок
G_q	G_q G_{11} G_{14} G_{15} G_{16}	PLC-β-стимуляція " " " "	Скрізь " Мієлоїдні та В-клітини Мієлоїдні та Т-клітини
G_{12}	G_u G_{13}	МНЕ інгібування МНЕ стимуляція	Скрізь "

Примітка. АС — аденілатциклаза; ГМФ — гуанозинмонофосфат; NHE — обмін натрій/водень; PDE — фосфодіестераза; PLC — фосфоліпаза С.

γ-субодиниць тримера є підтримка взаємодії α-субодиниці з плазматичною мембраною та рецепторами, однак вони здатні й до прямої регуляції ефектора *(табл. 3)*.

G-білки, що беруть участь у трансмембранному переносі сигналу, регулюються загальними механізмами. На *рисунку 1* представлено їхній цикл активації та інактивації. У базальному стані три субодиниці G-білків пов'язані разом з гуанозиндифосфатом *(ГДФ)*, приєднаним до α-субодиниці. Коли агоніст з'єднується з рецептором, ГДФ відокремлюється, і місце, що звільнилося на α-субодиниці, займається гуанозинтрифосфатом *(ГТФ)*, у надлишку присутнім у цитоплазмі.

Виникнення цього зв'язку стимулюють G-білки, в результаті α-субодиниця відокремлюється від рецептора і від β-, γ-субодиниць і зв'язується з ефектором. Через кілька секунд наявна в α-субодиниці ГТФ-аза гідролізує пов'язану ГТФ до ГДФ, що призводить до інактивації субодиниці. Пов'язана з ГДФ α-субодиниця відокремлюється від ефектора і знову асоціюється з β-, γ-комплексом G-білків, що стає здатним до нового циклу активації рецептором.

Функціональні відмінності між членами сімейства G-білків первинно визначаються відмінностями в α-субодиницях. Номенклатура G-білків спочатку визначалася відповідно до їхньої функції. Так, позначення G_s і G_i прийняті для *стимулюючих* та *інгібуючих* аденілатциклазу G-білків, відповідно. Позначення G_i було введено раніше, коли вперше відкритий у сітківці G-білок називався трансдуцином.

Недосконаліть цієї номенклатури стала очевидною після виділення та клонування G-білків з нез'ясованою функцією. Так, з'явилися позначення G0, G_q, потім G_{11}, G_{12} тощо. Деякі G-білки експресуються лише у певних типах клітин і є високоспеціалізованими, наприклад, G_t виявлений тільки в паличках і колбочках сітківки, де він активує цГМФ-специфічну фосфодіестеразу. Інші G-білки, навпаки, експресуються у більшості тканин і мають множинну функцію, наприклад, Gi присутній у більшості клітин, інгібує аденілатциклазу, але здатний і до прямого впливу на деякі іонні канали.

Вплив більшості G-білків на ефектори — стимулюючий, проте деякі їх пригнічують. Наприклад, G0 інгібує Ca^{2+}-канали в мозку та серці, G_s стимулює, а G_i інгібує аденілатциклазу. Останні два G-білки, у свою чергу, регулюються різними групами рецепторів, які часто представлені в одній клітині. Одночасна активація стимулюючих та інгібуючих рецепторів має результатом зменшення, пом'якшення аденілатциклазної відповіді.

Ця подвійна регуляція, на додаток до взаємодії інших, наступних за білками компонентів сигнальної системи, забезпечує інтегровану відповідь клітини на численні стимули.

Ефективні ферменти, що регулюються G-білками. Із трьох компонентів, що забезпечують сполучене з G-білками проведення сигналу, ефекторні ланки найскладніше вивчати на молекулярному рівні. Тільки нещодавно деякі з ферментів цієї ланки були ізольовані та клоновані.

Ефекти гормональних та нейромедіаторних рецепторів найчастіше реалізуються через аденілатциклазу та фосфоліпазу С *(табл. 3)*. Ці дві системи, що схематично представлені на *рисунку 1,* вивчені найдетальніше. Інші ферменти, такі як фосфоліпаза A_2, що продукує арахідонову кислоту, також, мабуть, регулюються G-білками, проте ці реакції до кінця не зрозумілі.

Аденілатциклаза та цАМФ як вторинний месенджер. Циклічний АМФ *(цАМФ)* синтезується з АТФ, вбудованими в плазматичну мембрану аденіліл-циклазними ферментами. Видається, що ці ферменти є великими поліпептидами, що містять два кластери із шести трансмембранних сегментів, що розділяють два подібні каталітичні домени. Є принаймні 8 форм аденілатциклази. Усі вони стимулюються $G_s\alpha$, але відрізняються за чутливістю до інгібуючого впливу $G_i\alpha$, стимуляції кальційзалежним кальмодуліном *(calcium/calmodulin)* та ефекту β-γ-субодиниць G-білків *(табл. 4)*. Ці додаткові регулятори дають можливість інтеграції багатьох сигналів, що впливають на різні системи вторинних месенджерів всередині однієї клітини.

Циклічний АМФ чинить свій ефект у клітині, в основному активуючи цАМФ-залежні протеїнкінази *(протеїнкіназа А, РКА)*. Ці тетрамерні ферменти складаються з двох регуляторних та двох каталітичних субодиниць. Ферменти активуються, коли дві молекули цАМФ приєднуються до кожної регуляторної субодиниці, вивільняючи каталітичні субодиниці тетрамеру. Субодиниці, що звільнилися, каталізують перенесення фосфатної групи з АТФ на специфічні серинові або треонінові залишки білків-мішеней.

Серед таких можуть бути ферменти, які беруть участь у метаболічних процесах клітини, та білки, що регулюють транскрипцію генів. Добре вивчений, наприклад, метаболічний шлях, що активується цАМФ, яка запускає каскад ферментативних реакцій, що веде до розпаду глікогену в печінці. Активована *протеїнкіназа А* фосфорилює *фосфорилазну кіназу (phosphorylase*

Таблиця 4. Регуляція клонованої аденілатциклази ссавців

Підтип	G-стимуляція	PKC-стимуляція	Ефект βγ-субодиниць G-білків*	Gi-інгібування	Ca^{2+}-ефект
I	Помірна	Немає	Інгібування	Є	Стимуляція
II	Виражена	Є	Стимуляція	Немає	Немає
III	Помірна	Немає	?	?	Стимуляція
IV	Виражена	Немає	Стимуляція	Немає	Немає
V	Виражена	Є	Немає	Є	Стимуляція
VI	Виражена	Є	Немає	Є	Інгібування
VII	Виражена	Є	?	?	Немає
VIII	Виражена	Немає	?	Є	Стимуляція

Примітка: *Інгібування чи стимуляція активації Gs.

kinase), яка у свою чергу фосфорилює глікогенфосфорилазу, фермент, що каталізує розпад глікогену.

Дія цАМФ на транскрипцію генів опосередковується каталізованим *протеїнкіназою А* фосфорилюванням білка, відомого під назвою **cAMP response element-binding protein** *(CREB). CREB приєднується до специфічних коротких послідовностей ДНК, відомих як cAMP response elements (CRE)*. CREB приєднується до CRE, будучи фосфорильованим протеїнкіназою А, що стимулює транскрипцію генів, які містять CRE у регуляторних зонах.

Фосфоліпаза С та фосфоліпідні вторинні месенджери. Представники сімейства G-білків *(табл. 3)* сполучають різні рецептори з групою ферментів, відомих як фосфоліпази с-β. Ці ферменти належать до великого сімейства фосфоліпаз, субстратом для яких є інозитолфосфоліпіди. Сигнальна трансдукція через цей шлях запускає певну послідовність молекулярних подій, подібних до спостережуваних при активації аденілатциклази.

Зв'язування агоніста з рецептором активує G-білок, який приєднується до фосфоліпази на внутрішній поверхні плазматичної мембрани. Активована ліпаза швидко перетворює *фосфатидилінозитол бісфосфат (PIP2)* на *інозитолтрифосфат (IP_3)* та *діацилгліцерол*. Обидві ці молекули діють як вторинні месенджери двома різними шляхами. IP_3 — невелика водорозчинна молекула, здатна швидко дифундувати в цитоплазму і приєднуватися до IP_3-залежних кальцієвих каналів в гладкому ендоплазматичному ретикулумі, вивільняючи запаси кальцію в цитозолі.

Збільшення концентрації Ca^{2+} в цитоплазмі ініціює хвилю Ca^{2+}-залежних реакцій у клітині, багато з яких опосередковуються специфічними Ca^{2+}-зв'язуючими білками, з яких найпоширеніший *кальмодулін*. Ca^{2+}-кальмодулін регулює ряд ферментів, зокрема Ca^{2+}-залежну АТФ-азу плазматичної мембрани, яка викачує Ca^{2+} із клітини, та, як було сказано раніше *(табл. 3),* деякі типи аденілатциклази. Більшість ефектів Ca^{2+} в клітині є результатом активації групи протеїнкіназ, відомих як Ca^{2+}-кальмодулінзалежні протеїнкінази. Ці кінази фосфорилують серинові й треонінові залишки різних білків. Таким чином, фізіологічна відповідь на активацію фосфоліпідного вторинного месенджера в кожній клітині залежить саме від білків, що в ній експресуються, і які є мішенню для Ca^{2+}-кальмодулінкіназ.

Другим молекулярним продуктом гідролізу PIP_2 фосфоліпазою С є діацилгліцерол. Ця ліпідна молекула залишається в плазматичній мембрані, де спільно з *фосфатидилсерином* активує деяких членів іншого сімейства серин-треонінових кіназ, відомих як протеїнкіназа С. Ці розчинні кінази переміщуються в мембрану у відповідь на збільшення Ca^{2+} в цитозолі *(викликане звільненням IP_3)* і потім активуються комбінованим впливом Ca^{2+}, діацилгліцеролу та фосфатидилсерину. Будучи активованими, ці кінази фосфорилюють специфічні для клітини групи субстратних білків, які включають багато іонних каналів, рецепторів та інші кінази, що в кінцевому рахунку збільшує генну транскрипцію.

Інші процеси сигнальної трансдукції, що регулюються G-білками. На додаток до описаних ферментів зовсім недавно було показано, що G-білки також модулюють активність вольтажзалежних іонних каналів. Як видно з *таблиці 2*, багато гормонів і нейромедіаторів регулюють як вторинні месенджери, так і йонні канали, активуючи один G-білок. Наприклад, G_s стимулює як аденілатциклазу, так і деякі типи Ca^{2+}-каналів.

Вочевидь, подальше з'ясування механізмів прямої та зворотної регуляції рецепторних систем сигнальної трансдукції є одним із найважливіших наукових завдань майбутнього.

Рецептори, що пов'язані з ферментами

Тирозинкіназні рецептори. Ця група рецепторів опосередковує сигнал від низки ендогенних речовин, зокрема від інсуліну, епідермального фактора росту *(EGF),* тромбоцитарного фактора росту *(platelet-derived growth factor — PDGF)*.

Ці рецептори сформовані одним поліпептидним ланцюгом, що пронизує цитоплазматичну мембрану, утворюючи 3 домени: лігандзв'язуючий екстрацелюлярний, трансмембранний та інтрацелюлярний, який містить ділянку, що забезпечує ферментативну активність *(рис. 1).* Деякі з цих рецепторів, наприклад, інсуліновий, існують у вигляді димерів з двох рецепторів, пов'язаних один з одним нековалентними зв'язками. .

Інші, такі як EGF-рецептор, існують всередині мембрани в одиничній формі і утворюють димер у відповідь на приєднання ліганду до кожної субодиниці. У будь-якому випадку зв'язування фактора росту з рецептором призводить до алостеричної активації тирозинкіназної активності в цитоплазматичному домені рецептора.

Перший крок у цій активації включає перехресне фосфорилювання множинних залишків тирозину двох рецепторних субодиниць всередині інтрацелюлярного домену. Це автофосфорилювання діє як сигнал зв'язування інших внутрішньоклітинних білків, тирозинові залишки яких фосфорилюються рецептором і таким чином активуються. Специфічність клітинної відповіді детермінується специфічними для цієї клітини комбінаціями білків, які приєднуються до рецепторів факторів росту.

Останнім часом було ідентифіковано велику кількість білків, що приєднуються до активованих рецепторів факторів росту. Маючи різну структуру, ці білки включають 2 консервативні домени, відомих як SH_2 та SH_3 *(Src homology region)*. Уперше вони були виявлені в протоонкогені, названому Src-білок, звідси й назва. SH_2-домени розпізнають фосфотирозини на рецепторах факторів росту, функції SH_3-доменів поки що незрозумілі.

Характеристика білків, що містять SH_2- та SH_3-домени, є сьогодні предметом багатьох досліджень. Роль деяких із них показана. Наприклад, одним з механізмів, яким фактори росту регулюють клітинний ріст і диференціювання, є активація каскаду протеїнкіназ, відомих як мітогенактивовані протеїн-

кінази *(mitogen activated protein kinase) (MAP kinase pathway)*. Активація цього шляху ініціюється фосфорилюванням тирозинів білка Grb2, що містить SH_2- та SH_3-домени. SH_3-домен на Grb2 приєднує інший білок, відомий як mSOS, і спільно комплекс Grb2/mSOS активує Ras, мономерний G-білок.

Ras має структуру, аналогічну α-субодиниці G-білків, яка взаємодіє з 7-трансмембранними *(спряженими з G-білками) рецепторами та активується й інактивується схожими механізмами (рис. 2)*. Звідси взаємодія Ras із Grb2/mSOS прискорює метаболізм ГДФ на ГТФ на Ras, стимулюючи його активацію.

Наступний крок у цьому каскаді включає, певно, активацію Ras серин/треонінкінази, відомої як Raf. Raf потім активує шляхом фосфорилювання іншу кіназу, МЕК *(відому як MAP-кіназна кіназа)*, яка, у свою чергу, фосфорилює MAP-кіназу. MAP-кіназа здатна проходити крізь ядерну мембрану, і в ядрі вона фосфорилює різні фактори транскрипції. Ці зміни транскрипції генів ініціюють процеси проліферації або диференціювання.

Інші білки, що взаємодіють із рецепторами факторів росту, здатні регулювати внутрішньоклітинні вторинні месенджери. Наприклад, члени сімейства фосфоліпази с-γ, які регулюють рівень внутрішньоклітинного IP_3 та діацилгліцеролу, так само як і сімейство PLC-β, що обговорювалося вище, містять SH_2- та SH_3-домени і можуть бути активовані тирозинкіназними рецепторами. Поки що з рецепторів факторів росту тільки інсулінові використовуються як фармакологічні мішені у хворих на діабет. Однак роль цих рецепторів у клітинному рості, неконтрольоване проведення через них сигналів при запальних та неопластичних захворюваннях визначають великий інтерес у розробці агентів, що блокують їхню активність. Наприклад, мутантні Ras-білки були виявлені у понад 30 % пухлин людини. Тому зараз для лікування пухлин розро-

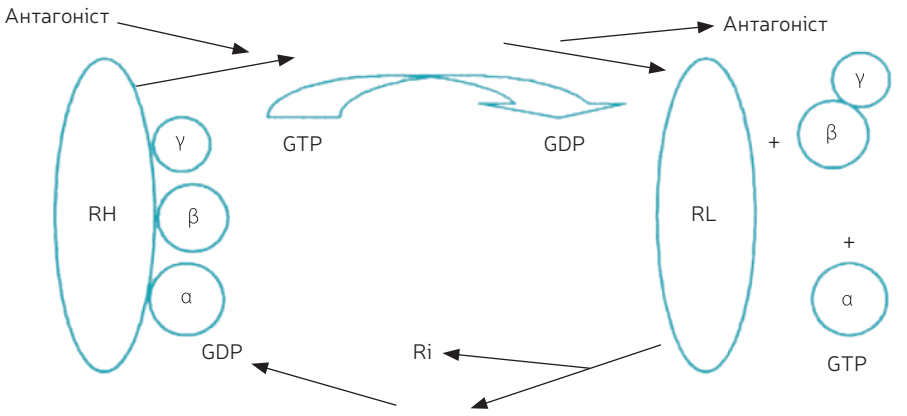


Рис. 2. Цикл активації — інактивації G-білка. α-, β-, γ-субодиниці G-білка; GDP — гуанозинфосфат; GTP — гуанозинтрифосфат; P_i — фосфат; RH — високоафінний рецептор; RL — низькоафінний рецептор

бляються препарати, здатні інгібувати мутантні білки Ras та інші в MAP-кіназному шляху.

Гуанілатциклазні рецептори. Відомий лише один клас таких рецепторів для сімейства пептидних гормонів, які називаються передсердними натрійуретичними пептидами *(atrial natriuretic peptides, ANP)*. Вони секретуються м'язовими клітинами у відповідь на збільшення кров'яного тиску. ANP зв'язуються з рецепторами у нирках, де індукують збільшення екскреції натрію і води, та у гладких м'язах судин, викликаючи їх релаксацію. ANP-рецептор є одиничним поліпептидом, що містить екстрацелюлярний ANP-зв'язуючий домен, одиничний трансмембранний домен та внутрішньоклітинний каталітичний домен з гуанілатциклазою.

Активація рецептора веде до збільшення продукції цГМФ, що активує серин-треонінкінази, цАМФ-залежну протеїнкіназу *(протеїнкіназу G)*. Білки-мішені для протеїнкінази G та сигнальні каскади, що ведуть відповіді на ANP, вивчені недостатньо.

Іонні канали, контрольовані лігандним зв'язуванням. Синаптичні нейромедіатори зв'язуються з групою рецепторів на постсинаптичних мембранах, відомих як ліганд-контрольовані іонні канали *(рис. 1, 3)*. Серед них *ацетилхолін, γ-аміномасляна кислота, гліцин, глутамат*.

Ліганд-контрольовані іонні канали — найважливіша мета для дії лікарських засобів, особливо психотропних. Різні іонні канали подібні за структурою, вони складаються з кількох субодиниць, що формують іонний мембранний канал. Кожна субодиниця каналу — поліпептид, що містить 4 домени, які перекривають мембрану. У той же час для них характерні специфічність зв'язування нейромедіаторів і селективність транспорту іонів *(табл. 5)*.

У даному класі найкраще охарактеризовано Н-ацетилхоліновий рецептор. Цей іонний канал *(рис. 1, 3), складається з 5 субодиниць (2α, δ, β та γ)*, які спільно формують пору, що проходить крізь плазматичну мембрану. Закри-

Таблиця 5. Ліганд-активовані іонні канали

Нейромедіатор	Канал (рецептор)	Іонна селективність	Ефект
Ацетилхолін	Нікотиновий	Катіони, переважно Na^+	Збуджуючий
Серотонін	$5HT_3$		
Глутамат	NMDA*, non-NMDA		
Гліцин	$ГАМК_A$	Аніони, переважно Cl^-	Інгібуючий
	Gly		

Примітка: NMDA* — N-метил-D-аспартат; цей рецепторний канал має важливу Ca^{2+}-селективність.

та позиція двох α-субодиниць усередині мембрани формує "ворота", що перешкоджають проходженню іонів через канал. Ацетилхолін, приєднуючись до екстрацелюлярних ділянок двох α-субодиниць, спричиняє в них конформаційні зміни, що ведуть до відкриття каналу для іонів, особливо для Na^+, які йдуть всередину клітини відповідно до хімічного градієнта.

Внутрішньоклітинні рецептори. Достатньо жиророзчинні ліганди, здатні проникати крізь плазматичну мембрану, спричиняють свою дію, зв'язуючись з групою внутрішньоклітинних білків, що називається *суперсімейством стероїдних рецепторів (рис. 1, 4)*. Воно включає рецептори глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, статевих стероїдних гормонів, вітаміну D, тиреоїдного гормону та ретиноєвої кислоти. Активація усіх цих рецепторів призводить до збільшення транскрипції у певних генах клітин-мішеней, тому вони називаються *лігандзалежними факторами транскрипції*.

Загальна структура рецептора цього класу являє собою одиничний поліпептид, який ділиться на 3 функціональні домени. N-кінцева ділянка рецептора має модуляторну функцію і у відсутність свого ліганду зв'язується з білком, відомим як **hsp 90** *(90 kDa heat-shock protein)*.

Домен рецептора, що зв'язується з ДНК, розташований всередині білка і містить структурний мотив, відомий як "*zinc finger*", який є спільним для білків, що зв'язуються з ДНК. Домен, що приєднує ліганд, знаходиться на С-кінцевій ділянці рецептора. В результаті зв'язування з лігандом *hsp 90* білок вивільняється, відкриваючи домен рецептора, що зв'язується з ДНК і активує транскрипцію. Оскільки дія лігандів цього класу вимагає збільшення транскрипції, трансляції та подальшого синтезу білків, відповідь формується повільно, часто кілька годин. Аналогічно повільний оборот більшості білків, що регулюються цими лігандами, дає тривалий ефект, що триває і після видалення ліганду.

Відповідно, не можна вивести прості залежності між вмістом у плазмі гормонів або ліків, що діють на відповідні рецептори, та їх ефектом.

Білки як рецепторонесучі молекули

Хоча зміна первинної структури білків і може бути спричинена хімічними речовинами, які викликають розрив пептидних зв'язків або замінюють одну амінокислоту на іншу, малоймовірним є пояснення оборотності дії фармакологічних препаратів.

Відомо досить багато прикладів того, що взаємодія лікарських речовин з амінокислотними залишками в молекулі білка призводить до зсувів вторинної та третинної структур, але не первинної.

Амінокислотні залишки в білковій молекулі-рецепторі, як відомо, містять полярні та неполярні угруповання, які детермінують утворення полярних і неполярних зв'язків між ними та фармакологічними препаратами.

Полярні групи *(–OH, –SH, COO^-, $–NH_3$, =O)* забезпечують утворення головним чином іонних та водневих зв'язків.

Аполярні групи *(водень, металеві, циклічні радикали тощо)* утворюють гідрофобні зв'язки з низькомолекулярними фармакологічними агентами.

Конформації макромолекул часто стабілізуються і дисульфідними зв'язками, які також можуть бути місцем "атаки" фармакологічних препаратів з утворенням комплексів. Оскільки конформаційні переходи білків мають важливе значення у взаємодії з лікарськими препаратами, доцільно обговорити роль дисульфідного зв'язку у цьому процесі.

Позаяк дисульфідний зв'язок стабілізує білкову структуру і, у зв'язку з цим, відповідальний за фізичні та біологічні властивості протеїнів, вплив на нього деяких фармакологічних препаратів може чинити численні зміни як у структурі, так і у функції білків-рецепторів. У біохімії вже давно відомі різні реагенти на сульфгідрильні групи, які з успіхом застосовують для дослідження особливостей їхньої локалізації та будови білків. До них відносять р-хлормеркурійбензоат, монойодацетат, меркаптоетанол, дитіотриетол тощо. Крім того, у фармакології використовують препарати, що впливають на сульфгідрильні групи і зв'язки, які мають найрізноманітніший спектр біологічної дії. Найсуттєвішими з них є ртуть-і миш'яковмісні агенти.

Дисульфідні зв'язки можуть розташовуватися як інтермолекулярно, так і з'єднувати поперечними зв'язками різні молекули, утворюючи міжмолекулярні зшивки *(рис. 3)*, які визначають конформаційні особливості молекул білків.

Детальніша інформація про локалізацію дисульфідного зв'язку, конформацію молекул та її вплив на третинну структуру була отримана з рентгено-

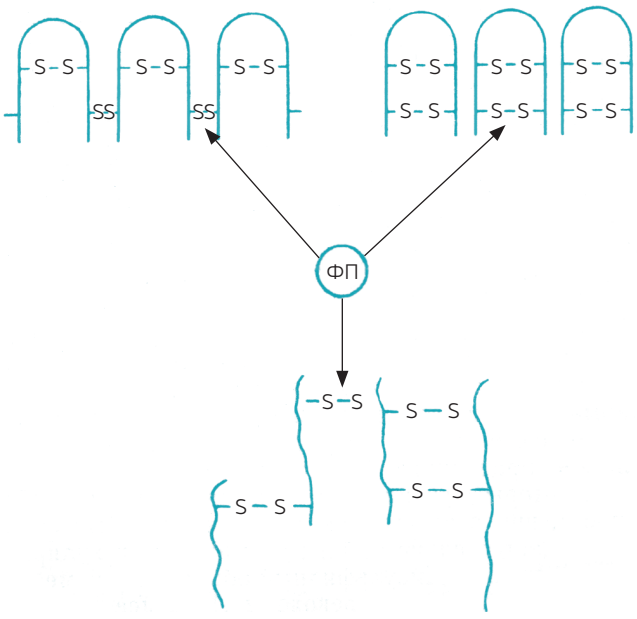


Рис. 3. Місця "атаки" фармакологічним препатратом дисульфідного зв'язку

дифракційного аналізу. Цей метод був застосований для аналізу деяких кристалічних білків, що містять дисульфідні зв'язки, таких як лізоцим, α-хімотрипсин і рибонуклеаза. Дисульфідний зв'язок легко визначається в рентгенодифракційних картинах білків через його міцність та комплексоутворення з іонами важких металів.

Дисульфідний зв'язок, як стало відомо останніми роками, міститься в Н-холінорецепторах на певній відстані від аніонного пункту і відсутній у М-холінорецепторах. Після відновлення дисульфідний зв'язок реагує з реагентами на сульфгідрильні групи, які мають певну спорідненість з холінорецептором завдяки наявності триметиламонієвої групи. Ці реагенти, мічені тритієм, типу H_3–4-(N-малеімідо)-α-бензилтриметиламонію, можуть специфічно зв'язуватися з SH-групами відновлених рецепторів, у той час як неспецифічне зв'язування зумовлене надлишком сульфгідрильних груп біологічних мембран.

Виділення рецепторного білка після інгібіції неспецифічних SH-груп та електрофорезу в поліакриламідному гелі дозволило виявити зону з високою радіоактивністю, молекулярна вага якої відповідала 42 000.

Вивчення холінорецепторів методом хімічної модифікації дозволило зробити висновок, що аніонний пункт як М-, так і Н-холінорецепторів представлений карбоксильною або фосфатною групою, тоді як дисульфідний зв'язок Н-холінорецептора розташований на відстані 12 А від аніонного пункту.

Дуже цікавим з точки зору аналізу рецепторів для фармакологічних препаратів є те, що дисульфідний зв'язок може обмінюватися і переміщатися у різних напрямах. Це відбувається в найпростішому випадку при деяких фізичних та хімічних впливах. Зокрема, при агрегації овальбуміну або бичачого альбуміну спостерігається зсув від інтра- до інтермолекулярних дисульфідних зв'язків. Дисульфідний обмін має місце і при змішуванні розчинів та переведенні їх до менш споріднених систем. На цей процес впливають певним чином окиснювальні та відновлювальні агенти.

Сульфгідрильні групи і дисульфідні зв'язки беруть участь у транспорті гідридного іона Н- від відновленого агента, що містить SH-групу, до окисного, що має S-S-групу. І. Клотц ще 1958 року висловив припущення, що молекули води утворюють хіба що місток між –SH і S–S-групами. Якщо гідридний іон переходить від сульфгідрильної групи до молекули води, то вона зможе утворювати дисульфідний зв'язок, позаяк у сірки, що залишилася, бракуватиме 2 електронів. Таким чином, гідридний іон може мігрувати по ланцюгу, що складається з молекул води, на значні відстані між молекулами окиснювально-відновних реакцій.

Встановлено, що іони водню значно швидше просуваються у структурованій воді, ніж у рідині. Ця рухливість зумовлена перенесенням водню від однієї молекули води до іншої. Отже, швидкість повного перенесення залежить як від протяжності системи водневих зв'язків, так і від переходу іона водню від одного атома кисню до іншого.

Дисульфідний зв'язок може мати значення при різних фізико-хімічних взаємодіях, що слід враховувати при оцінці впливу фармакологічних препаратів на цю реакційну групу.

Розрізняють кілька варіантів рецепторних утворень для фармакологічно активних речовин в організмі, які класифікують у такий спосіб:

1. Рецепторна ділянка сформована стереоспецифічним розташуванням амінокислотних залишків однієї молекули. Ці мономолекулярні рецептори є стаціонарними й перебувають у формі, готовій до поєднання з молекулою фармакологічного препарату.
2. Рецепторна ділянка може відповідати кільком молекулам.
3. Рецепторна ділянка може бути сформована бічними групами амінокислот сусідніх один одному протеїнів. Тоді вона позначається як міжмолекулярний рецептор. Фармакологічний препарат з комплементарною структурою рецепторного поля міг би порушити міжмолекулярні взаємини або роз'єднати функціональні ланцюги *(наприклад, меркурійсульфонат може бути між двома молекулами міоглобіну у сферичній позиції)*.

Як було сказано раніше, оптимальні взаємини фармакологічного препарату та рецептора припускають структурну комплементарність між ними. При першому наближенні до розгляду стану рецептора ми можемо прийняти конформаційну сталість макромолекули. Однак вже накопичилося достатньо даних, які дозволяють зробити висновок, що екзогенні та ендогенні біологічні речовини можуть змінювати конформацію макромолекул *(у найпростішому випадку зміна конформації макромолекул може відбуватися при зміні pH, температури та інших параметрів)*.

Встановлено, що початковим етапом адренергічних реакцій є конформаційні зміни адренорецепторів.

Зміни конформації макромолекули рецептора та пов'язані з ними зміни рецепторного поля *(або рецепторної ділянки)* позначають як алостеричний ефект. Цей ефект, зрештою, може бути причиною або активації, або інгібіції ферментативної активності. Тому фармакологічні препарати, що взаємодіють з рецепторними молекулами, які змінюють конформацію ферменту і впливають на його біологічну активність, називають **алостеричними активаторами** або **алостеричними інгібіторами**.

Якщо рецепторне поле розташоване на відстані від активного центру ферменту, воно позначається як рецептор 2-го порядку.

На відміну від рецепторів другого порядку, активні центри ферментів, так звані субстратні рецептори, прийнято називати рецепторами першого порядку.

Одним з перспективних напрямів у вивченні активних центрів ферментів та рецепторів є приєднання спін-міток у різних ділянках молекули з подальшою реєстрацією спектрів ЕПР *(електронного парамагнітного резонансу)*. Досить корисна інформація може бути отримана при "посадці" двох або більше міток до двох амінокислотних залишків, розташованих відносно близько

в одній і тій самій молекулі. Це дозволяє спостерігати диполь-дипольну та обмінну взаємодію між двома неспареними електронами цих спін-міток і, отже, судити про відстань між цими амінокислотами та їх взаємну орієнтацію. Останнє дозволить судити про конформацію молекули та активного центру.

Певний інтерес представляє "посадка" на білок "ковалентних" і "гідрофобних" міток, за допомогою яких можна судити не тільки про конформацію макромолекули, але й про характер зв'язків фармакологічного препарату з білковою матрицею. Конкуренція стероїду з гідрофобною міткою за місце посадки дозволила зробити висновок про гідрофобний характер взаємодії гормону з білком.

Виділення білкового рецептора в чистому вигляді, дослідження його молекулярних характеристик методами гельфільтрації та седиментаційного аналізу, визначення конформації методами ЕПР *(електронного парамагнітного резонансу), ЯМР (ядерного магнітного резонансу)*, рентгеноструктурного аналізу тощо є насущним завданням молекулярної фармакології.

Окремим напрямом у молекулярній фармакології рецепції є побудова молекулярних моделей рецептора та з'ясування можливостей взаємодії препаратів з ним *(наприклад, характеристики холінорецепторів, α- та β-адренорецепторів, серотонінових рецепторів тощо)*.

Однак при дослідженнях на молекулярному рівні та інтерпретації отриманих даних необхідно враховувати, що рецептор знаходиться насамперед у певному оточенні, яке може надавати свою модифікуючу дію на його структуру прямо чи опосередковано. Однією з таких чинників є вода.

Фізико-хімічні аспекти рецепції

Зв'язки, що беруть участь в утворенні комплексу "фармакологічний препарат – рецептор", утворюють велике силове поле на поверхні рецептора, яке притягує молекулу препарату, що дифундує в організмі. Цей ефект може бути кооперативним та розраховується за *рівнянням Фіка*. Існує кілька видів зв'язків, які відіграють роль в асоціації "фармакологічний препарат – рецептор":

1. Ковалентний зв'язок виникає між двома атомами, якщо вони узагальнюють 2 електрони з антипаралельними спінами. Енергію зв'язку відносять до резонансу електронів між атомами. Цей зв'язок здійснюється на малому відстані 1–2 А, а її енергія становить 10–150 ккал/моль. Такі зв'язки утворюють препарати ртуті та миш'яку з ферментами, що мають сульфгідрильні групи; алкілфосфати з холінестеразою, дибенамін з α-рецепторами адренергічних систем, а також алкілуючі цитостатики.
2. Іонні зв'язки досить стабільні. Енергія зв'язку становить 5 ккал/моль. Вони мають певне значення для асоціації фармакологічних препаратів із рецепторами.
3. Іон-дипольні зв'язки, що мають енергію 2–5 ккал/моль, суттєві для орієнтації фармакологічного препарату відносно молекули рецептора.

4. Водневі зв'язки мають енергію 1–7 ккал/моль та беруть участь в асоціації фармакологічного препарату в рецепторному полі.
5. Диполь-дипольні зв'язки беруть участь у фіксуванні фармакологічного препарату в рецепторному полі з енергією 1–3 ккал/моль.
6. Аполярні зв'язки Ван-дер-Ваальса стабілізують комплекс фармакологічного препарату з рецептором. Їхня енергія зв'язку становить 0,2–1 ккал/моль.
7. Гідрофобні зв'язки утворюються при взаємодії неполярних лікарських засобів у водному середовищі.

Орієнтація фармакологічного препарату в рецепторному полі відбувається за оптимальної комплементарності партнерів. Це досягається, коли енергія зв'язку понад 10 ккал/моль.

Взаємодія фармакологічного агента з рецептором перебігає у три етапи: притягання, орієнтації та фіксації. Чим ближче фармакологічний препарат знаходиться відносно рецептора та його рецепторного поля, тим більше зв'язків беруть участь, зокрема і зв'язки Ван-дер-Ваальса.

Якщо фармакологічний агент діє завдяки індукції змін конфігурації рецептора, слід розрізняти частину молекули, яка відповідальна за зв'язок з рецептором, тобто за "*властивість*", і ту частину молекули, яка чинить конформаційні зміни, тобто "*дієвість*". Це дозволяє класифікувати лікарські препарати за принципом взаємодії із рецептором.

1. *Агоністи* — це лікарські речовини, які, завдяки прикріпленню до рецептора, індукують ефективну конфігураційну зміну.
2. *Антагоністи* — це лікарські речовини, які, завдяки прикріпленню до рецептора, не індукують ефективні конфігураційні зміни.
3. *Неповні (часткові) агоністи* — це лікарські речовини, які за допомогою фіксації з рецептором можуть індукувати ефективні конфігураційні зміни, але менші порівняно з тими, що індукуються агоністом.

Це визначення припускає, що рецептор знаходиться не тільки у 2-х конформаціях, "у *спокої*" і "*складеної*", але й існує ряд проміжних форм "*частково складених" конформацій*". Останні слід розглядати як рецепторні ділянки для тих молекул, які мають подібний фармакологічний ефект.

Концепція про ізорецептори пояснює, чому існує така різновидність клітинної та органної специфічності у здатності фармакологічних препаратів діяти на основні шляхи метаболізму у тваринному світі.

Оскільки при взаємодії фармакологічного препарату з рецептором структурна комплементарність забезпечується і фізико-хімічними властивостями самих лікарських засобів, найважливішими з них, які мають пряме відношення до проблеми рецепції, можна виділити величину молекули, від якої залежить кінетика проникнення крізь інтракорпоральні бар'єри. Зі збільшенням молекули підвищується можливість зміни геометрії та можли-

вість утворення ван-дер-ваальсових зв'язків з макромолекулярним партнером.

Геометрія молекул фармакологічно активних препаратів має важливе значення для взаємодії їх з рецепторами. Молекули існують у різних формах **ізомерної конформації:** *оптичних, геометричних* та *конформаційних ізомерів*. У молекулярній фармакології встановлено такі закономірності:

1. У низькомолекулярних речовин *(1,2-дихлоретилен)* стеричні відмінності молекулярної будови слабко відбиваються на особливостях фармакологічної дії препаратів.
2. Структурно-специфічний ефект розвивається при застосуванні фармакологічних агентів з більшою молекулярною масою, наприклад, медіатори нервової системи *(160–190)*. Серед них *адреналін* та *ацетилхолін* містять по 26 атомів, *серотонін* — 25 атомів, а *норадреналін* — 23 атоми.

   Встановлено, що, чим жорсткіша конформація молекули рецептора, тим сильніша відмінність у дії стереоізомерів, тобто відмінність у дії стереоізомерів залежить від того, якою мірою рецептор є ригідною сполукою.
3. Першорядне значення для резорбції фармакологічних препаратів має їхня розчинність у воді. Крім того, розчинність у воді свідчить не лише про вид, але й про кількість полярних угруповань у їхніх молекулах.
4. У протилежність цьому, розчинність фармакологічних препаратів у ліпідах свідчить про меншу полярність сполук. Між розчинністю у воді та ліпідах існує *обернено пропорційна залежність*. Зокрема, чим вищий коефіцієнт "ліпід – вода", тим легше фармакологічний препарат проникає крізь біологічні мембрани, а саме – крізь їх ліпідний шар.

Вивчення коефіцієнтів розподілу, а також фізико-хімічних аспектів взаємодії стероїдів з біологічними мембранами дозволяє зробити висновок про гідрофобний характер впливу стероїдів та кураreподібних засобів.

Була спроба створення моделі взаємодії *ацетилхоліну* та його аналогів з рецепторами, вивчено взаємодію органічних іонів четвертинних амонійних основ із сітчастими структурами поліелектролітів і дійшли висновку, що причиною високої специфічності може стати велика енергія взаємодії або гідрофобний ефект. Подальше уточнення чинників, що впливають на взаємодію холінорецепторів з ацетилхоліном або четвертинними амонійними основами в умовах створення експериментальних моделей, можливе за допомогою термодинамічного аналізу.

В останні роки дуже популярним для оцінки комплексоутворення між фармакологічними препаратами та рецепторами стало дослідження електронної структури фармакологічних препаратів. Так, вивчено деякі антибіотики, стероїди, сульфаніламідні препарати тощо.

Таким чином, дослідження фізико-хімічних властивостей молекул фармакологічних препаратів є необхідним етапом в оцінюванні їх комплексоутворення з рецепторами.

Комплексоутворення лікарських речовин з рецепторами

Відомо, що вторинна фармакологічна реакція розвивається через взаємодію лікарської речовини з рецептором. Оскільки рецептор є певною молекулярною структурою, взаємодія з ним має визначатися молекулярною сутністю лікарської речовини та рецептора. Якщо фізико-хімічні властивості лікарських речовин у більшості випадків вивчені досить добре, то цього ще не можна сказати про рецептори.

У роботах П. Ерліха, Клода Бернара, Н. П. Кравкова та інших авторів уперше сформульовано оригінальні гіпотези про фармакологічну рецепцію. Зокрема, П. Ерліх вказував на певні групи макромолекул, з якими можуть взаємодіяти хімічні речовини. Надалі інші вчені вивчали механізм дії *ацетилхоліну, адреналіну, норадреналіну, гістаміну*, М- та Н-холіноміметиків, М- та Н-холінолітиків, інших медіаторів на ізольованих органах, м'язових тканинах, синаптичних пластинках та інших об'єктах *(Кларк, Арієнс, Стефенсон, Інг, Мак-Кей та інші)*.

Спільність цих теорій полягає в тому, що було зроблено спробу проаналізувати механізм дії фармакологічних препаратів згідно з концепцією розвитку фармакологічного ефекту вслід за його адсорбцією на рецепторі. Вважають, що в основі дії фармакологічно активних речовин лежить фізичний процес адсорбції з усіма наслідками, що звідси випливають. Аналіз ізотерм адсорбції Ленгмюра та застосування основних рівнянь, за допомогою яких описується ізотерма, дозволили отримати кількісні характеристики адсорбції.

Додаток закону діючих мас до складної рівноважної системи може бути представлений таким чином:

$$PA_{i-1} + A = PA_i$$

$$K = \frac{[PA_i]}{[PA_i - 1]\,[A]}, \quad (i = 1, 2, 3, \ldots n)$$

де P — білок; A — ліганд.

Слід зазначити, що названі закономірності певною мірою ускладнюються через метаболізм лікарських речовин, додатковий перерозподіл та інші причини. Спробуємо коротко розглянути основні гіпотези про механізм дії лікарських речовин.

1. Проста окупаційна теорія була запропонована А. Кларком. Відповідно до окупаційної теорії, ефект, викликаний будь-якою лікарською речовиною, пропорційний величині поверхні рецепторів, зайнятих цією

сполукою. Максимальний ефект досягається тоді, коли всі рецептори зайняті лікарською речовиною.

2. *Складна окупаційна теорія* розроблена *Е. Арієнсом*. Намагаючись заповнити неточності теорії Кларка, Арієнс висунув положення про те, що лікарська речовина повинна мати дві незалежні характеристики, зокрема, ***спорідненість до рецептора*** і ***внутрішню***, або ***власну активність***. Для деяких фармакологічних препаратів достатньо тільки спорідненості до рецептора, тоді як для інших необхідно, щоб вони мали внутрішню активність. Внутрішня активність, за термінологією Арієнса, є мірою можливості такого комплексу викликати позитивну біологічну реакцію.
3. Подальшу розробку названих положень проводив Р. Стефансон. Він доводив, що у ряді випадків активність фармакологічних препаратів не пропорційна числу зайнятих рецепторів. Лікарські речовини, які викликають максимальну для даного органа біологічну реакцію за дуже малої кількості рецепторів, розглядаються як високоефективні.
4. Оригінальна концепція *В. Пейтона* відрізняється від усіх попередніх. Основною тезою Пейтона є швидкість утворення комплексу "*лікарська речовина — рецептор*". Інтенсивність реакції, викликаної агоністом, пропорційна швидкості його взаємодії з рецептором і не залежить від ступеня насичення ним рецептора. Ступінь насичення рецептора лікарськими речовинами не має істотного значення. На підставі своїх досліджень Пейтон вважає, що якщо лікарська сполука довго не затримується на рецепторі, вона є *стимулятором (агоністом)* функцій, а якщо повільно дисоціює з комплексу з рецептором, то вона є *антагоністом*.
5. У подальших роботах Інг висловив припущення, що комплекс "лікарська речовина — рецептор" може перебувати в активованому перехідному стані, який і визначає фармакологічну дію. Такі активовані комплекси, що утворюються у різних реакціях, характеризуються високим рівнем енергії і, отже, недовговічні. Вони або швидко дисоціюють, або перетворюються на комплекси *(стійкі)* з невеликим запасом енергії, які пригнічують рецептори.
6. Цікавим є спостереження *Hurwitz et al. (1972)* про активацію транспорту Ca^{2+} при взаємодії агоністів з рецепторами. Автори вважають, що однією з реакцій при взаємодії агоністів з рецепторами є активація транспортної системи кальцію залежно від кількості зайнятих рецепторів.

Аналіз результатів експериментів дозволив зробити висновок, що взаємодія ацетилхоліну або норадреналіну з адрено- або холінорецепторами призводить до активації транспорту Ca^{2+} відповідно до числа зайнятих рецеп-

торів. Вважають, що комплекс "*рецептор – медіатор*" або формує пори Ca^{2+}, або є переносником Ca^{2+} крізь біологічну мембрану.

Оскільки Ca^{2+} бере участь у м'язовому скороченні, а також відповідає за структурну цілісність біологічних мембран, ці дані дуже важливі для аналізу функції холіно- й адренорецепторів.

Ці концепції, безумовно, у певний період розвитку фармакологічної науки були корисні і дали багато цінної інформації щодо органних взаємин при взаємодії з лікарськими сполуками. Було виявлено закономірності зв'язку хімічної структури з біологічною дією серед холіноміметиків, холінолітиків та інших препаратів.

Виділення рецептора у чистому вигляді, визначення його хімічної структури та функціональних груп є найпершим завданням у дослідженні комплементарних взаємозв'язків із фармакологічними препаратами. "*Розбірка*" та подальше "*складання*" рецептора з відновленням його функцій є одним із важливих моментів у ланцюзі доказів фармакологічної рецепції. У цих умовах вдається з'ясувати роль того чи іншого компонента *(якщо рецептор не мономолекулярний)* у взаємодії з фармакологічним партнером, і створити модель первинної фармакологічної реакції, яка може бути піддана суворому кількісному контролю із залученням математичного апарату.

Однією з необхідних умов взаємодії лікарської речовини з рецептором є оптимальна відстань між молекулами, коли можуть діяти міжмолекулярні сили. Ці сили діють на відносно короткій відстані, і їхня дія зникає при перевищенні відстані 12А. Тобто можна вважати, що міжмолекулярні сили діють на відстані, що дорівнює діаметру 1–2 молекул. Для дослідження транспорту сполук у радіусі зіткнення визначають швидкість лімітованих реакцій. Зменшення цієї величини вказує на стеричні та енергетичні утруднення у комплексоутворенні. Математична теорія дифузійно-лімітованих реакцій була розроблена *Смолуховським*, який вивчав кінетику коагуляції колоїдів електролітами. Автор обчислював швидкість дифузії молекул у порожнині сфери за допомогою наступної формули:

$$n = \frac{4\pi r_0 D_K NC}{1{,}000}.$$

де r_0 — радіус молекули мішені; D_{1K} — відносна константа дифузії реагуючих речовин; N — число Авогадро 6,02 × 10^{23} молекул/моль.

У випадку, якщо реакція йде між рухомою лікарською сполукою та структурно-фіксованим рецептором, то можна прийняти D_{12} за константу вільної дифузії препарату. Цю константу зручно визначати з рівняння Стокса – Ейнштейна:

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta \times r_D}$$

де k — константа Больцмана; T — абсолютна температура; η — в'язкість середовища; r_D — радіус дифузної молекули. Якщо підставимо третє рівняння до другого, то отримаємо:

$$k_1 = \frac{2RT}{3{,}000\eta} \times \frac{r_o}{r_D}$$

де R — універсальна газова стала.

У випадку, якщо комплекс "*лікарська сполука – рецептор*" займає великий об'єм, то можна вважати, що $r_o = R_D$, оскільки має місце просторова відповідність фармакологічного препарату комплементарній ділянці на молекулі рецептора. Для відносно великих молекул, як, наприклад, поліпептидів, це завжди так, оскільки лише частина молекули бере участь у комплексоутворенні. Для цього випадку k_1 = 2,5–10^9 л/моль·сек при при температурі 37 °С.

Універсальна залежність константи швидкості реакції від в'язкості становить певний інтерес. Цю залежність необхідно враховувати при аналізі температурнозалежних реакцій асоціації. Оскільки в'язкість розведених розчинів знижується на 20 % при зниженні температури на кожні 10 °С, величина константи швидкості відповідно буде збільшуватися на 25–30 % при адекватному підйомі температури. У хімічній кінетиці зміну швидкості реакції від температури зазвичай виражають рівнянням Арреніуса:

$$k_1 = Ae^{-E_0/RT}$$

де E^a — енергія активації; активаційна енергія в'язкості дорівнює 3–4 ккал/моль.

Ця енергія відбиває ефект замкнутого простору, оскільки кожна молекула розчиненої речовини щільно оточена молекулами розчинника. Для вивільнення молекули розчиненої речовини необхідна кінетична енергія, яка і є тим мінімумом енергії активації, що необхідний для звільнення і комплексоутворення.

Розрахунок енергії активації та залежності її від в'язкості є важливим та необхідним елементом оцінки дифузійно-лімітованих реакцій.

В'язкість розчинів, як відомо, значно збільшується при введенні високополімерних сполук, таких як *білки, нуклеїнові кислоти, декстран, полівінілпіролідон*. Проте вважається малоймовірним, щоб вони впливали на швидкість дифузійнолімітованих реакцій.

Утворення комплексу фармакологічної сполуки з рецептором залежить від комплементарності обох партнерів, зумовленої міжмолекулярними силами. Усі разом вони створюють велике силове поле на поверхні рецепторів, яке притягує дифундуючу молекулу лікарської сполуки. Сила рецепторного поля обумовлює різну швидкість "бомбардування" рецептора фармакологічною сполукою, і в тому випадку, коли рецептор має спорідненість до лікарського препарату, швидкість взаємодії рецептора з препаратом зростатиме. За наявності сил відштовхування швидкість утворення комплексу знижується. Цей ефект може бути кооперативним та розраховується за рівнянням Фіка:

$$\frac{dn}{dt} = DA\left[\frac{dc}{dz} + \frac{C}{kT}\frac{du}{dz}\right]$$

де U — вільна енергія лікувального препарату;
r — відстань від рецептора.

Розв'язання цього рівняння дозволяє пов'язати константу швидкості k_1, виведену з рівняння Смолуховського, з фактором f, який обчислюється за наступним рівнянням:

$$f = -\frac{1}{r\int_{d_o}^{\infty}\frac{C^u/RT}{r^2}\times dr},$$

де d_o — відстань між центрами лікарської речовини та рецептора в їхньому комплексі в стані рівноваги.

Числове значення f залежить від двох факторів: від величини U, що вимірюється при різних відстанях молекул препарату від молекул рецептора, і абсолютного значення U, виміряного за рівної відстані всіх молекул лікарської сполуки від рецепторної поверхні. При цьому залежність міжмолекулярних сил від відстані між молекулами може бути виражена рівнянням:

$$u = ar - p$$

Іонні сили мають p = 3 та формують процес діелектричної поляризації, утворюючи іонну оболонку. Для дипольних сил ***p = 3–6***, а дисперсійних взаємодій ***p = 6*** *(точніше, від 4 до 8)*. Для ван-дер-ваальсових сил ***p = 9–12***, а гідрофобних взаємодій ***p = 2–4***.

Сили тяжіння поля роблять невеликий внесок у швидкість зіткнення партнерів. З іншого боку, сили відштовхування можуть мати значно більший ефект для гальмування взаємодії рецептора з фармакологічним препаратом.

Зокрема, іонні сили відштовхування між відповідними групами в молекулах лікарської речовини та рецептора, величина яких при рівноважному

стані дорівнює 5 ккал/моль, знижуватимуть швидкість зіткнення у 100 разів. Оскільки взаємодія фармакологічного препарату з рецептором включає велику кількість зв'язків і комплементарних ділянок, можна вважати, що для повної реалізації процесу необхідно, щоб препарат повністю розташовувався вздовж силового поля рецептора.

Оптимальні умови повної взаємодії можна досліджувати наступним чином. Ейнштейн, аналізуючи броунівський рух частинок, показав, що обертання сферичних молекул у розчині може бути виражене рівнянням:

$$\Theta^2 = \frac{\kappa T t}{4\pi\eta \times r^3}$$

Це рівняння обертальної дифузії можна порівняти з рівнянням дифузії переміщення:

$$\bar{X}^2 = \frac{\kappa T t}{3\pi\eta \times r}$$

При поєднанні обох рівнянь отримуємо:

$$\Theta = \sqrt{\frac{3}{4}} \times \frac{x}{r}$$

де Θ — обертання в радіальному напрямку; $\frac{x}{r}$ — відповідна константа, виміряна в Å. Якщо в молекулі відомі всі параметри, то

$$P = 0{,}86\,\frac{x}{2\pi r}$$

Для багатьох лікарських препаратів P змінюватиметься, оскільки молекули, завдяки обертанню замісників навколо валентних зв'язків, можуть мати різні конформації. Із цих конформацій лише одна може мати максимальну кількість зв'язків із рецепторною поверхнею. Тому для оцінки комплексоутворення фармакологічного препарату з рецептором дуже важливо знати конформаційні ефекти молекул ліків.

Відповідно до теорії антагонізму лікарських препаратів, якщо рецептор зайнятий, він не може приєднати молекулу іншої речовини. Це правило не без винятку. Однак, якщо окремі ділянки в молекулі лікарської речовини або рецептора мають спорідненість з поширеними низькомолекулярними компонентами біологічного розчину *(з неорганічними іонами або молекулами води)*, то молекули фармакологічного препарату та рецептора не зможуть взаємодіяти на цих зайнятих ділянках.

Якщо лікарський препарат є катіоном, а аніонна ділянка представлена на рецепторі, то в разі окупації аніонної ділянки іонами лужного металу, напри-

клад, Na^+, доступ до рецептора буде стерично утруднений, оскільки присутність іонів Na^+ спричинить електростатичне відштовхування лікарського препарату — катіона. Це класичне положення теорії елекролітів, а саме – теорії формування іонних пар.

Невеликі одновалентні іони радіусом приблизно 2 А при концентрації 0,15 М мають ступінь асоціації, що дорівнює 10 %. Ймовірно, це положення може бути поширене й на молекули ліків із застереженням, що відносно великі молекули останніх знизять ступінь асоціації в іонні пари. Неможливо, однак, інтерпретувати це правило на рецептор.

Імовірність знаходження фармакологічного препарату у межах силового поля рецептора може бути розрахована згідно із законом Больцмана. Якщо припустити, що молекула препарату рухається однозначно або до рецептора, або від нього, вона буде пересуватися доти, поки її власна кінетична енергія буде збалансована з потенційною енергією нової локалізації. Фармакологічний препарат матиме можливість вийти за межі силового поля рецептора лише в тому випадку, якщо його кінетична енергія буде більшою за потенційну енергію поля. Частоту руху молекул можна розрахувати за кінетичною енергією з рівняння Больцмана:

$$f = e^{u/RT}$$

Представивши значення U = –10 ккал/моль, отримуємо можливість виходу молекули з силового поля, що дорівнює 10^{-7} по відношенню до ймовірності повернення в силове поле. Ці взаємини визначають енергетику комплексу "*лікарська сполука — рецептор*" та швидкість його дисоціації. Абсолютна швидкість дисоціації дорівнює швидкості вільної дифузії, помноженої на коефіцієнт ймовірності. Відносна тривалість існування молекул ліків у силовому полі рецептора свідчить про утворення ефективних комплексів. Розрахунок часу реалізації всіх конформаційних перебудов у комплексі "*лікарська сполука — рецептор*" дає результат $4–10^{-9}$ с. Час створення додаткових зв'язків становить $10^{-9}–10^{-11}$ с. Якщо вільну енергію при рівноважному стані комплексу та правильної конформації приймемо за —10 ккал/моль, а зниження її при спотворенні конформації — за–2 ккал/моль, тоді тривалість життя комплексу становитиме 10^{-8} с *(за умови, що швидкість асоціації визначатиме можливість максимальної дифузії)*.

Насправді швидкість асоціації менша, а тривалість життя комплексу довша. Виняток становлять ті випадки, коли рецептор глибоко замаскований в ущелинах рецепторної поверхні, або коли фармакологічний препарат є сильно асиметричною молекулою. В цьому випадку спорідненість між партнерами реакції порушується.

Burgen *(1966)* спробував зіставити результати теоретичних розрахунків із експериментальними даними. Вдалося обчислити, що половина часу дифузії *атропіну* від рецептора, що дорівнює розмірам радіуса однієї молекули, становить 3×10^{-10} с. При цьому константа швидкості дисоціації дорівнює $2,3–10^{9}$ $с^{-1}$.

Реальна константа може бути отримана шляхом множення цієї величини на константу ймовірності Больцмана, тобто дорівнюватиме $1{,}02 \times 10^{-9}$. Значення k_2 дорівнюватиме 2,3 $с^{-1}$. Це значення набагато перевищує експериментальний результат. Причиною такої невідповідності може бути низька швидкість асоціації сполук у комплексі або вона обумовлена зниженням ефективності зіткнення через гідратацію та іонну окупацію рецепторних ділянок, а також і геометричні особливості молекули, що обмежують дифузію.

У першому випадку вільна енергія комплексоутворення збільшується, тому що вона співвідноситиметься до ефективної концентрації речовини в розведеному розчині, а не до фактичної концентрації. Енергія активації при цьому буде еквівалентна збільшенню вільної енергії активації –4,5 ккал/моль. Фактор Больцмана дорівнюватиме $7{,}2 \times 10^{-3}$, величина $k_2 = 1{,}65 \times 10^{-3}$ с, що дуже близько до експериментальних значень. Зіставлення результатів спостережень призводить до висновку, що дифузія лімітує як асоціацію, і дисоціацію комплексів.

Геометричні утруднення *(перешкоди)*, судячи з результатів експериментів, виражені слабо. Безумовно, стеричні утруднення перешкоджають дифузії ліків до рецептора і від рецептора. Коефіцієнт утрудненості розраховується так:

$$\frac{k_1}{2{,}5 \times 10^9}$$

Перемноживши отримані результати на величину k_2, отримаємо справжні значення k_2 для даного комплексу.

Таким чином, швидкість асоціації фармакологічних препаратів із рецепторами дорівнює $2{,}5 \times 10^9$ л/моль·с. При цьому загальна енергія активації становить 3–4 ккал/моль. Швидкість асоціації істотно не змінюється зі збільшенням тяжіння між молекулами фармакологічних препаратів і рецепторів та знижується за наявності сил відштовхування між ними.

Швидкість має тенденцію до зниження за наявності пов'язаної з рецептором води або іонів за рахунок зростання енергії активації, необхідних для комбінаційних перебудов та утруднення доступу препарату до рецептора. Визволення препаратів з комплексу відбувається при придбанні ними кінетичної енергії, що перевершує за величиною потенційну енергію силового поля. Швидкість дисоціації комплексу дорівнює за величиною швидкості згасання вільної дифузії, помноженій на фактор Больцмана.

Тривалість життя комплексу "фармакологічний препарат – рецептор" достатня для різноманітних несприятливих зіткнень комплексу з іншими сполуками та конформаційних перебудов.

Особливий інтерес становлять субстратні рецептори для фармакологічних препаратів. Розробка цих питань також є "ключем" для розуміння метаболізму лікарських речовин.

Реакції організму на повторне введення лікарських засобів

Зазвичай фармакологічний ефект зростає пропорційно збільшенню дози. Концентрація лікарського засобу на поверхні та всередині клітини може залежати від факторів, що включають швидкість всмоктування, розподіл, перетворення та виведення. Тому залежність між дозою та фармакологічним ефектом може бути лінійною *(фторотан),* гіперболічною *(морфін),* параболічною *(сульфаніламідні препарати),* сигмоїдальною або S-подібною *(норадреналін)*.

Повторне введення лікарських засобів може спричинити зниження або підвищення реакції організму на них. Знижену реакцію організму на лікарські засоби *(гіпореактивність)* називають звиканням, яке проявляється толерантністю або тахіфілаксією. Підвищена реакція організму *(гіперреактивність)* проявляється алергією, сенсибілізацією та ідіосинкразією. При повторному введенні лікарських засобів можуть розвиватися особливі стани — лікарська залежність, яку також відносять до знижених реакцій, та кумуляція.

Звикання *(толерантність, від лат. tolerantia — терпіння)* — це зниження чутливості до препарату після його повторного введення, що вимагає збільшення дози для того, щоб спричинити ефект тієї ж інтенсивності, що мала місце після введення меншої дози. *Звикання* — це часткова чи повна втрата терапевтичного *(лікувального)* ефекту при тривалому застосуванні лікарського засобу без явищ лікарської залежності, тобто розвитку пристрасті.

Наприклад, при застосуванні проносних засобів рослинного походження, що містять антраглікозиди *(корінь ревеню, кора жостеру, листя сени)*, через кілька тижнів проносний ефект зменшується.

Звикання (габітуація) — це загальнобіологічна властивість, яка може спостерігатися й у мікроорганізмів після застосування малих доз хіміотерапевтичних препаратів. Усунути звикання можна як збільшенням *(у доступних межах)* дози, так і заміною препарату або припиненням на деякий час його застосування.

Тахіфілаксія *(з грец. tachys — швидкий та phylaxis — захист)* — це швидке зниження ефективності лікарського засобу після повторного введення, що розвивається протягом часу від кількох хвилин до однієї доби. Прикладом тахіфілаксії може бути зниження гіпертензивної дії *ефедрину*. Після першого введення препарату розвивається чітке підвищення артеріального тиску; після повторних 2–3 ін'єкцій з інтервалом 20–30 хв судинозвужувальний ефект значно знижується.

Найчастіше звикання до лікарського засобу розвивається повільно, протягом кількох тижнів постійного прийому. Властивість спричиняти звикання мають снодійні засоби *(особливо похідні барбітурової кислоти),* транквілізатори, наркотичні анальгетики, проносні засоби тощо. До речовин, близьких за хімічною будовою, можливе звикання *(промедол, морфін)*.

Є різні механізми розвитку толерантності. Широко відомий факт *арсенофагії* — здатності "тренованих" тварин приймати всередину великі кількості арсену оксиду без згубних наслідків. Звикання у цьому випадку обумовлене розвитком запальних процесів у слизовій оболонці травного каналу та зменшенням внаслідок цього всмоктування отрути. Якщо ввести такій тварині арсену оксид парентерально, смертельною є навіть мінімальна доза.

Найчастішою причиною звикання є індукція лікарським препаратом мікросомальних ферментів печінки та прискорення його власного метаболізму. Цей механізм переважає у розвитку звикання до *барбітуратів*. Толерантність до фосфорорганічних сполук зумовлена зниженням чутливості холінорецепторів до ацетилхоліну.

Причиною звикання може бути також феномен *аутопригнічення*, аналогічний відомому в біохімії явищу гальмування ферменту субстратом. Сутність феномену полягає в тому, що у разі надлишку в організмі речовини з рецептором зв'язується не одна, а кілька її молекул. Рецептор "перевантажується" і фармакологічний ефект виявляється значно меншим. Толерантність не слід ототожнювати з лікарською залежністю.

Залежність від лікарських та інших речовин (пристрасть)

Лікарська залежність, відповідно до висновків Комітету експертів ВООЗ, — це стан психічної, іноді навіть фізичної залежності, що є результатом взаємодії між живим організмом та лікарською речовиною, з певними поведінковими та іншими реакціями, коли завжди є бажання приймати препарат постійно чи періодично, щоб уникнути дискомфорту, що виникає без приймання препарату.

Пристрасть — це сильна, стійка, іноді непереборна потреба до систематичного вживання деяких лікарських засобів та інших речовин, які спричиняють ейфорію *(грецьк. еи — приємно, phero — перенести)* — піднесений настрій, поліпшення самопочуття і навіть усунення неприємних хвилювань і почуттів, що виникають після скасування цих препаратів.

Речовини, що викликають залежність, поділяють на такі групи:

- алкогольно-барбітуратового типу *(спирт етиловий, фенобарбітал)*;
- типу канабіс *(марихуана, гашиш)*;
- типу кокаїну;
- типу ефірних розчинників *(толуол, ацетон, тетрахлорметан)*;
- речовини, що викликають галюцинації *(ЛСД, мескалін, псилоцибін)*;
- речовини, отримані з опію *(морфін, кодеїн, героїн) та їх синтетичних замінників (промедол, фентаніл)*.

Можлива одночасна залежність від кількох речовин.

Розрізняють психічну та фізичну залежність від лікарських речовин. Відповідно до визначення ВООЗ, **психічна залежність** — це "стан, при якому лікарський засіб викликає почуття задоволення та психічного піднесення — стан

ейфорії, який потребує періодичного або постійного введення лікарського засобу для отримання почуття задоволення, щоб уникнути дискомфорту"; **фізична залежність** — це "адаптивний стан, якому властиві суттєві фізичні розлади після припинення прийому певного лікарського засобу. Ці розлади, тобто синдром ***абстиненції*** *(лат. abstinentia — утримування, невживання; син. синдром позбавлення)*, є комплексом специфічних ознак психічних та фізичних порушень, властивих для певної наркотичної речовини.

Механізм цього явища пов'язаний з тим, що внаслідок систематичного введення речовина включається у біохімічні процеси, що відбуваються в організмі. В результаті цього метаболізм та функціонування тканин змінюються. До такого стану організм поступово адаптується, створюється новий, відмінний від звичайного метаболічний гомеостаз. У разі припинення надходження речовини рівновага біохімічних процесів порушується. Виникає тяжкий стан *(абстиненція)* — різноманітні, часто тяжкі соматичні розлади *(можлива смерть)* — який усувається лише відновленням уведення речовини.

Клітини головного мозку найчутливіші до умов, що змінюються. Саме тому медикаментозну залежність спричиняють речовини, що впливають на центральну нервову систему.

Систематичне застосування опіатних аналгетиків із розвитком залежності називається **наркоманією**. Зміна функцій головного мозку призводить до послідовного розвитку станів *ейфоричного сну* та *абстиненції*. З посиленням залежності скорочується ейфорична фаза, майже зникає фаза сну, фаза абстиненції змінюється та поглиблюється. Найважча картина медикаментозної залежності розвивається тоді, коли поєднуються фізична, психічна залежність і толерантність.

Кумуляція *(лат. cumulatia — збільшення, накопичення)* розвивається при накопиченні в організмі активної речовини ***(матеріальна кумуляція)*** або є сумацією її фармакологічних ефектів ***(функціональна кумуляція).*** Іноді явище кумуляції використовують для досягнення належного терапевтичного ефекту лікарської речовини *(антибіотики, серцеві глікозиди)*.

Матеріальна кумуляція виникає після повторного введення лікарських речовин, які повільно виводяться з організму *(фенобарбітал).* Часте введення таких препаратів призводить до їх накопичення та створення високої концентрації речовини в крові й тканинах, що супроводжується посиленням ефекту, аж до розвитку інтоксикації. Особливо легко інтоксикація лікарськими засобами виникає при порушенні функції печінки та нирок. Повільно виводяться з організму внаслідок міцного зв'язку з білками плазми деякі серцеві глікозиди *(дигітоксин),* препарати йоду, брому, миш'яку.

Функціональна кумуляція особливо властива сильнодіючим психотропним речовинам. Самі ці речовини виводяться з організму досить швидко, але функціональні зміни, які вони спричиняють, не зникають до часу повторного прийому. На цьому тлі подальша доза посилює ефект. Прикладом наслідків

функціональної кумуляції є порушення психіки та прогресуюча деградація особистості у хворих на алкоголізм *(біла гарячка, корсаковський психоз)*. Спирт етиловий є речовиною, яка швидко окислюється і в тканинах не затримується, але підсумовується його нейротропна дія.

Прийом серцевих глікозидів супроводжується змішаною кумуляцією.

При застосуванні речовин, здатних до кумуляції, спочатку призначають ударну дозу для створення певної терапевтичної концентрації в крові *(тканинах)*, потім переходять на підтримуючу дозу, проте зараз препарати серцевих глікозидів, які отримують з рослин, для попередження розвитку побічних ефектів призначають у підтримуючих дозах.

Сенсибілізація *(лат. sensibilis — чутливий)* — одна з причин якісної зміни ефекту *(підвищення чутливості)* при повторному введенні лікарських речовин.

Майже всі лікарські речовини за певних умов, що залежать від індивідуальних особливостей організму, здатні утворювати міцні зв'язки з білками. Кон'югація з лікарською речовиною змінює конформацію білкових молекул. Ці сполуки виступають як *гаптен*, що має властивість антигену, здатного сенсибілізувати організм. Внаслідок цього після одного з повторних введень відповідної лікарської речовини замість лікувального ефекту розвивається алергічна реакція. Вона спостерігається у 15–30 % людей і різноманітна за своїм характером та тяжкістю: від легких проявів на шкірі до смертельного анафілактичного шоку. Найчастіше сенсибілізацію спричиняють антибіотики, сульфаніламідні препарати, антидепресанти, нейролептики фенотіазинового ряду, вітаміни B_1 та B_{12}, місцеві анестетики.

Підвищеними реакціями організму на введення лікарських засобів вважають алергічні реакції, які поділені на 4 типи:

Тип 1. Негайний тип алергічних реакцій — розвивається в перші кілька хвилин *(або годин)* після введення лікарського засобу. Ця алергічна реакція анафілактичного типу спричинена взаємодією антигену із специфічними антитілами на поверхні клітин (імунні клітини сполучної тканини). Провідну роль відіграють імуноглобуліни Е (IgE) — антитіла, які зв'язуються з антигеном на поверхні опасистих клітин. Такі взаємодії спричиняють вивільнення великої кількості гістаміну і ряду інших вазоактивних речовин, які призводять до вазодилатації, збільшують проникність стінки судин і підвищують скоротливу активність гладкої мускулатури (що може стати причиною спазмів гладких м'язів). Типовими прикладами алергічної реакції першого типу є анафілактичний шок, кропив'янка, набряки, бронхіальна астма, алергічний риніт тощо *(місцеві анестетики, пеніциліни)*.

Тип 2. Цитотоксичний *(цитолітичний)* тип реакцій — перебігає за участю імуноглобулінів G та M *(IgG та IgM)* — антитіл, які активують систему комплементу, взаємодіють з антигеном на поверхні формених елементів крові, викликаючи їхній лізис. Реакція другого типу розвивається повільніше, ніж першого типу, і, як правило, починається більше ніж через 6 год після контакту

з алергеном. Характеризується взаємодією циркулюючих антитіл з антигенами власних клітин людини. Відбувається загибель клітини або істотне зниження її основних функцій. Цитотоксичний тип алергічних реакцій характерний для медикаментозної алергії *(метилдофа спричиняє гемолітичну анемію, анальгін — агранулоцитоз)*, гемолітичної анемії, тромбоцитопенії та гемолітичної хвороби новонароджених при резус-конфлікті.

Тип 3. Імунокомплексний тип реакцій, коли IgE-антитіла утворюють імунні комплекси з антигеном та комплементом, які взаємодіють з ендотелієм *(пошкоджуючи його).* Імунні комплекси відкладаються на стінках судин і тим самим призводять до розвитку запальних процесів. Цей тип реакцій відомий як феномен Артюса, або реакція імунних комплексів; розвивається, як правило, через 6–12 год *(або кілька діб)* після контакту хворого з алергеном. При цьому розвивається сироваткова хвороба, яка проявляється лихоманкою, кропив'янкою, зудом тощо *(спричиняють сульфаніламіди)*.

Тип 4. Уповільнений тип алергічних реакцій, до якого залучені клітинні механізми імунітету, що включають сенсибілізовані Т-лімфоцити та макрофаги. Це варіант *пізньої гіперсенсибілізації*, розвивається через *24–72 год* після контакту пацієнта з алергеном. Реакція даного типу обумовлена взаємодією антигену і чутливих до нього Т-лімфоцитів. У разі повторного такого контакту розвиваються специфічні запальні реакції сповільненого типу. Виявляється у вигляді *контактного дерматиту*, наприклад, при нанесенні на шкіру подразливих лікарських засобів.

Ідіосинкразія *(грец. idios — своєрідний; synkrasis — злиття, змішування)* — це підвищена, генетично обумовлена реакція організму на введення медикаментів у малих дозах, пов'язана із спадковою недостатньою активністю деяких ферментів. Так, зі спадковою недостатністю холінестерази сироватки крові пов'язане подовження дії дитиліну до 2–3 год.

Комбінована дія лікарських засобів

Комбінована дія лікарських засобів може виявлятися як явища *синергізму* або *антагонізму*.

Синергізм *(грец. syn — разом; erg — робота)* — це односпрямована дія двох або більше лікарських засобів. Різновидами синергізму можуть бути сумація *(адитивний синергізм),* коли кінцевий ефект дорівнює сумі ефектів окремих компонентів комбінації *(наприклад, введення ненаркотичних анальгетиків),* або потенціювання *(потенційований синергізм),* коли кінцевий ефект комбінації перевищує суму ефектів окремих препаратів *(наприклад, аміназин потенціює дію препаратів для наркозу. що дозволяє знизити їхні дози)*.

Крім цього, розрізняють **прямий синергізм**, коли препарати діють на той самий субстрат *(гіпоглікемічну дію інсуліну посилюють синтетичні гіпоглікемічні засоби, похідні сульфонілсечовини).* Непрямий синергізм проявляється,

коли препарати мають різні точки дії *(бронхолітики з групи бета-2-адреноміметиків та М-холіноблокаторів).* Повний синергізм визначає сумацію всіх ефектів у комбінації *(інгаляційні та неінгаляційні засоби для наркозу),* неповний синергізм представляє сумацію одного ефекту *(наприклад, при застосуванні аміназину та снодійних засобів — посилюється тільки снодійний ефект)*.

В основі синергізму лежить вплив однієї речовини на фармакокінетику та *(або)* фармакодинаміку іншої. Синергізм може бути результатом:

- затримки всмоктування *(новокаїну з підшкірної клітковини за наявності адреналіну)*;
- прискорення всмоктування *(прискорення всмоктування алкалоїдів у травному каналі при сукупному використанні їх з антацидами)*;
- збільшення проникності гістогематичних бар'єрів для однієї сполуки під впливом іншої *(аміназин підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єра для манітолу)*;
- витискування однієї речовини іншою із зв'язку з білками плазми *(глюкокортикоїдів саліцилатами)*;
- уповільнення виділення нирками однієї речовини іншою *(пробенецид та інші органічні кислоти уповільнюють екскрецію пеніцилінів та ПАСК).*

Синергізм, що ґрунтується на фармакодинамічній взаємодії, може бути результатом незалежної дії сполук на різні функціонально значущі субстрати *(ферменти, мембранні та цитоплазматичні рецептори, іонофори)*.

Синергізм кардіотонічної дії адреналіну та кофеїну пов'язаний з накопиченням у міокарді циклічного аденозинмонофосфату *(цАМФ)*, що зумовлено активацією адреналіном аденілатциклази та інгібуванням фосфодіестерази під впливом кофеїну.

Синергізм може бути наслідком дії сполук на одні й ті самі молекулярні субстрати клітин. Залежно від збігу або незбігу ділянок макромолекул, з якими взаємодіють сполуки, спостерігається адитивний або потенціювальний синергізм. Потенціювальний синергізм дозволяє досягти терапевтичного ефекту при прийомі препаратів у низьких дозах, у зв'язку з чим знижуються ризик та ступінь вираженості побічних ефектів.

Антагонізм *(грец. anti — проти; agon — боротьба, суперництво)* — це зменшення або повне усунення ефекту одного лікарського засобу іншим при їх спільному застосуванні.

Розрізняють **антагонізм фізичний** *(адсорбційна активність сорбентів по відношенню до токсинів),* хімічний *(взаємодія кислот та лугів),* функціональний *(взаємодія холіноміметиків та холіноблокаторів)*.

Функціональний антагонізм поділяють також на:

1. **Прямий антагонізм** *(пілокарпіну гідрохлорид — М-холіноміметик, атропіну сульфат — М-холіноблокатор)*, коли препарати діють на одні й ті самі структури та спричиняють різноспрямовані ефекти.

2. **Непрямий антагонізм** *(пілокарпіну гідрохлорид — М-холіноміметик та адреналіну гідрохлорид — адреноміметик)*, коли препарати впливають на різні структури та мають різноспрямовану дію.
3. **Двобічний антагонізм** *(неодикумарин — коагулянт та вікасол — антикоагулянт)* — коли лікарські засоби, залежно від дози, послаблюють ефекти один одного.
4. **Однобічний антагонізм** *(пілокарпіну гідрохлорид — М-холіноміметик та атропіну сульфат — М-холіноблокатор)*, коли дія однієї сполуки усуває дію іншої, але не навпаки. Так, атропін усуває всі ефекти пілокарпіну, а пілокарпін — не всі ефекти атропіну.

У спортивній медицині у відновному та підготовчому періодах можливе введення кількох лікарських засобів. Спортивний лікар при цьому повинен знати можливі аспекти фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії.

Результатом фармакокінетичної взаємодії є зміна концентрації препарату, необхідної для специфічної дії на рецептори у чутливих органах та тканинах. Так, необхідність прийому *протигістамінних препаратів* разом з противірусним препаратом *рибавірином* може призвести до підвищення в крові концентрації протигістамінних засобів *(крім астемізолу та терфенадину)*.

При сумісному застосуванні лікарських засобів може спостерігатися їх взаємний вплив на всмоктування у травному каналі. Так, всмоктування гідрофільних препаратів відбувається швидше, якщо їх запивати однією-двома склянками води порівняно із запиванням ¼–½ склянки води.

Важливе практичне значення має зміна процесів всмоктування одних лікарських засобів під впливом інших. Так, *антациди* та *сорбенти* зменшують абсорбцію багатьох препаратів.

Важливе значення має *pH середовища*, яке впливає на ступінь іонізації лікарських засобів. У кислому середовищі шлунка краще всмоктуються слабкі кислоти, а в лужному середовищі кишечника — слабкі основи.

Препарати з властивостями антацидів, які спортсмени можуть прийняти при печії *(натрію гідрокарбонат, магнію оксид, альмагель, маалокс, ренні)* можуть зменшити швидкість проходження іонізованих лікарських засобів крізь біологічні мембрани. Якщо при цьому спортсмен для зменшення головного болю прийме *кислоту ацетилсаліцилову*, і одночасно при ангіні — сульфаніламіди, болях у суглобах — *диклофенак-натрію*, діареї — *фуразолідон* або *ніфуроксазид*, серцевій недостатності — *дигоксин*, їхнє всмоктування може значно сповільнюватися.

Антацидні лікарські засоби можуть зменшити всмоктування напівсинтетичних антибіотиків групи пеніциліну, препаратів групи тетрацикліну. Прийом *пероральних контрацептивів* жінками дітородного віку зменшує всмоктування препаратів вітаміну B_{12}, підвищує концентрацію *нітразепаму*. Препарати *солей важких металів*, в першу чергу це стосується *препаратів заліза*,

знижують всмоктування *тетрацикліну, доксицикліну, метацикліну*; препарати *цинку* зменшують абсорбцію лише *тетрацикліну*.

Не можна запивати лікарські препарати антибіотиків рідинами, що містять залізо, наприклад, "*Байкалом*", у зв'язку з можливістю комплексоутворення та зменшенням абсорбції.

Деякі лікарські засоби можуть пошкоджувати слизову оболонку кишечника і цим уповільнювати всмоктування.

Іони **лужноземельних металів**: кальцію лактат, кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат, магнію сульфат, оротат можуть уповільнити всмоктування, утворюючи комплекси з *кислотою ацетилсаліциловою, сульфаніламідами*.

Деякі лікарські засоби можуть забезпечити швидше надходження інших медикаментів у кров. Підвищення концентрації останніх у крові підвищує ризик розвитку токсичних реакцій. Прийом *ніфедипіну* з *хінідином* значно збільшує концентрацію в крові останнього, зростає ризик аритмогенної дії хінідину.

Уповільнення моторики шлунка та кишечника *спазмолітиками, М-холіноблокаторами* сприяє більшому всмоктуванню *тетрацикліну* та *дигітоксину*.

Витіснення препарату з місць зв'язування з білками плазми може підвищити концентрацію вільної фракції, його фармакологічну активність. При цьому незв'язаний препарат швидко виходить з плазми, надходить в органи і тканини, піддається біотрансформації та подальшому виведенню. Концентрація вільної фракції витісненого препарату швидко повертається до початкового значення. Клінічно важливим цей ефект може бути в тому випадку, якщо лікарський засіб має зв'язок з білком на 80–90 % і його кліренс залежить від зв'язку з білком. Антикоагулянти при введенні з сульфаніламідами *(обидві групи лікарських засобів вступають у взаємодію з білками плазми)*, зв'язуючись із білками, посилюють дію останніх. Іноді взаємодія з білками включає каскад біохімічних та фізіологічних реакцій. *Гепарин* активує *ліпопротеїнліпазу*, яка, у свою чергу, збільшує утворення з тригліцеридів вільних жирних кислот, які можуть витіснити через зв'язок з білком *пропранолол, лідокаїн, верапаміл, дигітоксин, фенітоїн*.

Вважають, щоби підвищити ефекти взаємодії лікарських засобів, необхідна реалізація кількох механізмів.

Натрію вальпроат підвищує активність та токсичність *дифеніну*, тому що витісняє дифенін із місць зв'язування з альбуміном плазми та інгібує його метаболізм.

На концентрацію лікарських засобів, а отже, на можливість їхньої неефективності або, навпаки, підвищення токсичності, може вплинути *гіпо-* або *гіпергідратація*. При поліурії, спричиненій препаратами *літію*, діуретичні засоби можуть виявляти парадоксальний ефект.

Прийом калійзберігаючого діуретика *спіронолактону* з аспаркамом, панангіном, ритмокором та іншими препаратами підвищує ризик розвитку гіперкаліємії та небезпеку порушень серцевого ритму.

Фармакокінетична взаємодія між препаратами може відбуватися на рівні метаболізму.

Індукція ферментів печінки препаратами прискорює метаболізм, знижує терапевтичний ефект. Пероральні контрацептивні стероїди швидше біотрансформуються у присутності індукторів ферментів, наприклад, *дифеніну*, що може призвести до незапланованої вагітності.

Постійне вживання алкоголю може знизити толерантність до лікарських засобів завдяки індукції ферментів. Інгібітори мікросомальних ферментів посилюють дію ряду препаратів та сприяють виникненню побічних ефектів. *Еритроміцин* пригнічує активність цитохрому Р-450, гальмуючи метаболізм *теофіліну, варфарину, карбамазепіну, метилпреднізолону*.

Не рекомендується одночасне парентеральне введення *тіаміну* та *піридоксину*, і не тільки в одному шприці, оскільки піридоксин гальмує перетворення тіаміну хлориду на фосфорильовану біологічно активну форму; паралельно посилюється алергізуюча дія тіаміну.

Величина ниркового кліренсу лікарських речовин може змінюватися в процесі їхньої взаємодії у нирках. При *лужній реакції сечі* збільшується кліренс *ацетилсаліцилової кислоти, сульфаніламідів*. Фторхінолон *пефлоксацин* може знизити загальний кліренс H_2-антигістамінних препаратів.

Є відомості про те, що лікарські засоби з різним механізмом дії можуть мати однаковий характер фармакодинамічної взаємодії та різний — фармакокінетичної.

Разом з тим часто зустрічається комбіноване застосування лікарських засобів з різним механізмом дії. Позитивний ефект **(сумація)** досягається при раціональному застосуванні антигіпертензивних препаратів *(α_2-адреностимулятор клофелін, що пригнічує активність нейронів судинорухового центру та еферентну імпульсацію по симпатичній нервовій системі до серця і судин, можна комбінувати з міотропним спазмолітиком гідралазином та діуретиком гідрохлортіазидом)*.

Перевагами застосування комбінацій антигіпертензивних препаратів вважають:

1. Істотне зниження ризику виникнення побічних реакцій, які мають дозозалежний характер; нині обґрунтовано низькодозову антигіпертензивну терапію.
2. Сумація та синергізм антигіпертензивного ефекту, що дозволяє застосовувати препарати у менших ефективних дозах.
3. Можливість коригувати різні патогенетичні ланки формування та прогресування артеріальної гіпертензії, потенціювання захисту органів-мішеней для усунення їх структурних та функціональних порушень, що мають місце при артеріальній гіпертензії.

Прикладами найраціональніших комбінацій є:

1. Тіазидний діуретик — інгібітор АПФ.
2. Тіазидний діуретик + β-адреноблокатор.
3. Тіазидний діуретик + антагоніст рецепторів ангіотензину II.

4. Тіазидний діуретик + блокатор кальцієвих каналів.
5. Блокатор Ca^{2+}-каналів дигідропіридинового ряду + β-адреноблокатор.
6. Блокатор Ca^{2+}-каналів дигідропіридинового ряду + інгібітор АПФ.
7. Блокатор Ca^{2+}-каналів дигідропіридинового ряду + антагоніст рецепторів ангіотензину II.
8. β-адреноблокатор + α-адреноблокатор тощо.

У разі неефективності 2–3-х препаратів призначення проводять за правилом ABCD *(A – інгібітор АПФ; B – β-адреноблокатор; C – блокатор Ca^{2+} каналів; D — діуретик)*.

Для анксіолітиків *(транквілізаторів),* у тому числі денних *(гідазепам)* характерне збільшення депримуючого впливу на ЦНС при прийомі алкоголю, снодійних, нейролептиків, наркотичних анальгетиків.

Ефективність імуномодуляторів *(гропринозин)* знижують імунодепресанти.

Таким чином, сукупне застосування лікарських засобів у спортивній медицині слід враховувати з погляду можливої фармацевтичної та фармакологічної взаємодії.

1.3. Основи фармакокінетики. Фармакокінетичні параметри та їх оцінка

Багато фармакогенетичних закономірностей знаходять своє пояснення з позицій **фармакокінетики**, важливого розділу фармакології, яка вивчає процеси *всмоктування, розподілу, метаболізму* та *елімінації (екскреції)* введеного в організм лікарського препарату. Нижче буде викладено основні фармакокінетичні принципи, що використовуються для розробки ліків та раціоналізації їх застосування.

Пацієнти, які страждають на хронічні захворювання, наприклад, діабет і епілепсію, повинні приймати ліки кожен день протягом усього свого життя; Іншим потрібна лише одна доза препарату для зняття головного болю. Спосіб, яким користується людина для прийому лікарського засобу, називається *режимом дозування*.

Як тривалість лікарської терапії, так і режим дозування залежать від цілей терапії *(лікування, полегшення перебігу захворювання, профілактика захворювання, в практиці спортивної підготовки — підвищення загальної та спеціальної спортивної працездатності, прискорення процесів відновлення організму після важких фізичних і психоемоційних навантажень)*. Оскільки практично всі препарати мають побічні ефекти, раціоналізація фармакотерапії досягається при виборі оптимального співвідношення лікувальної та побічної дії препарату.

Насамперед необхідно правильно вибрати лікарський засіб. Рішення приймають на основі точного діагнозу захворювання, знання клінічного стану хворого та глибокого розуміння як патогенетичних механізмів, так і механізмів дії препарату. Далі слід визначити дозу, режим дозування та тривалість прийому. При цьому необхідно враховувати **терапевтичну широту**, тобто інтервал між ефективною й токсичною дозами. Частота прийому визначається часом, протягом якого відбувається суттєве зниження ефекту після одноразового прийому препарату.

Тривалість лікування визначається часом досягнення терапевтичної дії без виражених побічних ефектів; у деяких випадках виникають і фармакоекономічні проблеми. Для кожного хворого ці питання розглядаються комплексно. У недалекому минулому основою їх вирішення був метод проб і помилок, при якому дозу, схему дозування та спосіб введення вибирали емпірично, виходячи із зміни стану хворого. Однак у ряді випадків вибрані режими призводили до розвитку токсичних ускладнень або були неефективні. Незрозуміло було, наприклад, чому тетрациклін треба призначати кожні 6–8 год, а дигоксин — 1 раз/добу; чому морфін ефективніший при внутрішньом'язовому введенні, ніж при пероральному, тощо.

Щоб подолати обмеження емпіричного підходу і відповісти на питання, що виникають, необхідно розібратися в подіях, які йдуть після прийому препарату. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показують, що ефективність та токсичність — це функція концентрації лікарської речовини в біорідині у місці її дії. З цього випливає, що мети фармакотерапії можна досягти шляхом підтримки адекватної концентрації лікарської речовини в місці дії протягом усього періоду лікування.

Однак дуже рідко буває, що лікарська речовина відразу надходить до ділянки мішені. Наприклад, всередину призначають препарати, що діють на головний мозок, серце, нервово-м'язовий синапс тощо, що вимагає їхнього транспорту до місця дії. При цьому лікарська речовина розподіляється у всіх інших тканинах та органах, зокрема печінці та нирках, які виводять її з організму.

На *рисунку 4* представлено явища, які розвиваються після прийому препарату всередину. Спочатку швидкість надходження препарату до організму перевищує швидкість елімінації, при цьому його концентрації у крові та інших тканинах зростають і часто перевищують рівень, необхідний для терапевтичного ефекту, а іноді викликають токсичні ефекти. Потім швидкість елімінації лікарської речовини стає вищою за швидкість всмоктування, і тому концентрації препарату, як у крові, так і в тканинах, знижуються, зменшуються його ефекти. Отже, для раціоналізації застосування препарату необхідно мати уявлення про кінетику процесів всмоктування, розподілу та елімінації, тобто фармакокінетику. Застосування фармакокінетичних підходів до управління фармакотерапевтичним процесом є предметом клінічної фармакокінетики.

Події, що відбуваються після прийому препарату, можна розділити на дві фази: *фармакокінетична фаза*, де доза, лікарська форма, частота прийому та

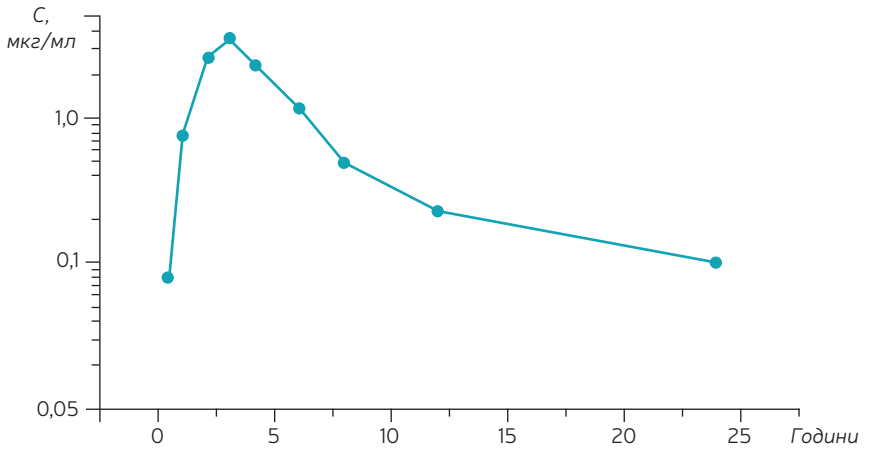


Рис. 4. Кінетика індометацину в плазмі крові після прийому 50 мг препарату

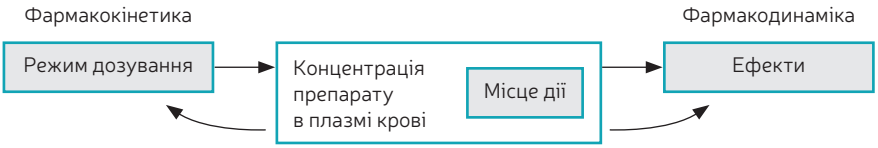


Рис. 5. Залежність між фармакокінетичною і фармакодинамічною фазами дії препарату

спосіб введення пов'язуються із залежністю "концентрація лікарської речовини — час", і *фармакодинамічна фаза*, де концентрація лікарської речовини в місці дії пов'язується з амплітудою викликаного ефекту *(рис. 5)*.

Виділення цих двох фаз сприяє розробці режиму дозування. По-перше, можна провести розмежування між фармакокінетичними та фармакодинамічними причинами незвичайної реакції на препарат. По-друге, основні фармакокінетичні параметри використовують для всіх лікарських речовин; інформація, отримана про фармакокінетику одного препарату, може бути прогностичною для фармакокінетики іншого, що має подібний шлях біотрансформації. По-третє, розуміння фармакокінетики лікарського засобу дозволяє вибрати спосіб його застосування, опрацювати індивідуальний режим дозування із передбачуваними наслідками.

Таким чином, основний принцип клінічної фармакокінетики полягає в тому, що величини як бажаного, так і токсичного ефекту є функціями концентрації лікарського препарату в місці його дії.

Відповідно до цього, терапевтична недостатність виникає, коли концентрація препарату або дуже низька, що не дозволяє проявитися ефекту, або занадто висока, що спричиняє токсичні ускладнення. Між цими межами концентрацій лежить інтервал, який зумовлює успіх терапії. Цей інтервал може розглядатися як "*терапевтичне вікно*". Іноді можна безпосередньо виміряти концентрацію препарату у місці його дії, зазвичай вміст введеної речовини та/або його метаболітів вимірюється у доступних біосубстратах — у плазмі, сироватці крові. Оптимальним для дозування можна вважати режим, що забезпечує концентрацію лікарської речовини у плазмі в межах "терапевтичного вікна". Тому найчастіше ліки призначаються в дискретні інтервали часу для підтримки балансу з процесом виведення.

Розвиток фармакокінетичних досліджень у другій половині XX століття мав велике значення для фармацевтичної промисловості. Наприклад, якщо виявлено, що активна лікарська речовина недостатньо всмоктується, хоча призначена для перорального застосування, то можна вибрати сполуку з меншою активністю, але яка краще проникає в організм.

Подібне рішення можна прийняти на етапі доклінічних досліджень, оскільки основні процеси фармакокінетики для ссавців подібні та можуть бути екстрапольовані від тварин на людину. Такий самий висновок можна зробити щодо фармакокінетичних експериментів на тваринах, спрямованих на відбір доз препарату, що рекомендуються людині.

Фармакокінетичні дослідження в процесі першої фази клінічних випробувань, які зазвичай проводяться на здорових добровольцях, дають можливість оцінити різні лікарські форми та режими їхнього дозування. Фармакокінетичний контроль на другій фазі клінічних досліджень забезпечує на малій вибірці хворих об'єктивну оцінку ефективності та безпеки, дозволяє дати рекомендації щодо раціонального застосування препарату на третій фазі клінічних випробувань. У разі потреби фармакокінетичні дослідження продовжують після отримання дозволу на медичне застосування з метою поліпшення фармакотерапевтичного профілю. Послідовність заходів щодо розробки лікарського засобу та його оцінки представлена на схемі *(рис. 6)*.

Фармакокінетичні дослідження необхідні і для вирішення фундаментальної проблеми фармакотерапії — індивідуальної чутливості. До причин відмінностей в ефектах ліків відносять вік, стать, масу тіла пацієнта, тип і ступінь тяжкості захворювання; інші препарати, що приймаються хворим; шкідливі звички та інші середовищні фактори, що впливають на фармакокінетичні механізми, контрольовані, у свою чергу, індивідуальним набором генів. В результаті у одних хворих стандартний режим дозування виявиться оптимальним, у інших — неефективним, а іноді — токсичним.

Призначення одночасно кількох ліків хворому може також призвести до проблем, оскільки їхня взаємодія в організмі здатна викликати зміни у фармакокінетиці окремих препаратів.

Таким чином, необхідність використання фармакокінетичного підходу у розробці та застосуванні лікарських засобів не викликає сумнівів.

Для опису фармакокінетичного профілю лікарської речовини використовують ряд параметрів, необхідних для вибору режиму дозування *(табл. 6)*. Найважливіші фармакокінетичні параметри представлені на *рисунку 7*.

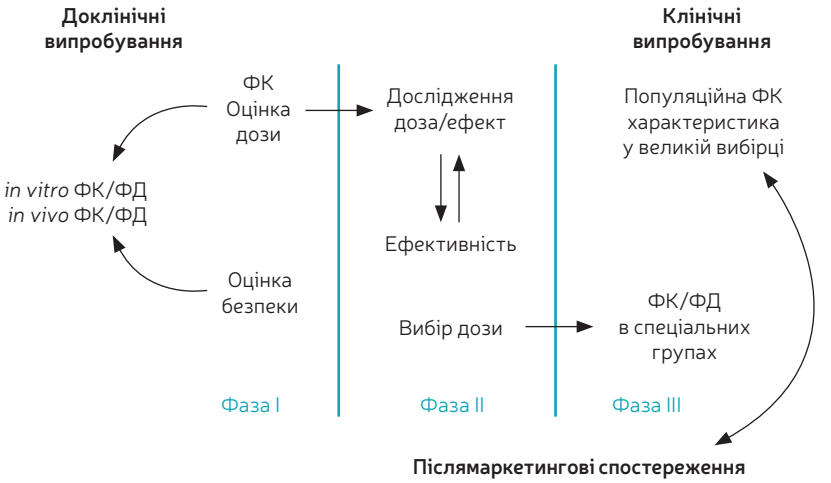


Рис. 6. Схема дій при оцінці нового лікарського засобу: ФК — фармакокінетика; ФД — фармакодинаміка

Таблиця 6. Деякі фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри використовуються для вибору дозування лікарських засобів

№	А. Параметри, пов'язані з фармакокінетикою та фармакодинамікою
1	Пікові *(максимальні)* рівні у крові *(C_{max})**
2	Час досягнення C_{max} *(T_{max})*
3	Тривалість спостереження за концентраціями лікарської речовини у крові *
4	Тривалість фармакологічного ефекту(ів)
5	Період напіввиведення лікарської речовини ($T_{1/2}$)
6	Біологічна доступність (F)
7	Акумуляція
8	Індукція мікросомальних ферментів
9	Характеристики розподілу
10	Зв'язування з білками плазми
11	Метаболізм *(біотрансформація)*
12	Екскреція
13	Синергізм
14	Взаємодія з іншими лікарськими засобами
15	Тахіфілаксія
16	Толерантність
№	**Б. Параметри, пов'язані з характеристиками пацієнта**
1	Вік
2	Стать
3	Маса тіла
4	Раса або етнічна група
5	Місце проживання
6	Тяжкість захворювання
7	Супутні хвороби
8	Супутні лікарські засоби
9	Інші критерії включення *(наприклад, курці, некурці тощо)*

Примітка: *Зазвичай визначаються у плазмі або сироватці крові.

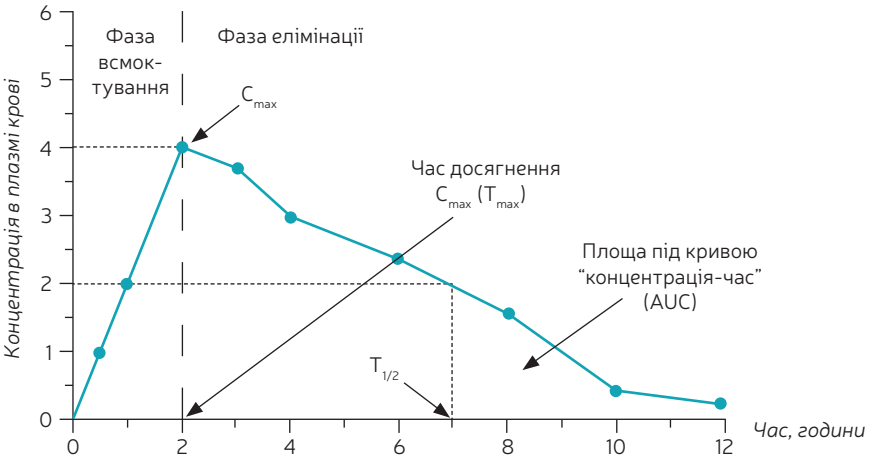


Рис. 7. Крива зміни концентрації лікарського препарату в плазмі крові після одноразового введення

Біодоступність (F) лікарського препарату, що приймається всередину, є результатом усіх процесів, що відбуваються після його прийому до появи в системному кровообігу; інакше кажучи, це та частка лікарської речовини, яка надходить до системного кровообігу. Термін "біодоступність" іноді використовують для опису як ступеня *(кількості)*, так і швидкості, з якою лікарська речовина надходить до системного кровообігу.

Біологічну доступність *(F)* зазвичай виражають у вигляді відсотка від призначеної дози лікарського препарату, яка визначається в організмі у незміненому вигляді порівняно з відповідним стандартом

$$F = \frac{AUC_{досл.} \times D_{ст.}}{AUC_{ст.} \times D_{досл.}} \times 100\,\%$$

де $AUC_{досл.}$ — площа під кривою "концентрація препарату в плазмі крові — час" досліджуваного лікарського препарату;
$AUC_{ст.}$ — площа під кривою "концентрація препарату в плазмі крові — час" стандартного лікарського препарату;
$D_{ст.}$ — доза стандартного лікарського препарату;
$D_{досл.}$ — доза досліджуваного лікарського препарату.

Дані про біодоступність при введенні лікарської форми всередину можна порівняти з результатами внутрішньовенного введення. Біодоступність при внутрішньовенному введенні приймають за 100 %. Величина, що досягається при останньому способі, розглядається як абсолютна біодоступність. При порівнянні фармакокінетики досліджуваної речовини зі стандартними для лі-

карських форм, призначених для введення всередину, оцінюється відносна біодоступність.

На біологічну доступність можуть впливати різні фактори *(їжа, захворювання, вік, інші лікарські препарати)*, і ці фактори треба враховувати під час клінічних випробувань.

Чинники, що впливають на біодоступність лікарських засобів для прийому всередину:

- фізико-хімічні властивості лікарського препарату *(наприклад, розчинність у шлунковому чи кишковому соках, розмір, тип, кристалічна форма молекули)*;
- фармацевтичні фактори *(тип і кількість допоміжних речовин, тиск пресування для приготування таблеток, розмір гранул, якість плівкового покриття)*;
- вміст травного каналу *(наявність їжі, інших лікарських препаратів)*;
- характеристики травного каналу *(pH шлункового соку, час його спорожнення, метаболічна активність ферментів стінки кишечника, секреція травного каналу, захворювання)*;
- флора травного каналу *(наприклад, кишкові бактерії)*;
- надходження *гормонів* у травний канал;
- активність *вегетативної нервової системи*;
- метаболічний статус пацієнта *(наприклад, погане харчування)*;
- патологічні стани *(захворювання, що впливають на процес всмоктування)*;
- ефект першого проходження лікарських препаратів крізь печінку;
- інтенсивність жовчного потоку;
- інші фактори.

Для розрахунку біодоступності оцінюють три основні фармакокінетичні параметри:

- максимальну концентрацію;
- час досягнення максимальної концентрації;
- площа під фармакокінетичною кривою.

Для контролю якості відтворених *(генеричних)* препаратів, що містять той самий лікарський засіб у тій же дозі та лікарській формі, важливе значення має оцінка **біоеквівалентності**, тобто забезпечення двома препаратами однакової біодоступності лікарського засобу з даної лікарської форми та однакової швидкості досягнення максимальної концентрації препарату в крові.

На *рисунку 8* видно, як два лікарські препарати, що містять одну і ту ж лікарську речовину, відрізняються один від одного. Так, швидкість всмоктування препарату Б повільніша, оскільки час досягнення C_{max} у плазмі крові більший, ніж у препарату А. Незважаючи на це, ступінь всмоктування двох лікарських препаратів однаковий, оскільки площі під фармакокінетичними кривими препаратів А та Б

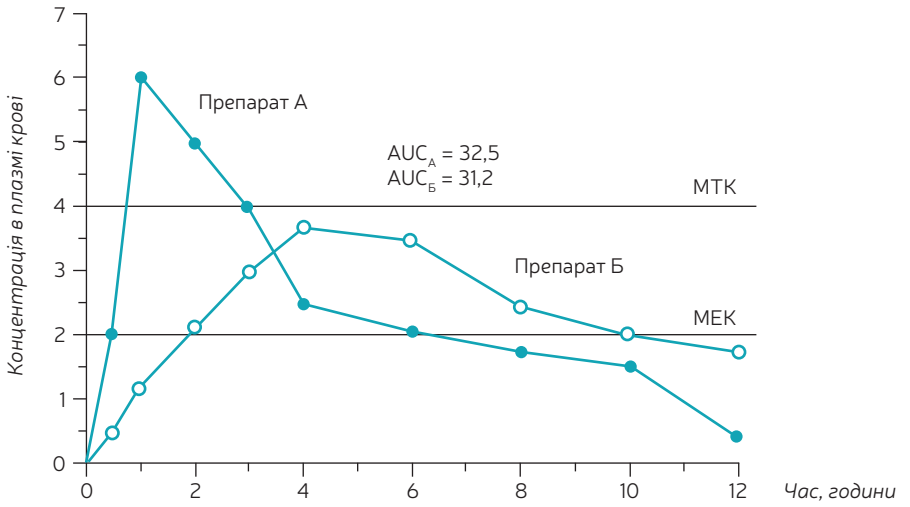


Рис. 8. Фармакокінетичні криві двох лікарських препаратів, що містять одну й ту саму лікарську речовину в одній дозі: МТК — мінімальна токсична концентрація; МЕК — мінімальна ефективна концентрація

еквівалентні. Перевага препарату Б полягає в тому, що максимальний рівень лікарського препарату в плазмі нижче рівня, що спричиняє токсичний ефект.

Найважливіше завдання для контролю за вмістом лікарської речовини в крові — не допустити перевищення максимальної концентрації та розвитку токсичної дії. Існує безліч інших причин для моніторингу рівня лікарського препарату в плазмі та інших біорідинах. Деякі наводяться нижче.

Підстави для вимірювання концентрації лікарської речовини в плазмі та/або інших біорідинах:

- оцінка біодоступності та фармакокінетики лікарської речовини за різних умов;
- контроль за виконанням пацієнтом необхідних вимог;
- визначення наявності та ступеня толерантності до лікарського препарату;
- диференціювання випадків побічних реакцій, пов'язаних із захворюванням пацієнта або з прийнятим препаратом;
- розробка схеми дозування;
- комбіноване застосування лікарських засобів;
- надання вихідних даних для подальшого курсового застосування лікарських препаратів;
- оцінка помилок під час дозування;
- оцінка різних реакцій, спричинених генетичними факторами;
- оцінка діапазону концентрацій, за яких спостерігаються терапевтичні ефекти *("терапевтичне вікно")*;
- інші причини.

Прогноз очікуваних максимальних концентрацій лікарського засобу в плазмі крові, що ґрунтується на використанні відповідних фармакокінетичних моделей до початку випробувань, дуже корисний при виборі відповідного фармакотерапевтичного режиму дозування для виключення токсичних рівнів. Слід зважити, що при розробці такої моделі важко охопити всі потенційно значущі фактори, оскільки багато з них не піддаються кількісній оцінці *(взаємодія між лікарськими препаратами, активність мікросомальних ферментів печінки тощо)*.

Час досягнення рівноважних *(стійких, постійних, стаціонарних рівнів) концентрацій* (C_{ss}) **лікарських засобів у біорідинах** визначається виключно їхнім періодом напіввиведення. Наприклад, 50 % рівноважної концентрації досягається протягом І періоду, тоді як 90 % С – протягом 3,3 періоду напіввиведення.

Якщо для досягнення C_{ss} потрібно відносно багато часу *(кілька діб і більше)*, то бажано розрахувати **навантажувальну дозу** лікарського препарату. Якщо час досягнення C_{ss} невеликий і лікарський препарат швидко виводиться з організму, то потрібна лікарська форма з контрольованим вивільненням лікарської речовини.

Тривалість реєстрації концентрацій лікарських засобів у біорідині. Для того щоб визначити частоту прийому препарату, необхідно адекватно оцінити його концентрації у біорідинах, які вищі за мінімальну терапевтичну концентрацію *(рис. 9)*.

Тривалість фармакологічних ефектів. Для деяких лікарських препаратів не існує прямої кореляції між їх концентрацією у плазмі крові та фармакологічною дією. Трапляється, коли ефект від прийому лікарського препарату триває довго, при цьому вміст препарату в плазмі вдається визначити протягом короткого часу.

Період напіввиведення *(напівіснування) лікарського препарату — це час, протягом якого його концентрація в біорідині знижується вдвічі (рис. 7)*. Період напіввиведення лікарського препарату — це важливий показник, необхідний для розрахунку схеми застосування, що сприяє підтримці рівноважних концентрацій лікарського засобу при його курсовому призначенні. Однак інтервали дозування можна розрахувати і через напівперіод фармакологічного ефекту або виходячи з безпеки прийому лікарського препарату. Наприклад, період напіввиведення *діазепаму* становить понад 30 год, проте препарат призначають у малих дозах 2–3 р/день для зменшення седативного ефекту.

Деякі лікарські препарати накопичуються в організмі після багаторазового застосування. Це, як згадувалося вище, називається кумуляцією. Особливо

обережним треба бути при використанні засобів із тривалим періодом напіввиведення.

Коли після досягнення стаціонарної концентрації препарату в плазмі крові пацієнт припиняє його приймати, вміст препарату протягом певного часу знижується до нульового рівня. Крива, що описує залежність зниження концентрації препарату в плазмі від часу, протилежна кривій акумуляції; зниження концентрації на 50 % від величини C_{ss} відбудеться протягом 1 періоду напіввиведення, до 10 % C_{ss} — протягом 3,3 періоду, і препарат практично зникне із плазми крові протягом 5–7 періодів напіввиведення.

При багаторазовому застосуванні деяких лікарських препаратів, наприклад, *фенобарбіталу, фенітоїну*, у печінці зазвичай підвищується рівень мікросомальних ферментів. Оскільки ці ферменти метаболізують інші препарати, швидкість елімінації останніх збільшується. Тому доза лікарського препарату на тлі індукції мікросомальних ферментів може бути недостатньою. Особливо це важливо враховувати при клінічних випробуваннях нових протисудомних препаратів, оскільки більшість пацієнтів уже приймали препарати, що індукують мікросомальні ферменти.

Препарат, який індукує мікросомальні ферменти, може прискорювати власний метаболізм *(аутоіндукція)*, що веде до зниження фармакотерапевтичної дії. Зазвичай індукція ферментів настає через 3–10 днів від початку прийому лікарського препарату.

Швидкість та спосіб всмоктування, розподілу, проникнення лікарських препаратів у різні тканини організму можуть вплинути на вибірковість і тривалість їхньої дії.

Механізми всмоктування *(абсорбції)* лікарських засобів та проникнення крізь біологічні мембрани ідентичні та поділяються на пасивну дифузію, полегшену дифузію, фільтрацію, активний транспорт, піноцитоз. Шляхом пасивної дифузії за градієнтом концентрації проникають ліпофільні неполярні сполуки *(слабкі кислоти, слабкі основи).* Полегшена дифузія лікарських засобів також відбувається за градієнтом концентрації, але за допомогою переносників, якими виступають білки *(глюкоза).* Фільтрація характерна для проникнення гідрофільних речовин крізь водні пори в мембрані (сечовина). Активний транспорт здійснюється за допомогою транспортних систем, проти градієнта концентрації *(серцеві глікозиди).* Піноцитоз відбувається шляхом оточення зовнішньою поверхнею мембрани великих молекул або агрегатів молекул, утворення вакуолі, яка відокремлюється від мембрани, занурюється всередину клітини, де вміст бульбашки звільняється *(жиророзчинні вітаміни)*.

Після надходження до системного кровообігу препарати розподіляються в органах і тканинах рівномірно або нерівномірно. Так, *гідрофільні лікарські засоби* розподіляються нерівномірно, не проникаючи у клітини, а розподіляючись переважно у плазмі крові та інтерстиціальної рідини. Характер розподілу залежить як від здатності розчинятися у воді та ліпідах, так і від міцності зв'язування з білками, інтенсивності кровопостачання органів і тканин.

При розподілі в організмі деякі лікарські засоби частково затримуються й накопичуються у різних органах і тканинах внаслідок оборотного зв'язування лікарських засобів з білками, ліпідами, нуклеотидами. Цей процес називається **депонуванням**. Наприклад, барбітурати швидко залишають системний кровообіг і переходять до жирової тканини, з якої вони повільно вивільняються. Різні барбітурати мають різну спорідненість до жирової тканини і, отже, характеристики розподілу. Останні визначають величину дози та періодичність її призначення.

Багато лікарських препаратів оборотно взаємодіють з такими білками плазми, як, наприклад, альбумін. З фармакологічним ефектом корелює переважно вміст "вільної" фракції препарату. Будь-яка зміна зв'язування *(особливо для препаратів, що зв'язуються з білками на 90% і більше)* може вплинути на їхній терапевтичний та/або токсичний ефект.

Гіпоальбумінемія або призначення препарату в поєднанні з іншими лікарськими засобами, що конкурують з ним за місце зв'язування з білками плазми, може збільшити рівні "*вільних*" фракцій, що, безсумнівно, позначиться на ефективності дії.

Лікарські препарати в організмі підлягають процесам, які, як правило, ведуть до їх нейтралізації та елімінації. Деякі легкорозчинні у воді сполуки елімінуються нирками у незміненому вигляді, інші вступають у ферментативні реакції, що змінюють їхню хімічну будову.

Метаболізм, або **біотрансформація** — це загальне поняття, що відображає хімічні зміни лікарських речовин в організмі. Найчастіше результатом метаболізму є, з одного боку, зниження розчинності препарату в жирах *(зниження ліпофільності)* і підвищення розчинності у воді *(підвищення гідрофільності),* а з іншого — зміна фармакологічної активності. Біотрансформація ліпофільних лікарських засобів відбувається під впливом ферментів печінки, локалізованих у мембрані ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів. Ці ферменти називаються мікросомальними *(оксидази змішаних функцій, або монооксигенази, основним компонентом системи є цитохром Р450-редуктаза та цитохром Р450 — гемопротеїн, який пов'язує молекули лікарського засобу та кисень у своєму активному центрі).* Реакція перебігає за участю НАДФН *(наприклад, шляхом гідроксилювання перетворюється фенобарбітал, дезамінування — діазепам, N-окислення — морфін, S-окислення — фенотіазин).*

У плазмі крові, у печінці, кишечнику, легенях, шкірі, слизових оболонках та інших тканинах є немікросомальні ферменти, локалізовані в цитозолі та мітохондріях *(новокаїнамід, кислота ацетилсаліцилова піддаються гідролізу в плазмі крові).* Реакції кон'югації, в які вступають лікарські засоби, зазвичай перебігають після завершення мікросомального та немікросомального окиснення *(сульфадиметоксин утворює аміди з глюкуроновою кислотою, а сульфадимезин — з оцтовою).* У процесі кон'югації утворюються високопо-

лярні гідрофільні сполуки, які швидко екскретуються із сечею, більшість метаболітів також піддається кон'югації.

Лише невелика кількість ліків виводиться нирками у незміненому вигляді. Найчастіше це "малі молекули", здатні перебувати в іонізованому стані при фізіологічних значеннях pH. Фармакологічно активні органічні молекули переважно ліпофільні та залишаються неіонізованими при фізіологічних значеннях pH. Такі препарати зазвичай пов'язані з білками плазми, погано фільтруються у ниркових клубочках і одночасно легко реабсорбуються у ниркових канальцях.

Метаболізм спрямований на підвищення розчинності молекули лікарського засобу, що сприяє його виведенню з організму із сечею. Іншими словами, ліпофільні лікарські препарати перетворюються на гідрофільні сполуки, що легко виводяться з організму *(рис. 9)*.

Ниркова екскреція лікарських засобів відбувається за участю ***клубочкової фільтрації*** *(через міжклітинні проміжки в ендотелії капілярів ниркових клубочків вони потрапляють в просвіт канальців)*; ***активної секреції*** у просвіті канальців та ***реабсорбції*** шляхом пасивної дифузії крізь мембрани ниркових канальців за градієнтом концентрації із зони з високою концентрацією в зону низької концентрації.

Деякі лікарські засоби, які погано всмоктуються, виводяться з фекаліями *(ністатин)*, інші виділяються з жовчю у просвіт кишечника та виводяться з екскрементами *(рифампіцин)*. Деякі препарати після виділення з жовчю в кишечник повторно всмоктуються *(ентерогепатична циркуляція, наприклад, морфін)*. Газоподібні засоби для наркозу *(закис азоту)* виводяться легенями, препарати галогенів — потовими та слинними залозами (йодиди), сльозовими залозами *(рифампіцин)*, молочними залозами *(цитостатики)*.

Зміна фармакологічної активності лікарських препаратів в результаті метаболізму може відбуватися за такими напрямками:

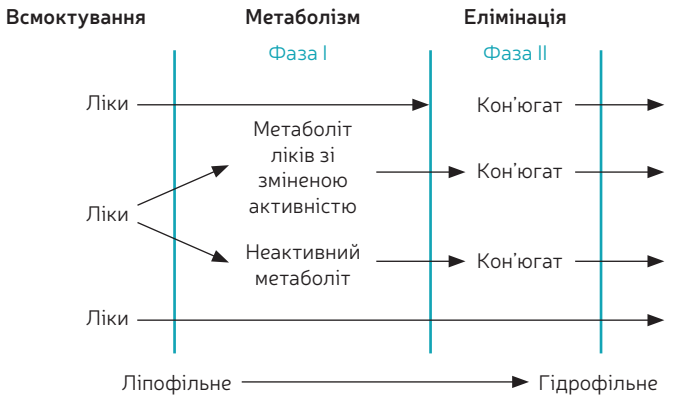


Рис. 9. Фази метаболізму лікарських препаратів

- фармакологічно активна речовина перетворюється на *фармакологічно неактивну*, що характерно для більшості ліків;
- фармакологічно активна речовина на першому етапі перетворюється на *іншу фармакологічно активну*. Приклади представлені у *таблиці 7.*

Проліки. До проліків відносяться вихідно неактивні ліки, що перетворюються в організмі на фармакологічно активні речовини *(рис. 10, табл. 8)*.

Однією з цілей створення проліків є поліпшення фармакокінетичних властивостей, що прискорює та збільшує їхнє всмоктування. Так було розроблено складні ефіри ампіциліну — *пивампіцин, талампіцин* і *бікампіцин*, які, на відміну від ампіциліну, практично повністю всмоктуються після прийому всередину *(98–99 %)*. У печінці ці препарати піддаються гідролізу під дією ферментів карбоксіестераз до ампіциліну, який і має антибактеріальну активність.

Таблиця 7. Лікарські препарати, метаболіти яких зберігають фармакологічну активність

Активний лікарський препарат	Активний метаболіт
Алопуринол	Алоксантин
Амітриптилін	Нортриптилін
Кислота ацетилсаліцилова	Саліцилова кислота
Ацетогексамід	Гідроксигексамід
Верапаміл	Норверапаміл
Глютетимід	4-гідроксиглютетимід
Діазепам	Оксазепам
Дилтіазем	Міноксидилу сульфат
Іміпрамін	Дезіміпрамін
Кодеїн	Морфін
Лідокаїн	Моноетилгліцинксилідид
Меперидин	Нормеперидин
Міноксидил	Міноксидил сульфат
Морфін	Морфін-6-глюкуронід
Прокаїнамід	N-ацетилпрокаїнамід
Пропранолол	4-гідроксипропранолол
Спіронолактон	Канкренон
Фенілбутазон *(бутадіон)*	Оксифенілбутазон
Флуразепам	Дезетилфлуразепам
Хлорохін	Гідроксихлорохін

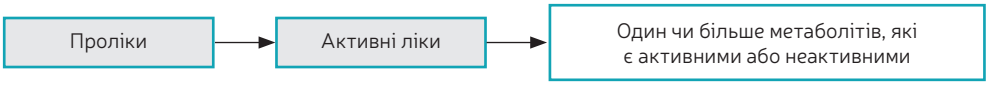


Рис. 10. Схема перетворення проліків у метаболіт(и)

Ще одним прикладом проліків є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту *(АПФ)*, які містять карбоксильну групу. Так, *еналаприл* всмоктується при пероральному прийомі на 60 % і гідролізується в печінці під впливом карбоксіестераз до активного еналаприлату. Треба відзначити, що еналаприлат при введенні всередину всмоктується лише на 10 %.

Таблиця 8. Лікарські препарати, що є проліками

Проліки	Активний метаболіт
Азатіоприн	6-меркаптопурин
Преднізон	Преднізолон
Суліндак	Суліндак сульфід
Хлоралгідрат	Трихлоретанол
Циклофосфан	4-кетоциклофосфан
Еналаприл	Еналаприлат

Метою створення проліків є також підвищення безпеки фармакотерапії. Наприклад, *суліндак* при прийомі всередину не подразнює слизову оболонку шлунка, тому що не блокує синтез цитопротекторних простагландинів у ній. Лише в печінці суліндак гідролізується з утворенням активного сульфіду суліндаку.

Ще одна мета створення проліків — підвищення вибірковості дії лікарських препаратів, що також підвищує їхню ефективність та безпеку. *Дофамін* призначають для посилення ниркового кровообігу *(при гострій нирковій недостатності)*, проте він впливає на міокард та судини. При цьому підвищується артеріальний тиск, виникають тахікардія та аритмії. Приєднання до дофаміну залишку глутамінової кислоти призвело до створення препарату *глутаміл-дофа*. Глутаміл-дофа гідролізується до дофаміну тільки в нирках під дією глутамілтранспептидази та декарбоксилази L-ароматичних амінокислот і, таким чином, практично не впливає на центральну гемодинаміку.

Проліки можуть мати як активні, так і неактивні метаболіти.

У пацієнтів, які приймають лікарські препарати, іноді розвивається толерантність до них, тобто зниження реакції на прийом препарату, що може вимагати збільшення дози для прояву еквівалентного ефекту.

Ефекти взаємодії між лікарськими препаратами можуть привести до синергізму бажаних ефектів, зниження терапевтичних ефектів, токсичних побічних реакцій, незвичайних або складних ефектів, які важко класифікувати. Взаємодія ліків описується кількома механізмами: *лікарською несумісністю* при застосуванні препаратів, *індукцією мікросомальних ферментів*, спричиненою одним препаратом, що впливає на метаболізм іншого, та *нирковими ефектами* одного препарату, що змінює елімінацію іншого. Треба враховувати можливі взаємодії ліків при їх комбінованому застосуванні.

1.4. Методологія спортивної фармакології

1.4.1. Нервова та гормональна регуляція м'язової діяльності

1.4.1.1. Нервова система

Рух планується у мозку, а реалізується на периферії м'язами. Зв'язок між мозком і працюючими м'язами здійснюється за допомогою нервових волокон і синапсів вегетативної нервової системи *(симпатичної та парасимпатичної).* Порушення чи ослаблення цих зв'язків впливає на точність виконання завдань мозку, які він посилає працюючим м'язам, особливо — на координацію рухів. При цьому втома та порушення координації рухів є причиною спортивних травм висококваліфікованих спортсменів, які виконують певні вправи автоматично *(після багаторазових повторень у процесі тренування)*.

Процес тренування, особливо освоєння нових навичок *(стиль стрибків, гімнастичні вправи, кидки у боротьбі тощо),* за своєю суттю є вдосконаленням умовно-рефлекторної діяльності, доведення її до автоматизму. Стереотип руху, що формується, є основою успіху спортсмена. Деякі тренери в процесі тренування вдаються до такого прийому: щоб спортсмен зміг подолати зневіру у свої сили, йому дають заборонений препарат, що допомагає виконати нове складне завдання *(проплисти відрізок дистанції або пробігти стометрівку з підвищеною швидкістю, стрибнути у довжину тощо).* Таким чином виробляється та закріплюється новий стереотип руху. На змаганнях замість забороненого препарату спортсмен отримує плацебо — схожу за формою таблетку або капсулу, що не має допінгу у своєму складі. Установка на перемогу, що сформувалася в центральній нервовій системі *(ЦНС)* під час тренування, приносить високий результат і на змаганнях.

Іноді на змаганнях використовують заборонені препарати для виконання тактичних завдань. Наприклад, у якийсь момент штучно завищується темп бігу — до рівня, який не здатні витримати спортсмени, що беруть участь у забігу. Цей темп створює не найсильніший бігун під дією допінгів. Він пробігає половину дистанції та падає, вибуваючи зі змагань і не потрапляючи таким чином під контроль допінгової експертизи. Він виконав своє завдання: спортсмени розтягнулися на дистанції, і майбутній чемпіон *(з розрахунку на якого вся ця операція і здійснювалася)* починає набирати хід, тоді як його конкуренти вже добряче видихалися.

Центральна та вегетативна нервові системи самі є об'єктом впливу багатьох фармакологічних препаратів, більшість з яких заборонені **Міжнародним**

олімпійським комітетом *(МОК)* та Всесвітнім антидопінговим агентством *(ВАДА)* як допінги *(психомоторні стимулятори, інгібітори холінестерази, інгібітори моноамінооксидази тощо)*.

Головний мозок має високу швидкість обміну речовин з переважанням аеробних процесів. У дорослої людини мозок, що становить 2 % від маси тіла, споживає 20–25 % усього кисню, що надходить до організму, і витрачає 400 ккал/добу. Мозок у стані спокою поглинає 90 % глюкози крові. Навіть короткочасна гіпоксія призводить до незворотних змін у діяльності нервових клітин *(у корі мозку через 5–6 хв, у стовбуровій частині мозку через 15–20 хв, а в спинному мозку — через 20–30 хв).* Основне джерело енергії для мозку — глюкоза *(115 г/добу у спокої)*, яка надходить із кров'ю.

Передача нервових імпульсів по нейрону та в синапсах, функціонування іонних каналів і синтез нейропередавачів здійснюються за рахунок енергії АТФ. Тому при ішемії мозку виправдано застосування препаратів метаболічної дії, антиоксидантів та антигіпоксантів. Функціональні ішемічні стани, що переходять у стійку ішемію, несуть небезпеку виникнення ішемічного інсульту у спортсменів.

1.4.1.2. Ендокринна система

Ендокринна система контролює всі види обміну речовин і залежно від обставин може мобілізувати резервні можливості в умовах тренування та змагань. Вона забезпечує відновлення організму після інтенсивних фізичних навантажень. До того ж, відповіді гормональних систем суттєво різняться залежно від рівня навантажень *(великої чи помірної зон потужності)*. При помірній потужності й тривалій роботі мають місце підвищення концентрації *соматотропіну* та *кортизолу*, зниження концентрації *інсуліну* та наростання концентрації *трийодтироніну*.

Робота великої потужності супроводжується високими рівнями *соматотропіну, кортизолу, інсуліну* та *трийодтироніну*. Перші два гормони забезпечують розвиток спеціальної працездатності, а тому їх зростання у процесі підготовки у мікро-, мезо- та макроциклах свідчить про підвищення спортивного результату. Встановлено, що висококваліфіковані марафонці у стані спокою мають низькі або середні показники соматотропіну. Однак під час змагань на 42,195 км концентрація соматотропіну у крові значно підвищується, що забезпечує високий рівень працездатності на тривалий час.

Соматотропін (СТГ, соматотропний гормон, нормальна концентрація в крові у стані спокою 0–6 нг/мл) контролює анаболічні процеси в організмі *(зростання, розвиток, маса тіла та окремих органів).* У дорослому організмі вплив на ростові функції значною мірою втрачається, а на анаболічні *(синтез білка, вуглеводний та жировий обміни)* — зберігається. Це й стало підставою для заборони соматотропіну як допінгу МОК і ВАДА.

Іншим найважливішим гормоном адаптації є *кортизол*, що контролює вуглеводний та білковий обміни. Кортизол впливає на працездатність за рахунок катаболічного механізму, при якому відбувається забезпечення печінки *глікогеном* та *кетогенними амінокислотами*. У комплексі з катаболічним механізмом *(інгібіція синтезу білка в лімфоїдній та сполучній тканині)* рівні глюкози у крові спортсменів підтримуються на високому рівні. Цей гормон також заборонено застосовувати як допінг МОК і ВАДА.

Інсулін *(або С-пептид-фрагмент молекули інсуліну та показник утворення інсуліну)* регулює рівень глюкози та її транспорт крізь клітинні мембрани м'язів та інших клітин. Нормальна концентрація інсуліну становить 5–20 мкод/мл. Недостатність інсуліну лімітує працездатність внаслідок зниження проникності клітин для глюкози.

Секреція інсуліну підвищується при навантаженнях великої потужності, що призводить до збільшення проникності біологічних мембран глюкози *(збільшується гліколіз)*. Працездатність забезпечується за рахунок вуглеводного обміну. При помірних фізичних навантаженнях концентрація інсуліну знижується; це сприяє переключенню з *вуглеводного* обміну речовин на *ліпідний*, що так необхідно для тривалої роботи, коли запаси глікогену значно знижені.

Гормони щитоподібної залози тироксин *(T_4)* та трийодтиронін *(T_3)* регулюють стан основного обміну, споживання кисню та окисне фосфорилювання. Основний ефект впливу на обмінні процеси *(до 75 %)* забезпечує T_3. Зсуви концентрацій гормонів щитоподібної залози лімітують працездатність та розвиток витривалості спортсменів *(роз'єднуються дихання з фосфорилюванням та інгібується окисне фосфорилювання у мітохондріях м'язів, знижується ресинтез АТФ)*.

На підставі обстежень бігунів-марафонців виявлено залежність спеціальної працездатності від співвідношення СТГ та кортизолу. Показник кореляційного відношення дорівнює 0,95 *($p < 0,01$)*. Дослідження ендокринної функції конкретного спортсмена дозволяє виявити його перспективність та готовність виконати фізичну роботу з найкращим результатом.

Іншим важливим аспектом прогнозування спортивної працездатності є визначення резервних та наявних можливостей кори надниркових залоз по секреції кортизолу у відповідь на стимуляцію кортикотропіном *(АКТГ)*. Висока секреція кортизолу свідчить про готовність спортсмена виконувати фізичне навантаження в оптимальному режимі.

Фізична працездатність чоловіків та жінок багато в чому залежить від тестостерону. Цей гормон визначає стан спортивної агресивності, темпераменту та наявність установки на перемогу під час виконання завдання.

Препарати гормонів *(тестостерону та його похідних — анаболічних стероїдів, соматотропіну, адренокортикотропіну, гонадотропіну, еритропоетину)* штучно підвищують спортивну працездатність, а тому розглядаються МОК і ВАДА як допінги, що заборонені до застосування у змаганнях та навчально-тренувальному процесі.

1.4.2. Енергетична основа руху

Навіть в абсолютному спокої *(уві сні)* людині потрібна енергія для забезпечення роботи внутрішніх органів. Зрозуміло, що будь-який вид діяльності потребує витрати енергії. У *таблиці 9* наведено дані про витрати енергії у різних станах та видах спорту у перерахунку на 1 кг маси тіла людини на годину.

Всупереч існуючим помилковим поглядам, спорт і фізична робота не так вже й багато "спалюють" калорій, на що звернули увагу німецькі автори *(В. Кремер і Г. Тренклер, 2000)*. У *таблиці 10* наведено відомості про витрати енергії під час роботи протягом 1 год та калорійність деяких харчових продуктів.

Рухова активність забезпечується скоротливою здатністю м'язів, яка залежить від швидкості акумуляції та витрати енергії. Між витратою та відновленням енергії існує динамічна рівновага, яка залежить від багатьох чинників і суттєво різниться, наприклад, у бігунів: спринтера у забігу на 60 м та стаєра — на 42,195 км.

Таблиця 9. Витрата енергії залежно від виду діяльності

Вид діяльності	Витрата енергії (кал/год)
Лежачи без рухів уві сні	0,93
Лежачи після сну	1,10
Сидячи	1,43
Стоячи	1,63
Ходьба повільна	2,86
Ходьба 2,22 м/с	10,00
Ходьба угору 0,55 м/с	17,10
Біг 3,1 м/с	6,60
Біг 6,6 м/с	85,00
Біг на лижах 4,2 м/с	16,80
Біг на ковзанах 5,4 м/с	12,70
Плавання 1,16м/с	25,80
Їзда на велосипеді 30,00 км/год	12,00
Бокс тренування	12,84
Фехтування на шаблях	9,35

Джерело: Grafe, Jakowlew (1999) зі скороченням.

Таблиця 10. Енерговитрати організму під час різних видів діяльності та калорійність деяких харчових продуктів

Робота протягом 1 год	Калорії	Адекватні продукти
Гра на фортепіано	100	Одне яблуко
Повільна їзда на велосипеді	140	Склянка пива
Робота з пилососом	150	Два варені яйця
Швидка ходьба	210	Дві склянки кока-коли
Настільний теніс	280	Сендвіч з тунцем
Підйом сходами	320	Свиняча відбивна
Теніс	340	Чотири скибочки шинки
Швидка їзда на велосипеді	400	Чотири млинці з сиропом
Швидке плавання	520	Десять часточок шоколаду
Біг по нерівній місцевості	590	Половина піци із сиром

Примітка: для чоловіка 70 кг.

Стратегія тренера та медико-біологічне забезпечення при тренуванні спортсменів, які спеціалізуються на спринтерських та стаєрських дистанціях, значно різниться. Тренування спринтера спрямоване передусім на вдосконалення швидкості, а стаєра — витривалості, тому перший тренує переважно свої швидкісні якості, а другий — витривалість. При цьому інтенсивність утворення енергії для реалізації поставлених завдань у них істотно різниться, отже, різним має бути й харчування *(його калорійність, дотримання необхідного співвідношення білків, вуглеводів і жирів, динаміка надходження кожного з інгредієнтів до організму тощо)*. Щоденні витрати калорій у різних видах спорту представлені у *таблиці 11.*

Загальна структура річного циклу підготовки практично у всіх видах спорту включає три основні періоди: *підготовчий, змагальний* та *перехідний*.

Підготовчий період поділяється на два етапи: *загальнопідготовчий (або базовий)* та *спеціальнопідготовчий*. Основні завдання *загальнопідготовчого етапу* — підвищення рівня фізичної підготовленості, вдосконалення фізичних якостей, що лежать в основі високих спортивних досягнень, вивчення нових складних змагальних програм. Під час *спеціального підготовчого етапу* стабілізуються обсяги тренувального навантаження, спрямовані на вдосконалення фізичної підготовленості, підвищується інтенсивність тренування.

Змагальний період *(період основних змагань)* поділяється на передзмагальний та етап безпосередньої підготовки до змагань *(рис. 11).* Ос-

Таблиця 11. Енерговитрати організму у різних видах спорту

Споріднені види спорту	Щоденна витрата (споживання) енергії в ккал
Швидкісно-силові види, вага тіла 65–75 кг	4200–6200
Спортивні ігри, вага тіла 70–75 кг	5200–5800
Види спорту на витривалість, вага тіла 65–80 кг	5100–6100
Єдиноборства, вага тіла 75 кг	5800
Силові види, вага тіла 80–90 кг	6600–7000

Примітка: за R. Donath, K. Schuler (1979).

новними завданнями змагального періоду є підвищення досягнутого рівня спеціальної підготовленості та досягнення високих спортивних результатів у змаганнях. Ці завдання вирішуються за допомогою змагальних і близьких до них спеціальнопідготовчих вправ. На передзмагальному етапі вирішуються завдання підвищення рівня підготовленості, виходу в стан спортивної форми та удосконалення нових техніко-тактичних навичок у процесі використання змагальних вправ. У кінці цього етапу зазвичай проводиться головне відбіркове змагання. На етапі безпосередньої підготовки до змагань відновлюють працездатність спортсменів після головних відбіркових змагань і чемпіонатів країни; вдосконалюють фізичну підготовленість і техніко-тактичні навички; у спортсменів створюють і підтримують високу

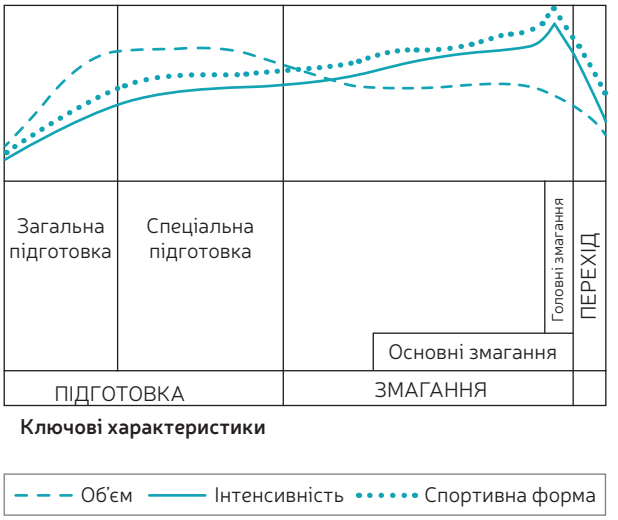


Рис. 11. Загальна структура тренувань в циклі підготовки до головних змагань

психічну готовність за рахунок регуляції і саморегуляції станів; моделюють змагальну діяльність; забезпечують оптимальні умови для максимального використання всіх видів підготовленості *(фізичної, технічної, тактичної та психічної)* з метою її трансформації в максимально можливий спортивний результат.

Перехідний період спрямований на забезпечення повноцінного відпочинку після тренувальних і змагальних навантажень, підтримання на визначеному рівні тренованості для забезпечення оптимальної готовності спортсмена до початку чергового циклу. Особливу увагу звертають на повноцінне фізичне і психічне відновлення. Тренування в перехідному періоді характеризується зниженням сумарного обсягу роботи і незначними навантаженнями. Обсяг роботи, порівняно з підготовчим періодом, скорочується приблизно в 3 рази, а число занять не перевищує 3–5 протягом тижня. Заняття з великими навантаженнями не плануються. Різноманітні засоби активного відпочинку і загальнопідготовчі вправи складають основний зміст перехідного періоду. В кінці перехідного періоду навантаження поступово підвищують, збільшують число загальнопідготовчих вправ та зменшують обсяг засобів активного відпочинку. Це сприяє комфортнішому переходу до наступного етапу підготовчого періоду чергового макроциклу.

При правильній побудові перехідного періоду спортсмен не тільки повністю відновлює сили, налаштовується на активну роботу, але й виходить на вищий рівень підготовленості порівняно з попереднім аналогічним періодом.

Енерговитрати в кожному періоді суттєво відрізняються, що вимагає особливої уваги до компенсації енергодаючих біомакромолекул залежно від виду виконуваної роботи *(анаеробної, змішаної чи аеробної)*. На представленій схемі не відображено період відновлення як після головних змагань, так і під час мікро-, мезо- та макроциклів. Однак на нього слід звернути серйозну увагу, щоб не спричинити ефект перетренування. Неадекватне харчування є одним із факторів, що спричиняє перетренованість.

Способи збереження енергії та реалізації її запасів для забезпечення руху поділяють на два типи: **анаеробний** та **аеробний**. Вони відрізняються між собою тривалістю процесу, його інтенсивністю та участю в ньому кисню.

Анаеробний алактатний (без участі лактату) шлях — без участі кисню, без утворення молочної кислоти, за рахунок енергетичних фосфатів — використовують для короткої та інтенсивної роботи *(спринт)*.

Анаеробний лактатний шлях — без участі кисню, з утворенням молочної кислоти, при окисленні глікогену та глюкози — використовують для середніх та довгих дистанцій.

Змішана зона анаеробно-аеробної продукції енергії характеризується участю кисню, використанням глікогену та вільних жирних кислот як джерела енергії.

Взаємодія процесів, участі кисню, джерел енергії:

1. *Анаеробні процеси*:
   - АТФ ⇒ АДФ + Р + вільна енергія.
   - креатинфосфат + АДФ ⇒ креатин + АТФ.
   - 2 АДФ ⇒ АТФ + АМФ.
   - глікоген або глюкоза + Р + АДФ ⇒ Лактат + АТФ.
2. *Аеробний процес*:
   - Глікоген, глюкоза, жирні кислоти + Р + O_2 ⇒ CO_2 + H_2O + АТФ.

АТФ є головною біомакромолекулою, яка забезпечує скорочення м'язів за схемою:

Актин + міозин + АТФ + H_2O ⇒ актин + міозин + АДФ + $Ф_{неорг.}$ = Робота

Нестача АТФ у клітині *(внаслідок підвищеного розпаду чи недостатнього синтезу)* лімітує спортивну працездатність.

Накопичення енергії в клітинах відбувається внаслідок надходження в організм енергетично цінних продуктів тваринного та рослинного походження.

При цьому вуглеводи забезпечують 60 %, жири — 25 %, білки — 15 % енергії, необхідної для виконання роботи. Швидкість накопичення чи відновлення енергії при попередній її витраті залежить від функціонального стану організму, виду спорту і навіть дії певних лікарських речовин.

Аеробне окиснення глюкози для подальшого синтезу АТФ відбувається на першому етапі до двох молекул піровиноградної кислоти, яка перетворюється на ацетил-КоА.

Окислення ацетил-КоА відбувається у циклі лимонної кислоти та дихального ланцюга. При цьому енергія АТФ витрачається на утворення тепла і накопичується у клітинах. Загальний вихід АТФ становить 38 молекул. Аеробний механізм утворення енергії *(АТФ)* з глюкози у 18 разів ефективніший за анаеробний. Одним із факторів, що стимулює надходження глюкози в клітини м'язів, є гіпоксія.

Шляхи ресинтезу АТФ *(КФ + АДФ ⇒ К + АТФ) залежно від витрати починають функціонувати паралельно та залежать від високої концентрації АДФ. З двох молекул АДФ утворюється одна молекула АТФ (2АДФ ⇒ АТФ + АМФ)*. Максимально ефективним є креатинкіназний шлях ресинтезу АТФ:

КФ + АМФ ⇒ АДФ + К;

КФ + АДФ ⇒ АТФ + К

Можливі наступні варіанти співвідношення відновлення та витрачання енергії:

- відновлення нормальне та витрата нормальна — *працездатність оптимальна;*
- відновлення недостатнє, а витрата нормальна — *працездатність знижена;*
- відновлення нормальне, а витрата підвищена — *працездатність знижена*.

Отже, щоб зберегти депо енергії постійним, слід або зменшити витрати, або збільшити відновлення. При спортивних навантаженнях інтенсивність витрати збільшується вдесятеро, у зв'язку з чим потрібно прискорити відновлення енергетичного депо. Це досягається за допомогою правильного харчування та фармакологічних препаратів-коректорів, які допомагають організму економити енергію поживних продуктів або прискорювати її спалювання.

Величини щоденної витрати енергії у різних видах спорту представлені у *таблиці 12.*

Енергетична ємність *(ккал)* основних енергодаючих продуктів у людини масою в 75 кг представлена в *таблиці 12.*

Таблиця 12. Найважливіші біомакромолекули — джерела енергії, що утворюються з продуктів харчування в організмі при масі тіла 75 кг

Енергетичні біомакромолекули	Енергетична цінність (ккал)
АТФ	1,5
Креатинфосфат	3,5
Глікоген	1200
Ліпіди	50 000

Джерело: P. Astrand, 1970.

Запаси енергії в організмі людини і зберігаються, і використовуються по-різному, зокрема у різних видах спорту — одні, де потрібен високий рівень витривалості, витрачають дуже багато енергії, а другі — наприклад, спринт — набагато менше. Звідси випливає, що для забезпечення достатньої кількості енергії передусім слід враховувати конкретні умови: для виконання якої роботи у якому виді спорту потрібна енергія, і про який період спортивної діяльності йдеться *(мікро-, мезо- чи макроцикли, змагання чи час після них).*

У різні періоди підготовки *(відновлення чи змагання)* витрати енергії можуть становити від 1500 до 10 000 ккал/день.

Співвідношення основних джерел енергії залежно від видів спорту наведено у *таблиці 13.*

Харчування спортсменів протягом навчально-тренувального процесу, перед змаганнями, під час та після них кардинально різниться.

Таблиця 13. Необхідне відсоткове співвідношення білків, вуглеводів та жирів залежно від видів спорту

ВИДИ СПОРТУ	Вуглеводи,%	Білки,%	Жири,%
Швидкісно-силові: важка атлетика, метання, усі види спринту, волейбол, слалом, стрибки, бобслей	42	22	36
Витривалість з високим силовим компонентом: шосейні перегони, ковзанярський спорт *(1500 м)*, біатлон, лижні перегони, плавання *(200–1500 м)* тощо	56	17	27
Витривалість: марафонський біг, ходьба на 20 та 50 км, середні та довгі дистанції у легкій атлетиці та лижних гонках тощо	60	15	27
Єдиноборства: бокс, боротьба, фехтування, східні тощо	50	20	30
Ігрові види: футбол, хокей, баскетбол, водне поло, гандбол, теніс тощо	54	18	28
Складнокоординаційні види: гімнастика, усі види стрілянини, гольф, кінний спорт, авто- та мотогонки тощо	56	16	28

При великих м'язових навантаженнях істотно зростає потреба в основних харчових інгредієнтах, зокрема макро- і мікроелементах. Недостатня насиченість раціону харчування спортсменів макро- та мікроелементами може супроводжуватися різними патологічними станами. Так, у спортсменів часто розвивається дефіцит заліза *(спортивна анемія)*, латентні дефіцити магнію, цинку, хрому, що призводить до зниження рівня досягнень.

Прогалини в розумінні принципів фармакологічної корекції фізичної працездатності людини пов'язані з розривом між результатами, отриманими, з одного боку, на простих біологічних моделях у молекулярній біології, а з іншого — при випробуваннях *(включаючи мікробіопсію, аналіз ультраструктури м'язових волокон, маркерних ферментів мітохондрій, метаболізму, гормонального профілю тощо)* лікарських речовин на спортсменах високої кваліфікації, головними якостями яких є сила, швидкість, витривалість, координація рухів та багато іншого.

Розроблена близько 60 років тому В. С. Фарфелем **класифікація зон потужності** широко застосовується як у спортивній практиці, так і в теорії та методиці фізичного виховання. Ця класифікація була складена на основі аналізу світових досягнень з бігу у чоловіків. Графік залежності "швидкість – час" поділяється на 4 **зони відносної потужності**.

Перша зона характеризується максимальною потужністю, де час роботи не перевищує 20–30 с і лімітується ресурсами макроергічних фосфатів у м'язових клітинах, особливо креатинфосфатом.

До другої зони *(субмаксимальної)* було включено середні дистанції, при яких час роботи становить 3–5 хв, а джерелом енергії є анаеробно-гліколітичний процес.

Третя зона — великої потужності — властива основній частині стаєрських дистанцій з тривалістю бігу 20–30 хв. Для неї характерним є змішане енергозабезпечення, що реалізується за рахунок аеробних та анаеробних процесів.

Четверта зона — помірної потужності — включає всі суперстаєрські дистанції. Час бігу становить кілька годин, а енергозабезпечення залежить від анаеробних процесів.

Провівши детальний аналіз, В. Д. Сонькін та О. В. Тіунова істотно доповнили висунуту концепцію і на підставі великого статистичного матеріалу зробили власні висновки щодо різних вікових груп, а також найкращих світових досягнень. Виявилося, що *приріст* світових досягнень у чоловіків в зонах *великої* та *помірної* потужності більш виражений, ніж в зонах *максимальної* та *субмаксимальної* потужності. Середня швидкість, з якою долається кожна дистанція, на 4 % у спринті та на 24 % у стаєрі вище, ніж це було 50 років тому. Відзначено також, що відмінності у витривалості чоловіків та жінок тим більші, чим нижча потужність навантаження *(швидкість бігу)*.

Слід зазначити, що 60 років тому спортсмени практично не застосовували сучасні стимулятори працездатності, а останні 10–15 років вони використовуються дуже широко. Не слід вважати, що різниця у досягненнях спортсменів залежить лише від фармакологічних впливів. Важливим чинником слід визнати і вдосконалення методики педагогічної підготовки.

Ці передумови необхідні для обговорення специфіки дії різних лікарських засобів залежно від потужності роботи, її тривалості та енергозабезпечення. Зазначимо, що питанням "фармакологічної підготовки" у всіх цивілізованих країнах приділяється значна увага у медико-біологічному забезпеченні не лише спортсменів, але й інших контингентів, які потребують цього. З огляду на це, необхідно розглядати дію лікарських речовин з урахуванням наведених вище даних.

Насамперед, слід звернути увагу на можливу функціональну недостатність поповнення енергії для здійснення рухів. За **способом енергозабезпечення** розрізняють: ***анаеробну***, ***змішану*** та ***аеробну зони***, за **тривалістю роботи** виділяють **спринтерські** та **стаєрські дистанції** *(від кількох секунд до кількох годин)*, за **функцією м'язів** розрізняють ***силову, вибухову*** та ***швидкісну витривалість***, за **видами спорту** — ***загальну*** та ***спеціальну витривалість***. Спортивні лікарі враховують ці чинники при виборі лікарських засобів, що прискорюють процеси відновлення та підвищують працездатність спортсменів.

Десятиліттями не змінювалися рекорди в спринтерських дистанціях, незважаючи на те, що використовувалися найсучасніші педагогічні прийоми, а також адекватне недопінгове фармакологічне забезпечення.

У розрядників та людей, які займаються оздоровчою фізичною культурою, за тих же педагогічних та фармакологічних прийомів, приріст працездатності може досягти 10–100 %. Це необхідно враховувати при порівнянні працездатності спортсменів різної спортивної кваліфікації. При плануванні експериментально-клінічних досліджень отримати практичне підвищення спортивної працездатності на 1–2 % можна тільки в тому випадку, якщо приріст працездатності тренованих експериментальних тварин становить 200–400 %.

Принципові дані щодо співвідношення відсотка приросту працездатності у експериментальних тварин і тренованої людини наведено в *таблиці 14.*

Ці численні експериментально-клінічні дані, що дозволяють оцінити "силу" дії різних фармакологічних препаратів *(допінгової та недопінгової структури)*, а також інших неспецифічних впливів на організм спортсмена, отримані в результаті аналізу обстеження тисяч спортсменів і десятків тисяч експериментальних тварин.

У міру еволюції всього живого, з'являються довільні форми руху, які управляються самим організмом і потребують автономних джерел енергії.

Рух формується в мозку, а реалізується на периферії, що має на увазі нерозривну єдність багатоступінчастої системи регуляції в управлінні рухом, а також енергозабезпечення, доставку продуктів метаболізму до працюючих м'язів, звільнення від відпрацьованих речовин та їх елімінацію з організму. Саме ця багатоступінчаста система і є об'єктом дії *(точкою застосування)* фармакологічних препаратів, які є засобами, що коригують її функціональний стан.

Як видно з даних *таблиці 14*, приріст працездатності зменшується як між нетренованими і тренованими мишами та щурами, так і залежно від кваліфікації тренованих спортсменів.

Таблиця 14. Співвідношення приросту працездатності експериментальних тварин і спортсменів різної кваліфікації у % в тесті бігу на тредбані зі ступінчастим фізичним навантаженням "до відмови"

Миші	Щури	Особи, що займаються оздоровчою фізичною культурою	Кандидати у майстри спорту	Майстри спорту міжнародного класу	Оцінка результату
400	357	163	6	1,3	Дуже добре
300	185	49	4Д	0,9	Добре
200	132,7	28,5	2,1	0,8	Задовільно
100	86,2	18,3	1,2	0,7	Слабкий ефект
10	5,7	9,3	0,3	0,01	Практично немає ефекту

Примітка: таблиця складена на підставі аналізу архівних матеріалів, отриманих протягом 24-річних спостережень за спортсменами різної кваліфікації та в експериментах з тваринами.

Вивчення фактичної ефективності дії біологічно активних речовин на спортивну працездатність включає ряд стадій, які слідують одна за одною і можуть бути показником перспективності практичного застосування того чи іншого препарату в спортивній, військовій та космічній медицині, оскільки виявляють ряд показників, які свідчать про те, чи слід продовжувати подальші, іноді високовитратні дослідження. Це насамперед:

- виключення прийому допінгів перед дослідженням;
- антропометричні виміри структури та маси тіла;
- тип харчування з переважанням або нестачею тих чи інших інгредієнтів *(у спорті цьому приділяється особлива увага)*;
- видові та статеві відмінності *(тому у спорті проводиться не тільки допінговий, а й статевий контроль)*, як у людей, так і у тварин;
- генетична схильність до виконання тієї чи іншої роботи: швидкісної, силової, на витривалість, координацію, психічної стійкості залежно від переважання м'язових волокон, що швидко або повільно скорочуються, в структурі м'язів: чемпіонами світу з витривалості *(стаєрами)* є перелітні птахи, особливо гуси, які можуть подолати відстань понад 2500 км, а найкращими спринтерами є гепарди, які протягом кількох секунд можуть розвинути швидкість понад 110 км/год;
- тип нервової та гормональної систем, що визначає перевагу тієї чи іншої спортивної діяльності *(звідси і створено класифікацію видів спорту: єдиноборства; циклічні, швидкісно-силові, ігрові та складнокоординаційні види спорту)*;
- резервні та наявні можливості кори надниркових залоз *(вивільнення кортизолу, співвідношення СТГ/кортизол)*;
- інші гормональні системи: АКТГ – кора надниркових залоз, гіпофіз – гонади та інші гіпоталамо-гіпофізарні системи регуляції, які обумовлюють інтенсивність метаболічних процесів СТГ, ТТГ, інсуліну, еритропоетину тощо;
- фармакокінетичні особливості *(внаслідок інтенсивнішої метаболічної біотрансформації ліків цитохромами Р450 та іншими)*. Вони можуть відбуватися у десятки разів активніше. Тому тривалість і сила ефекту лікарських речовин істотно відрізняються. Ряд тренерів та лікарів помилково вважають, що, впливаючи на системи біотрансформації, можна, з одного боку, подовжити ефекти допінгів, якщо це потрібно, а з іншого, навпаки, прискорити процес елімінації допінгових компонентів та їхніх метаболітів з організму спортсмена, щоб їх не виявляли у сечі. Саме з цією метою застосовують сечогінні та маскуючі засоби. Останні найчастіше являються поліциклічними сполуками, які при хромато-мас-спектрометричних дослідженнях ускладнюють процес ідентифікації специфічних піків застосованого допінгу. Проте здебільшого це — самообман, що підтверджується численними допінговими скандалами;

- фармакодинамічні характеристики *(величини ефективних застосовуваних доз, які зазвичай вищі за фармакопейні)*;
- фармакогенетичні параметри у генетично обдарованих суб'єктів *(спортсменів високої кваліфікації)* можуть або підсумовуватись, або нівелюватись *(індивідуальною чутливістю, системами метаболізму, що може бути причиною парадоксальних або ультрапарадоксальних реакцій)*. Так, ефект *амфетамінів* далеко не завжди може бути лише психостимулюючим, що є класичними прикладами воєнних часів, коли лікарі в сотнях випадків констатували парадоксальні ефекти для цієї групи лікарських речовин.

Таким чином, очевидно, що приріст працездатності спортсменів *оберненo пропорційно* залежить від їх спортивної кваліфікації. Це, певно, визначається ступенем адаптації кожного спортсмена до межі адаптації до фізичного навантаження в кожному конкретному виді спорту.

Не слід очікувати від спортсмена високої кваліфікації різкого приросту працездатності від будь-якого педагогічного прийому чи допінгу.

З огляду на вищевикладене, висновок про фактичну ефективність лікарського засобу може бути об'єктивним при проведенні до дослідження і після нього *допінгової експертизи* методом хромато-мас-спектрометрії підвищеної роздільної здатності на наявність або відсутність *психостимуляторів, анаболічних стероїдів, гормонів пептидної структури та інших препаратів*, що заборонені **Медичною комісією МОК**. Названі групи препаратів можуть примусово підвищувати працездатність спортсменів і таким чином впливати на кінцевий результат дослідження.

1.4.3. Види спорту та фізичні навантаження

Усі види фізичної діяльності класифікують за ***ступенем навантаження*** як **великі** *(граничні),* **значні** *(білягранічні)*, **середні** та **легкі**.

Перераховані ступені інтенсивності навантажень відповідають різним рівням спортивної кваліфікації: спортсмени екстракласу *(олімпійські чемпіони та чемпіони світу)*, майстри спорту міжнародного класу, майстри спорту, розрядники, далі — люди, які займаються фізичною культурою або не займаються фізичною культурою, і, нарешті, ті, які займаються лікувальною фізкультурою для реабілітації тих чи інших функцій організму за допомогою дозованої рухової активності.

Однак на кожному рівні є межі можливостей, що обмежують фізичну працездатність людини. Чинники, що лімітують працездатність, залежать від видів фізичної активності, які підрозділяють, відповідно до класифікації видів спорту, на шість основних груп.

1. **Циклічні види спорту** *(бігові дисципліни легкої атлетики, плавання, лижні гонки, велосипедний спорт, шорт-трек, швидкісний біг на ковзанах, веслування академічне та на байдарках і каное тощо)*. Вони вимагають переважного прояву витривалості, оскільки припускають багаторазове повторення стереотипних циклів рухів. Ці види діяльності спричиняють витрати великої кількості енергії.
2. **Швидкісно-силові види спорту** *(всі легкоатлетичні стрибки та спринтерські дистанції, метання, важка атлетика тощо)*. Відмітна риса цих видів — вибухова, коротка за часом і дуже інтенсивна фізична активність. Найчастіше швидкісні здібності залежать від генетичних детермінант і мало піддаються як тренуванню, так і впливу лікарських засобів.
3. **Спортивні єдиноборства** *(фехтування, всі види боротьби, бокс, східні єдиноборства тощо)*. Характерною рисою витрати енергії при єдиноборствах є непостійний, циклічний рівень фізичних навантажень, що залежать від конкретних умов суперництва і досягають часом дуже високої інтенсивності.
4. **Спортивні ігри** *(хокей, футбол тощо). В*они характеризуються постійним чергуванням інтенсивної м'язової активності та відпочинку *(у моменти, коли спортсмени не задіяні безпосередньо в ігрових епізодах)*. При цьому, крім витривалості, велике значення мають координація рухів та психічна стійкість.
5. **Складнокоординаційні види спорту** *(фігурне катання, катання на ковзанах, вітрильний спорт, кінний спорт, фристайл, веслувальний слалом, гімнастика, стрибки у воду, стрілянина)*. Ці види спорту засновані на найтонших елементах руху, що потребує значної витримки та уваги. При цьому фізичні навантаження варіюють у широких межах. Наприклад, щоб виконати складний стрибок, потрібна велика вибухова сила, а при стрілянні необхідно вміти концентрувати увагу і зменшити тремор.
6. **Багатоборства та комбіновані види спорту** *(сучасне п'ятиборство, легкоатлетичне десятиборство та семиборство, тріатлон, біатлон тощо)*. Для цієї категорії видів спорту характерна комбінована структура рухів, де поєднується робота циклічного та ациклічного характеру.

Відповідно до інших класифікацій, виділяють групи видів спорту, де діяльність спортсменів має характер **абстрактно-композиційного мислення** *(шашки, шахи)*. Такі види спорту вимагають особливого підходу при відновленні та підтримці як інтелектуального рівня, так і фізичної форми.

Рухові *(фізичні)* якості спортсменів, які спеціалізуються в видах спорту різної спрямованості, поділяються на **швидкісні здібності, гнучкість, силу, координаційні здібності** та **витривалість**.

Під **швидкісними здібностями** спортсмена розуміють комплекс функціональних властивостей, що забезпечують виконання рухів за мінімальний час. Розрізняють *елементарні* та *комплексні форми* прояву швидкісних здібностей. Елементарні форми проявляються в латентному часі простих і складних рухових реакцій, швидкості виконання окремого руху при незначному зовнішньому опорі, невеликій частоті рухів.

Комплексні форми прояву швидкісних здібностей у складних рухах, характерних для тренувальної та змагальної діяльності у різних видах спорту забезпечуються елементарними формами прояву швидкості у різних поєднаннях та в сукупності з іншими руховими якостями й технічними навичками.

Гнучкість — це морфофункціональні властивості опорно-рухового апарату, що визначають амплітуду рухів спортсмена. Термін "гнучкість" більш прийнятний для оцінки сумарної рухливості в суглобах всього тіла. Коли ж ідеться про окремі суглоби, правильніше говорити про їх рухливість *(рухливість у надп'ятково-гомілкових суглобах, плечових суглобах тощо)*.

Різні види спорту пред'являють специфічні вимоги до гнучкості, що зумовлено насамперед біомеханічною структурою вправи змагання. Наприклад, веслярам, що спеціалізуються в академічному веслуванні, необхідно мати максимальну рухливість хребтового стовпа, плечових та кульшових суглобів; ковзанярам і бігунам — кульшових, колінних і надп'ятково-гомілкових; лижникам — плечових, кульшових, колінних і надп'ятково-гомілкових; плавцям — плечових і надп'ятково-гомілкових суглобів. При недостатній гнучкості погіршується внутрішньом'язова і міжм'язова координація, знижується економічність роботи, ускладнюється і сповільнюється процес освоєння рухових навиків, обмежується рівень прояву сили, швидкісних і координаційних здібностей, зростає ймовірність пошкодження м'язів, сухожиль, зв'язок і суглобів. Недостатній рівень гнучкості є також причиною зниження результативності тренування, спрямованого на розвиток інших рухових якостей.

Розрізняють **активну** і **пасивну гнучкість**. *Активна гнучкість* — це здатність виконувати рухи з великою амплітудою за рахунок активності груп м'язів, що оточують відповідний суглоб. *Пасивна гнучкість* — це здатність досягти найвищої амплітуди рухів у результаті дії зовнішніх сил. Показники пасивної гнучкості завжди вищі за показники активної гнучкості. Зв'язок між активною і пасивною гнучкістю незначний. Часто зустрічаються спортсмени, що мають високий рівень пасивної гнучкості при слабо розвиненій активній, і навпаки. Рівень пасивної гнучкості є основою для підвищення активної, проте підвищення останньої вимагає спеціальної цілеспрямованої роботи, часто пов'язаної не тільки з удосконаленням здібностей, але й з підвищенням силових здібностей спортсменів.

Рівень гнучкості змінюється протягом дня: найменша гнучкість спостерігається вранці, після сну, потім вона поступово зростає, досягаючи максимуму вдень, а до вечора поступово знижується. Сприяє збільшенню гнучкості *(на*

10–20 %) інтенсивна розминка, зігріваючі процедури — сауна, гаряча ванна, спеціальні мазі, масаж, тобто будь-які процедури, що сприяють підвищенню температури м'язово-сухожилкового апарату. Навіть локальне нагрівання суглоба (до 45 °С) може на 10–20 % підвищити гнучкість. В той же час охолодження суглоба до 18 °С знижує рівень гнучкості на 10–20 %.

Надмірна гнучкість, що призводить до "*розпущеності*" суглобів, підвищує ймовірність розтягування м'язової та сполучної тканин, зсуву і дестабілізації суглобів, ослаблення зв'язок, стимулює прояв гіперактивних захисних рефлексів, що збільшує ризик гострої або хронічної травми. Подолання негативного впливу гіперрухливості суглобів повинне здійснюватися за рахунок вправ силового характеру, спрямованих на зміцнення м'язової й особливо сполучної тканин, а також усунення рухів з максимально доступною амплітудою.

При достатньому рівні розвитку гнучкості доступна спортсмену амплітуда рухів у різних суглобах перевищує необхідну для ефективного виконання вправ змагань. Ця різниця визначається як **запас гнучкості**.

Під **силою** людини слід розуміти її здатність долати опір чи протидіяти йому за допомогою діяльності м'язів. Сила проявляється як при ***ізометричному*** *(статичному)* режимі роботи м'язів, коли при напруженні вони не змінюють своєї довжини, так і при ізотонічному *(динамічному) р*ежимі, коли напруження пов'язане зі зміною довжини м'язів. В ізотонічному режимі виділяють два варіанти: концентричний *(долаючий),* при якому опір долається внаслідок напруження м'язів при зменшенні їхньої довжини, і ексцентричний *(уступаючий)*, коли здійснюється протидія опору при одночасному розтягненні, збільшенні довжини м'язів.

Виділяють такі основні **види силових якостей**: максимальну силу, швидкісну силу та силову витривалість.

Максимальна сила — це найвищі можливості, які виконавець здатний проявити при максимальному довільному м'язовому скороченні. Рівень максимальної сили проявляється у величині зовнішніх опорів, які спортсмен долає або нейтралізує за повної довільної мобілізації можливостей нервово-м'язової системи.

Максимальну силу людини не слід ототожнювати з абсолютною силою, яка відображає резервні можливості нервово-м'язової системи. Як свідчать дослідження, ці можливості не можуть повністю виявлятися навіть за граничної вольової стимуляції, а можуть бути виявлені лише в умовах спеціальних зовнішніх впливів *(електростимуляція м'язів, примусове розтягування гранично скороченої мускулатури)*.

Максимальна сила визначає спортивний результат у таких видах спорту, як важка атлетика, легкоатлетичні метання, різні види боротьби, спортивна гімнастика, стрибки і спринтерський біг. Велика роль максимальної сили в спринтерському плаванні, веслуванні, ковзанярському спорті, деяких спортивних іграх.

Швидкісна сила — це здатність нервово-м'язової системи до мобілізації функціонального потенціалу задля досягнення високих показників у максимально короткий час. Вирішальний вплив швидкісна сила спричиняє на результати в спринтерському бігу, спринтерському плаванні *(50 м),* велоспорті *(трек, спринт і гіт на 1000 м з місця),* ковзанярському спринті *(500 м)*, фехтуванні, легкоатлетичних стрибках, різних видах боротьби, боксі.

Швидкісну силу диференціюють залежно від величини проявів сили у рухових діях, що висувають різні вимоги до швидкісно-силових можливостей спортсмена. Швидкісну силу, що проявляється в умовах досить великого опору, прийнято визначати як ***вибухову силу***, а силу, що проявляється в умовах протидії відносно невеликому і середньому опору, з високою початковою швидкістю, вважають ***стартовою силою***. Вибухова сила може бути вирішальною при виконанні ефективного старту в спринтерському бігу або плаванні, а стартова сила — при виконанні ударів у бадмінтоні, боксі, уколів у фехтуванні тощо.

Силова витривалість — це здатність тривалий час підтримувати високі силові показники. Рівень силової витривалості проявляється у здатності спортсмена долати втому, у досягненні великої кількості повторень рухів або тривалого застосування сили в умовах протидії зовнішньому опору. Силова витривалість перебуває у числі найважливіших аспектів, що визначають результат у багатьох видах змагань циклічних видів спорту. Велике значення силова витривалість має у гімнастиці, різних видах боротьби, гірськолижному спорті *[Методично вірніше силову витривалість відносити до одного з видів витривалості. Однак у спеціальній літературі ця якість розглядається як силова здатність. Ми дотримуємося такої ж класифікації, щоб уникнути невідповідностей]*.

У структурі координаційних здібностей спортсмена слід передусім виділяти сприйняття та аналіз власних рухів, наявність образів, динамічних, тимчасових та просторових характеристик рухів власного тіла та різних його частин у їх складній взаємодії, розуміння рухової задачі, формування плану та конкретного способу виконання руху.

При всіх цих складових може бути забезпечена ефективна ефекторна імпульсація м'язів та м'язових груп, які необхідно залучити до високоефективного, з погляду координації, виконання руху. Важливим фактором, що визначає рівень координації, є також ***оперативний контроль характеристик виконуваних рухів*** та ***обробка його результатів***.

У цьому механізмі особливу роль відіграє точність аферентних імпульсів, що надходять від рецепторів м'язів, сухожиль, зв'язок, суглобових хрящів, а також зорового та вестибулярного аналізаторів, ефективність їхньої обробки центральною нервовою системою *(ЦНС)*.

М'язово-суглобова чутливість розглядається як найважливіша передумова ефективності аферентної імпульсації. Слід відзначити вибірковість її

формування у строгій відповідності до специфіки видів спорту, технічного арсеналу конкретного спортсмена.

Рівень координаційних здібностей багато в чому залежить від моторної *(рухової)* пам'яті — властивості ЦНС запам'ятовувати рухи та відтворювати їх у разі потреби. Важливим фактором, що визначає рівень координаційних здібностей, є ефективна внутрішньом'язова та міжм'язова координація. Здатність швидко активізувати необхідну кількість рухових одиниць, забезпечити оптимальну взаємодію м'язів-синергістів та м'язів-антагоністів, швидкий та ефективний перехід від напруження м'язів до їх розслаблення притаманні кваліфікованим спортсменам, які вирізняються високим рівнем координаційних здібностей.

Найважливішим елементом координаційних здібностей спортсмена є досконалість механізму нервово-м'язової передачі імпульсів, що передбачає можливість підвищення імпульсації мотонейронів, рекрутування додаткових мотонейронів — в одних випадках; зниження імпульсації мотонейронів, скорочення кількості мотонейронів, що посилають імпульси, — в інших.

Витривалість — це здатність до ефективного виконання вправи на силу, долаючи втому. Витривалість можна охарактеризувати як здатність організму протистояти втомі. У загальній формі втому характеризують як оборотне порушення фізіологічного та біохімічного гомеостазу, що компенсується у постнавантажувальному періоді.

Витривалість визначається часом, протягом якого людина може виконувати задану фізичну вправу *(різновид діяльності),* і безпосередньо залежить від інтенсивності виконуваного навантаження.

Рівень розвитку витривалості обумовлюється енергетичним потенціалом організму спортсменів та його відповідністю до вимог виду спорту. Витривалість поділяють на ***загальну*** та ***спеціальну***, ***тренувальну*** та ***змагальну***, ***локальну, регіональну*** та ***глобальну***, ***аеробну*** й ***анаеробну***, ***алактатну*** та ***лактатну***, ***м'язову*** та ***вегетативну***, ***сенсорну*** та ***емоційну***, ***статичну*** і ***динамічну***, ***швидкісну*** та ***силову***.

Специфіка розвитку витривалості у спорті має виходити з аналізу факторів, що обмежують рівень прояву цієї якості у змагальній діяльності з урахуванням вимог до регуляторних та виконавчих органів.

У спортивній фізіології термін "витривалість" включає два окремих, але взаємопов'язаних поняття — м'язову і кардіореспіраторну витривалість, значення кожної з яких у різних видах спорту неоднакове.

М'язова витривалість особливо характерна для бігунів. Вона виявляється у здатності окремого м'яза або групи м'язів витримувати навантаження протягом тривалого часу: з повторюваним циклом рухів *(біг)* або статичне *(важка атлетика, боротьба).* При цьому м'язова діяльність може бути ритмічною чи повторюваною *(бокс)* або статичною *(боротьба)*. М'язова витривалість тісно пов'язана з м'язовою силою, анаеробною та аеробною продуктивністю.

Досліджувати м'язову витривалість можна як у статиці, так і в динаміці, використовуючи вільні обтяження та ізокінетичні прилади у стендовому експерименті. Показником статичної витривалості є час, протягом якого спортсмен може утримувати певну масу, і його пов'язують із абсолютною силою м'язів.

Показником *динамічної витривалості* є число повторень, виконаних з певним опором за певний час. *Швидкісно-силову витривалість рук* оцінюють за виконанням 5-хвилинної граничної м'язової роботи. Реєстровані показники дозволяють розрахувати механічну потужність роботи та потужність одноразового руху.

Кардіореспіраторна витривалість пов'язана зі здатністю організму витримувати тривале циклічне навантаження й характеризує можливості всього організму загалом. Цей тип витривалості характерний для бігунів, велосипедистів, плавців, які долають довгі дистанції з відносно високою швидкістю. Кардіореспіраторна витривалість залежить від розвитку й функціонування серцево-судинної та дихальної систем і характеризується аеробними можливостями організму. При навантажувальному тестуванні даного виду витривалості використовують безперервне, ступенеподібне підвищене навантаження без інтервалів відпочинку, при якому кардіореспіраторні показники досягають стійкого стану на кожному ступені. Для проведення тестів за умов стендового експерименту використовують велоергометр або тредбан.

Враховуючи наведене вище, було розроблено проби із серцево-судинними препаратами і дано оцінку проб, що впливають на кардіореспіраторну витривалість *(В. А. Карпман та співавт., 1983).* Ці засоби впливають на провідність *(KCl, амілнітрит)* імпульсів у пучках Гіса, коронарні судини та вегетативну нервову систему *(атропін, анаприлін, індерал)*. Ці дані наведено у *таблиці 15*.

За принципом фармакологічного тестування зазначені проби прийнято ділити на навантажувальні та проби виключення. До навантажувальних проб відносять проби, в яких фармакологічний препарат спричиняє стимулюючу дію на досліджуваний фізіологічний або патофізіологічний механізм.

У різних видах спорту витривалість визначають одні й ті самі фізіологічні та біохімічні механізми, які аналізують при дослідженні окремих видів спортивних навантажень і впливу різних лікарських засобів на їх переносимість. Тестові процедури забезпечують оцінку показників витривалості *(працездатності)* та біоенергетичних можливостей спортсмена в стандартних умовах лабораторного експерименту та кількісно оцінюють ступінь реалізації цих показників у специфічних умовах змагання з окремих видів спорту.

Натепер у практиці контролю за розвитком витривалості спортсменів широко застосовують *стандартизовані ергометричні випробування*, які дозволяють отримати кількісні оцінки працездатності або потужності, аеробних і анаеробних можливостей спортсмена.

Таблиця 15. Проби з фармакологічними маркерами

Методи тестування	Мета і результати тесту	Принципова схема фармакологічної корекції
1. Проба з калію хлоридом	Проба полягає в прийомі KCl *(1 г на 10 кг маси тіла), розчиненого в 100 мл води, через 1–2 год після їжі (щоб уникнути дисперсійних розладів).* ЕКГ у 12 відведеннях реєструють до прийому препарату та через кожні 30 хв після прийому протягом 2 год. Найбільший ефект зазвичай спостерігається через 60–90 хв	Результати проби вважають позитивними при повному або частковому відновленні негативних зубців Т на вихідній ЕКГ. За відсутності такої позитивної реакції або навіть при поглибленні негативних зубців результати проби розглядають як негативні
2. Атропінова проба	Специфічна дія атропіну сприяє уточненню природи порушень серцевого ритму і провідності, спричинених підвищенням центрального тонусу блукаючого нерва *(тобто зміною регулюючого впливу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи)* або пов'язаних з патологічним ураженням міокарда, його спеціалізованої тканини. Перед початком дослідження записують вихідну ЕКГ. Потім вводять підшкірно 1–2 мл 0,1% розчину атропіну. Для контролю за дією препарату повторне ЕКГ реєструють на 5, 15, 30 та 60 хв після ін'єкції	Введення атропіну спричиняє підвищення ЧСС, скорочення інтервалу P–Q, збільшення амплітуди зубців Р, зниження або збільшення амплітуди зубців Т на ЕКГ. Результати атропінової проби дають певну інформацію про особливості нервової регуляції серцевої діяльності
3. Проба з пропранололом *(анаприліном)*	Після реєстрації вихідної ЕКГ у 12 класичних відведеннях обстежуваний приймає 40 мг анаприліну *(пропранололу)*, вільно відпочиває під візуальним контролем медичного персоналу. Повторну ЕКГ записують через 30, 60, 90 хв після прийому препарату	Результати проби вважають позитивними при стабільному малюнку або поглибленні інвертованих зубців Т. При позитивних результатах проби у спортсменів з дистрофією міокарда можна говорити про оборотність змін ЕКГ
4. Проба з амілнітритом	Пробу з *амілнітритом* у призначають для диференціальної діагностики серцевих шумів. Заняття видами спорту, для яких характерна м'язова робота динамічного чи статичного характеру, висувають підвищені вимоги до серцево-судинної системи. Спортсмен вдихає пари амілнітриту з ватного або марлевого тампона, змоченого 3–5 краплями препарату, протягом 15–30 сек. Зазвичай цього часу достатньо для розвитку чіткої реакції	При оцінці результатів звертають увагу на амплітуду систолічного та діастолічного шуму, що фіксується на фонокардіограмі, обов'язково звертаючи увагу на те, чи є у спортсмена патологія серцево-судинної системи

Примітка: у разі застосування БАВ обов'язково повинні враховуватися ефекти фармакологічних маркерів.

Поряд з реєстрацією ергонометричних показників витривалості, важливе значення при вибірковій оцінці окремих компонентів цієї якості мають прямі вимірювання біоенергетичних параметрів потужності, ємності та ефективності аеробних та анаеробних можливостей. Як відомо, функціональні можливості спортсмена залежать значною мірою від його аеробної та анаеробної продуктивності.

Аеробна продуктивність визначається низкою факторів, які сприяють, зрештою, найшвидшій доставці кисню тканинам та його ефективному використанню. Основний показник ефективності кардіореспіраторної системи — **максимальне споживання кисню** *(МСК)* — найбільша кількість кисню, яку людина здатна споживати протягом однієї хвилини, або максимальна інтенсивність утилізації кисню при граничному виснажливому навантаженні.

При напруженій м'язовій активності на певному етапі розвивається невідповідність між потребою працюючих м'язів у кисні та його доставкою. В цих умовах активуються безкисневі *(анаеробні) шляхи енергозабезпечення. Накопичення недоокислених продуктів обміну (метаболіти вуглеводного та ліпідного обміну)* призводить до порушення кислотно-лужного стану крові, зниження ємності буферних основ та pH крові. Усунення кислих метаболітів пов'язане з підвищеним споживанням кисню у відновлювальному періоді.

Ця надмірна, порівняно з рівнем спокою, величина споживання кисню називається загальним **кисневим боргом** *(КБ)*. Тому величина КБ визначається кількістю метаболітів анаеробного обміну. Анаеробна продуктивність спортсмена залежить як від можливості тканинних систем до енергоутворення в умовах гіпоксії, так і від здатності спортсмена продовжувати роботу при критичних змінах pH внутрішнього середовища організму.

Найваліднішими фізіологічними і біохімічними показниками, якими оцінюють потужність, ємність та ефективність аеробних та анаеробних процесів, насамперед є прямі вимірювання МСК, КБ, максимум накопичення молочної кислоти в крові, найбільший зсув pH крові.

1.4.4. Чинники, що лімітують спортивну працездатність

Чинників, що лімітують працездатність людини, може бути дуже багато. Серед них можуть бути такі:

1. Генетично зумовлені вроджені зміни — атрофія нейром'язового апарату, описана неврологами як важка патологія. Такі люди не можуть бути спортсменами.
2. Набутий характер поширений набагато ширше *(зміни метаболізму, нервової чи ендокринної регуляції обміну речовин)* — внаслідок екстремального фізичного навантаження.

Існує багато біологічно активних речовин *(як лікарських речовин, так і біологічно активних добавок до їжі)*, якими можна коригувати чинники, що лімітують спортивну працездатність. Серед основних чинників, що лімітують спортивну працездатність, слід виділити:

- **біоенергетичні** *(анаеробні й аеробні)* можливості спортсмена;
- **нейром'язові** *(м'язова сила і техніка виконання вправ);*
- **психологічні** *(мотивація і тактика ведення спортивного змагання)*.

Слід зазначити, що дотепер не вироблено загальноприйнятих критеріїв для визначення поняття "чинник, що лімітує працездатність".

Разом з тим, згідно з даними біохімічних та фізіологічних досліджень останніх років, присвячених дослідженню залежності функції м'язової системи від ендогенних зсувів в організмі, цей чинник повинен відповідати трьом умовам, при констатації яких можна з упевненістю вважати, що мають місце причинно-наслідкові зв'язки.

• *За наявності лімітуючого чинника знижується фізична працездатність до її повної відсутності*. Таким може бути нестача джерел енергії для забезпечення скорочення м'язів: АТФ, глюкози, глікогену, інгібіція клітинного дихання і транспорту електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій, працюючих м'язів, роз'єднання дихання та фосфорилювання.

Слід звертати увагу й на утворення значної кількості продуктів переокиснення ліпідів ненасичених жирних кислот у вигляді вільних радикалів через ослаблення функції ендогенної антиоксидантної системи, оксиду азоту, зсуви кислотно-лужної рівноваги та буферної ємності крові, порушення мікроциркуляції, гемокоагуляції, реологічних властивостей крові тощо.

• *Відновлення фізичної працездатності при нормалізації лімітуючого чинника (або зміненої функції)*. До цих заходів можна віднести вуглеводне насичення для вуглеводного депо, введення розчину амінокислот і білка, ліпідних сумішей, нормалізація зсувів pH за допомогою призначення лужних препаратів; регуляцію скоротливої здатності міокарда з метою боротьби з гіпоксією та нормалізацію тканинного дихання; оптимізацію функції ендокринної системи не лише гормональними препаратами, а й адаптогенами рослинного і тваринного походження; усунення центральних форм втоми за допомогою відновлення знижених функцій ЦНС тощо. У підтримці високої працездатності спортсмена велике значення має гормональний контроль, особливо інсулярна система, глюкокортикоїдна, соматотропна, тиреоїдна, статева та інші функції, оскільки вони контролюють практично усі види обміну речовин в організмі. Вивчаючи стан гормонального профілю, можна прогнозувати працездатність спортсмена і передбачити очікуваний результат.

• *Наявність методів дослідження, за допомогою яких можна вірогідно виявити наявність чинника, що лімітує працездатність*. Це біохімічні та фізіологічні методи. Наприклад, визначення АТФ, глюкози, сечовини, лактату, хемілюмінесценції, стендові дослідження працездатності, що широко апро-

бовані у клінічній та спортивній медицині. Зокрема, при максимальних навантаженнях мають місце значні зсуви всіх складових метаболізму: кількість глюкози може збільшитись до 8–9 ммоль/л, лактату — до 12–17 і навіть 18–20 ммоль/л, гліцеролу — до 0,3–0,4 ммоль/л, сечовини — до 3–14 ммоль/л; знижується вміст інсуліну, накопичується сечовина, наростає компенсований метаболічний ацидоз, який проявляється зниженням pH крові до 7,1–7,15 та зміною всіх складових кислотно-лужної рівноваги.

При короткочасній роботі значно більше виражені зміни кислотно-лужної рівноваги, вмісту лактату та неорганічного фосфору, під час роботи субмаксимальної потужності — гліколізу, при тривалій роботі — анаеробного шляху ресинтезу АТФ, вмісту глюкози тощо.

За даними Н. І. Волкова зі співавторами *(2000)*, основні параметри, що характеризують процес відновлення, такі: відновлення кисневих запасів в організмі відбувається протягом 10–15 с, алактатних анаеробних резервів у м'язах — за 2–5 хв, відновлення алактатного кисневого боргу — протягом 3–5 хв, усунення молочної кислоти — за 0,5–1,5 год, ресинтез внутрішньом'язових запасів та відновлення глікогену в печінці — за 12–48 год, посилення індуктивного синтезу ферментних та структурних білків — протягом 12–72 год.

Основні чинники, що лімітують фізичну працездатність людини, представлені у *таблиці 16.*

Як видно з даних таблиці, до чинників, що лімітують працездатність спортсменів, відносяться різні органічні та функціональні стани, що супроводжуються недостатністю медіаторів, кисню, зміною кислотно-лужної рівноваги, зниженням реактивності імунної системи, порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу, зсувами у системі мікроциркуляції та агрегатному стані крові. Для фармакологічної корекції будь-якого порушення тих чи інших ланок функціонування організму спортсмена можна користуватися *таблицею 16.*

Таблиця 16. Чинники, що лімітують працездатність людини, та принципи її фармакологічної корекції

№	Чинники, що лімітують працездатність	Механізми зниження працездатності та її відновлення	Фізична працездатність. Засоби для корекції
1	Ураження опорно-рухового апарату *(вимагає спеціалізованого лікування в стаціонарі)*	Спортивні травми. Обмежена функція опорно-рухового апарату та скоротливої здатності м'язів	Повністю відсутня чи тимчасово знижена. Хірургічні, бальнеологічні та фармакологічні впливи *(протизапальні засоби, хондропротектори)*
2	Пригнічення центральної та периферичної нервової системи	Центральна втома, зниження умовно-рефлекторної діяльності, швидкості виконання вправ	Різко знижена. Адаптогени, ноотропи, вітаміни

Таблиця 16. Чинники, що лімітують працездатність людини, та принципи її фармакологічної корекції

№	Чинники, що лімітують працездатність	Механізми зниження працездатності та її відновлення	Фізична працездатність. Засоби для корекції
3	Недостатнє функціонування ендокринної системи	Зміна співвідношень ендогенних СТГ, кортизолу, тестостерону, наявних та резервних можливостей кори надниркових залоз. Дисбаланс метаболізму ***(вуглеводів, білків, жирів, імуноглобулінів, води, електролітів тощо)***	Обмежена. Вітаміни, антиоксиданти, спецхарчування
4	Зниження функції серцево-судинної системи, порушення ритму серця, мікроциркуляції в дрібних вінцевих судинах, скоротливої здатності міокарда, тонусу периферичних судин ***(при перенапруженні, перетренуванні)***	Зменшення кровообігу, транспорту кисню ***(гіпоксія)*** та поживних речовин до працюючих м'язів	Відсутня чи знижена. Кардіопротектори ***(Інозин, Креатинолфосфат, Трифосфаденін),*** антиаритмічні засоби, продукти бджільництва тощо
5	Ослаблення функції дихання ***(при надмірному фізичному напруженні)***	Нестача кисню в крові й тканинах ***(гіпоксія)***	Знижена. Дихальні аналептики недопінгової структури ***(аміак),*** антигіпоксанти ***(гіпоксен, цитохром С),*** антиоксиданти ***(вітамін Е),*** адаптогени
6	Порушення мікроциркуляції	Зниження кровопостачання до інтенсивно працюючих м'язів, тканинна гіпоксія	Різко знижена. Антиагреганти, спазмолітики, інгібітори фосфодіестерази та аденозинових рецепторів
7	Зміна реологічних властивостей та зсідання крові	Зниження швидкості кровообігу, аж до стазу при мікротромбоутворенні, гіперкоагуляції, тромбоемболічні стани	Значно знижена. Антикоагулянти прямої та непрямої дії, фібринолітичні препарати. Спазмолітики, ноотропи
8	Зсув кислотно-лужної рівноваги у кислу сторону	Зміна буферної ємності крові, ацидоз	Помірно знижена. Препарати, що зсувають pH у лужний бік ***(бікарбонат натрію).*** Лужні мінеральні води

Таблиця 16. Чинники, що лімітують працездатність людини, та принципи її фармакологічної корекції

№	Чинники, що лімітують працездатність	Механізми зниження працездатності та її відновлення	Фізична працездатність. Засоби для корекції
9	Зниження енергозабезпечення м'язів	Нестача глікогену, АТФ, креатинфосфату, L-карнітину, ліпідів, протеїнів	Істотно знижена. Вуглеводне насичення, L-карнітин, продукти бджільництва, ППБЦ
10	Функціональна недостатність вітамінів, мікроелементів, електролітів, води *(дегідратація)*	Внаслідок високих фізичних навантажень — зниження концентрації жиро- та водорозчинних вітамінів, електролітів, мікроелементів та води *(особливо в марафоні)*	Знижена. Вітаміни та їх комплекси з електролітами та мікроелементами, адаптогени, засоби на основі левзеї та трибулуса
11	Інгібування клітинного дихання у працюючих м'язах	Порушення транспорту електронів у дихальному ланцюзі, синтезу макроергів, роз'єднання дихання і фосфорилювання	Знижена. Адаптогени, жиро- та водорозчинні вітаміни, ноотропи, спеціалізовані напої
12	Ініціація вільнорадикальних процесів внаслідок надінтенсивних навантажень та дії прооксидантів	Утворення гідропероксидів, токсичних продуктів, порушення функціональної лабільності клітинних мембран та біоенергетичних механізмів	Знижена. Антиоксиданти, антигіпоксанти, адаптогени, вітаміни Е та С
13	Зниження імунологічної реактивності *(клітинного та гуморального імунітету)*	Чинник ризику банальних інфекцій, аутоімунних процесів	Знижена. Імуномодулятори, адаптогени, вітаміни, біогенні стимулятори, продукти бджільництва *(прополіс, квітковий пилок)*
14	Зниження функції печінки, нирок та інших органів внаслідок розвитку стану перетренованості	Печінковий больовий синдром, реактивний панкреатит, гіпертрофія печінки, порушення екскреторної функції нирок тощо	Знижена. Гепатопротектори, антиоксиданти, ППБЦ, протизапальні засоби, антибіотики
15	Застосування фармакологічних препаратів, що пригнічують обмін речовин	Порушення транспорту електронів дихального ланцюга мітохондрій, синтезу АТФ та креатинфосфату	Знижена. Відміна препаратів, що знижують фізичну працездатність, відновлення метаболізму
16	Порушення функції травного каналу	Диспепсичні явища. Порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів A, D, E і K	Знижена. Препарати різних груп *(антибіотики, сульфаніламіди, препарати травних ферментів тощо)*

Таблиця 16. Чинники, що лімітують працездатність людини, та принципи її фармакологічної корекції

№	Чинники, що лімітують працездатність	Механізми зниження працездатності та її відновлення	Фізична працездатність. Засоби для корекції
17	Незбалансоване харчування. Невідповідність калорійності їжі енергетичним витратам та пластичним потребам	Порушення співвідношень основних харчових інгредієнтів, дисбаланс білків, жирів, вуглеводів, електролітів, мікроелементів та вітамінів	Знижена. Корекція харчування спортсменів відповідно до енергетичних витрат та періоду спортивної підготовки

Примітка: призначення лікарських засобів доповнюється педагогічними та психологічними заходами, бальнеологічними процедурами, акупунктурою, припіканнями, світломузикою, аромотерапією тощо.

Таким чином, будь-який фармакологічний препарат, який рекомендує лікар, повинен відповідати певній графі таблиці. Наприклад, антиоксиданти, імуномодулятори та макроергічні фосфати розташовані у різних графах. Доцільно створювати комбіновані препарати, які впливають відразу на декілька чинників, що лімітують працездатність, а також процеси адаптації та відновлення.

Застосування фармакологічних засобів тісно прив'язане до періоду, етапу, мікро- та макроциклу спортивної підготовки і має у зв'язку з цим свою специфіку.

Окремо слід зауважити, що до чинників, які лімітують працездатність, відносять "***перевантаження***" ***лікарськими засобами*** як допінгової, так і недопінгової структури, наприклад, антибіотиками та іншими препаратами. Тому часто застосовуваний у спорті принцип "*чим більше фармакологічних препаратів, тим краще*" здебільшого необґрунтований. Рекомендується термінова відміна всіх зайвих лікарських засобів, а при токсичних ускладненнях — призначення антагоністів або антидотів.

Особливу увагу спортивні працівники приділяють можливості розвитку хронічного отруєння як допінговими, так і недопінговими засобами, призначеними без показань до застосування. Слід також мати на увазі, що навіть одноразове застосування деяких стимуляторів нервової системи *(амфетамінів, сиднофену, сиднокарбу, стрихніну, секуриніну)* майже завжди призводить до розвитку другої фази — різкого пригнічення працездатності спортсмена, яка може тривати кілька днів.

При введенні в організм спортсмена двох і більше лікарських речовин між ними виникає взаємодія, яка може виражатися у посиленні дії один одного *(сумація або синергізм),* ослабленні кінцевих ефектів *(фармацевтична несумісність — взаємодія інгредієнтів між собою, фармакологічна несумісність — антагонізм),* синерго-антагонізмі *(деякі ефекти потенціюються,*

інші послаблюються) і парадоксальній інтерференції *(один препарат спотворює дію іншого)*. Таких прикладів у клінічній практиці налічується достатня кількість. Лікар розраховує посилити ефект одного препарату іншим, але може отримати протилежний ефект.

Деякі виробники ДД стали змішувати в рецептурах усі препарати, що якимось чином впливають на спортивну працездатність *(адаптогени, вітаміни, електроліти, засоби пластичної та енергетичної дії тощо)* і чекають на фантастичні ефекти. Проте цього не відбувається, оскільки активні сполуки цих препаратів взаємодіють між собою зі знаками "+" і "–", а кінцевий ефект дорівнює нулю *(чи близький до нього)*. І в цьому немає нічого незрозумілого. Розсудливий фармаколог і лікар ніколи не призначатиме більше п'яти препаратів одночасно, тому що при більшій їх кількості оцінити остаточний ефект і внесок кожного препарату неможливо. Це одна сторона питання. Інша полягає у явному перевищенні дозувань БАР з розрахунком на "*а може*". Це в принципі неправильно, тому що багато — ще не значить добре. І далі — суміші діючих інгредієнтів можуть діяти в різних напрямках.

Так, не рекомендується введення вітамінів в одному розчині, бо вітамін С є потужним відновником і може нейтралізувати вітаміни B_{12}, РР та B_2, а спільне застосування вітамінів B_1, B_6 та B_{12} недоцільне, оскільки кобальт вітаміну B_{12} сприяє руйнуванню інших вітамінів. Глюкоза при її призначенні з лужнореагуючими препаратами *(анальгін, натрію гідрокарбонат тощо)*, *ізоніазидом* та іншими утворює токсичні сполуки. Всмоктування деяких сполук у шлунку утруднюється внаслідок хімічних реакцій: *сульфат заліза* порушує всмоктування *тетрациклінів* внаслідок утворення комплексів, а *кальцію хлорид* утворює нерозчинний осад з деякими органічними та жирними кислотами.

Ряд препаратів можуть суттєво змінювати дію інших ліків на організм внаслідок їхнього впливу на гемодинаміку, зв'язок з транспортними білками, рецепторами клітин, індукцію ферментів, канальцевий транспорт, pH сечі та інші параметри. Рекомендується не призначати інших ліків при вивченні дії нового препарату та реакції організму на нього, що дозволить коректно визначити діючу дозу й оцінити ефективність нового препарату.

Чим більше призначено препаратів, тим складніше оцінити передбачуваний ефект. З огляду на особливості фармакогенетичної дії, враховують індивідуальну чутливість організму спортсмена, що може значно відрізнятись від середнього рівня. Медикаментозна алергія та хвороба пов'язані з генетичними зсувами. Спортсмен високої кваліфікації — це єдиний, складний, унікально обдарований організм, здатний виконувати певні вправи *(за антропологічними, фізіологічними, біохімічними, гормональними характеристиками)*.

Отже, прогнозування майбутніх спортивних результатів з урахуванням фармакологічної корекції є непростим і відповідальним завданням.

1.4.5. Фармакологічна підтримка спортсменів

Спортивна фармакологія є складовою клінічної фармакології, але на відміну від неї, як було згадано вище, має справу з практично здоровими людьми, за винятком випадків хвороби спортсменів або професійної спортивної патології *(анаболічний синдром або перенапруження міокарда, печінки, нирок, імунної системи та інших органів)*. У зв'язку з цим слід пам'ятати про наступне:

- перш ніж призначати лікарський засіб спортсмену, треба переконатися, що до його складу не входять відомі допінги *(особливо це стосується комбінованих сумішей)*;
- по-друге, перевірити, наскільки дані стендових досліджень свідчать про ефективність нового препарату;
- по-третє, необхідно визначити групи споріднених видів спорту, у яких препарат може бути ефективним;
- по-четверте, метаболізм та біотрансформація лікарських речовин в організмі спортсмена набагато інтенсивніші, і отже, дозування, а також тривалість та інтенсивність дії препаратів значно відрізняються від характерних показників тих самих препаратів у здорових та хворих людей, які не мають екстремальних фізичних навантажень.

Метою спортивної фармакології є науково обґрунтоване створення та практичне впровадження біологічно активних речовин недопінгового характеру для підвищення адаптаційних можливостей організму спортсмена до фізичних навантажень, а також для лікування різноманітних професійних спортивних захворювань. Спортивна фармакологія рекомендує використання препаратів, які підвищують спортивну працездатність та прискорюють процеси відновлення в екстремальних умовах *(надзвичайно високі фізичні та психічні навантаження, стрес, тренування в умовах спеки, холоду, середньогір'я та високогір'я, гіпоксії, у незвичних кліматі й часових поясах тощо)*.

Підвищена працездатність констатується виконанням певних завдань за короткий інтервал часу, характеризується проявами великих силових якостей, психічною стійкістю, високою координацією рухів та іншими властивостями.

Знижена працездатність може бути наслідком втоми після виконаної інтенсивної роботи або патології і характеризується великим часом для її виконання, зменшенням сили, психічної стійкості та координації рухів внаслідок невідновлення.

Відновлення працездатності є наслідком виведення її на вихідний рівень. На відміну від відновлення, ***суперкомпенсація*** — це підняття працездатності після виконання роботи на рівень, вищий від вихідного, внаслідок педагогічних та фармакологічних впливів.

Нерідко відзначається зниження ефективності навчально-педагогічного процесу у зв'язку із застосуванням великої кількості фармакологічних препаратів, які "*стирають*" в ЦНС створені під час тренувань умовно-рефлекторні навички. Виходить, що однією рукою ми тренуємо спортсмена, а другою — знищуємо закріплення створених ефектів. Звідси випливає висновок: необхідне ретельне дозування як тренувальних навантажень, так і лікарських відновлювальних засобів. Ця динамічна рівновага має бути визначена для кожного спортсмена індивідуально. Лікар команди досягає цього внаслідок тривалих спостережень за динамікою тренувального процесу кожного зі спортсменів.

Природно, що органічні або функціональні порушення рефлекторної дуги, що забезпечує фізіологію навчання та скорочення м'язів, при ураженнях головного мозку, мозочка, спинного мозку та периферичної нервової системи призводять до тяжких патологічних станів у спортсменів *(це часто трапляється у неврологічній практиці)*.

Адаптація до фізичного навантаження передбачає облік швидкості відновлення та підвищення фізичної працездатності зі збільшенням обсягу та інтенсивності навантажень у результаті тренувального процесу.

Адаптогени — це фармакологічні препарати, що прискорюють адаптацію до фізичного навантаження та інших екстремальних факторів. Натепер налічується багато десятків препаратів цього роду, і вони з успіхом застосовуються у класичній та спортивній медицині. При цьому слід пам'ятати, що використовувати адаптогенні фармакологічні препарати в кожному конкретному випадку слід тільки відповідно до показань щодо застосування, інакше *(особливо при призначенні завищених доз)* очікуваний ефект призначення препарату або не проявиться зовсім, або заміниться на протилежний.

Біологічно активні речовини (БАР), що призначають у спортивній медицині:

1. Лікарські речовини, зареєстровані на території України чи іншої держави, які використовують з лікувальною та профілактичною метою.
2. Дієтичні добавки до їжі *(ДД)* — це композиції натуральних *(або ідентичних натуральним)* біологічно активних речовин, призначених для безпосереднього прийому з їжею або введення до складу харчових продуктів з метою збагачення раціону окремими харчовими й біологічно активними речовинами та їх комплексами.
3. Нутрицевтики — це біологічно активні добавки до їжі, які застосовують для корекції хімічного складу їжі людини *(додаткові джерела нутрієнтів: білки, амінокислоти, жири, вуглеводи, вітаміни, мінеральні речовини, харчові волокна).*
4. Парафармацевтики — це біологічно активні добавки до їжі, які застосовують для профілактики, допоміжної терапії та підтримки організму у фізіологічних межах функціональної активності органів та систем.

5. Еубіотики *(пробіотики)* — це біологічно активні добавки до їжі, до складу яких входять живі мікроорганізми та/або їх метаболіти, що виявляють нормалізуючу дію на склад та біологічну активність мікрофлори травного тракту.
6. Продукти підвищеної біологічної цінності *(ППБЦ)*, які містять високоенергетичні інгредієнти харчування, необхідні для забезпечення інтенсивної, тривалої роботи спортсменів в анаеробно-аеробному режимі.
7. Харчові продукти, які використовують для поповнення витрачених інгредієнтів, що забезпечують фізіологічне функціонування організму людини.

Найбільшою складністю в практиці застосування ДД є відсутність їх біологічної стандартизації та оцінки ефективності. До того ж, ряд анотацій до ДД, на жаль, містить інформацію, яка не завжди відповідає дійсності. Це частково пов'язано з тим, що в рамках існуючого законодавства набагато простіше отримати дозвіл на застосування та комерційне виробництво ДД, ніж лікарських препаратів. Лікарські препарати, які застосовують на практиці, обов'язково повинні мати достовірне підтвердження нешкідливості та певного рівня якості, а також докази своєї ефективності, отримані як у доклінічних, так і в клінічних дослідженнях.

Умови реєстрації ДД далеко не такі суворі. Чим відрізняються ДД від фармакологічних препаратів? Можна відзначити кілька формальних ознак: невстановлена або недостатньо встановлена хімічна структура; відсутність даних доклінічних та клінічних досліджень; недостатнє дослідження токсичності; відсутність даних про біотрансформацію, транспорт, метаболізм і виведення з організму; як правило, відсутня інформація про побічні ефекти та не вивчений механізм дії.

Деякі виробники в гонитві за хвилинним прибутком вводять до рецептур ДД додаткові, не зазначені в сертифікатах, інгредієнти допінгового характеру *(амфетаміни, опіатні анальгетики, стероїдні анаболіки, сечогінні засоби тощо)*. Не секрет, що у провідних спортсменів виникають проблеми із вживанням деяких ДД: виявляють заборонені у спорті сечогінні засоби, анаболіки та інші інгредієнти. Іноді до складу полівітамінних комплексів входять заборонені МК МОК лікарські засоби.

Останнім часом існує думка, що саме ДД мають найбільші перспективи у спортивній фармакології. Незважаючи на всю користь від застосування ДД при підготовці спортсменів, основне навантаження — все ж таки на лікарських препаратах класичного спрямування. Зараз в Україні виробляються ДД спортивної спрямованості ліній "Енергомакс" та "Ванситон", ефективність яких доведена стендовими випробуваннями. Продукти цих ліній сьогодні успішно використовують у практиці підготовки спортсменів високої кваліфікації. Детальнішу інформацію про них можна знайти у відповідному розділі підручника.

У будь-якому випадку, перш ніж рекомендувати спортсмену застосування тих чи інших ДД, слід переконатися в наявності всіх документів, які підтверджують достовірність інформації, що надається.

Основні фармакологічні препарати та ДД, які застосовують у спорті вищих досягнень, представлені в *таблиці 17.*

Разом з тим, не всі застосовувані засоби є однаково прийнятними з точки зору ефективності та відсутності побічних ефектів. Як свідчить практика, найкращими для застосування в сучасній практиці спортивної підготовки є:

1. Серед **загальнотонізуючих засобів та адаптогенів:** *Лимонник китайський*, що має виражену психостимулюючу дію, препарати на основі левзеї сафлоровидної *(маралячий корінь)* та "РУС ОЛІМПІК", що мають анаболічну дію внаслідок наявності у своєму складі екдистероїдів; Цигапан *(1 таблетка містить порошок рогів північного оленя 0,4 г),* що має імуномодулюючу, антиоксидантну, адаптогенну і репаративну дію, водночас є джерелом мікроелементів; Солкосерил, що спричиняє ре-

Таблиця 17. Основні групи лікарських препаратів, які застосовують на етапах підготовки спортсменів

№	Фармакологічна група	Фармпрепарати і ДД
1	Загальнотонізуючі засоби, адаптогени	Женьшень звичайний, Родіола рожева *(золотий корінь),* Аралія маньчжурська, Заманиха *(ехінопанакс високий),* Левзея сафлоровидна, Елеутерокок колючий, Лимонник китайський, *РУС ОЛІМПІК *(Росія, ДД),* *Елтон, *Леветон, *Фітотон, *Адаптон, Пантокрин, Цигапан, Екстракт алое рідкий, Солкосерил, Актовегін, Муміє, Олія обліпихова, Олія шипшини
2	Ноотропи метаболічної дії	Амінолон *(Гаммалон),* Гінкго білоба та препарати на його основі *(Мемоплант, Білобіл, Танакан),* Фезам, Гліцин, Церебролізин, Пікамілон, *Лігам, Актовегін, Ноотропіл *(Пірацетам),* Енцефабол, Фенібут, Натрію оксибутират, *Нейробутал, Пантогам.
	Нейропротектори	Ацетил-L-карнітин *(Карнітин),* Фосфатидил-серин, Пентоксифілін, Вінпоцетин *(Вінкамін, Ніцерголін, Вінконат),* Німодипін *(Цинаризин, Флунаризин),* Мексидол та інші антиоксиданти *(Дибунол, Ексіфон, *Тирилазиду месилат, *Піритинол, *Меклофеноксат, Атеровіт, Токоферолу ацетат),* Гліцин, *Біотредин
3	Актопротектори	Оптимайзер, Бемітил (**Бемактор),* Антихот, Томерзол, АТФ-Лонг
4	Антигіпоксанти	*Оліфен *(Гіпоксен),* Цитомак *(Цитохром С),* Мексидол, Мексикор, Кардонат, Реамберин, Лімонтар, Мелатонін, Кверцетин, Корвітин
5	Антиоксиданти	Церулоплазмін, Дибунол *(Іонол),* Токоферолу ацетат, *Епадол, Есенціале-форте, Ліпін, ЯнтарИн, Глутамінова кислота, Актовегін, Кратал, Вітам, Кардіоплант, *Ексифон, *Тирилазиду месилат, *Піритинол, *Меклофеноксат, Атеровіт, *TAD-600 *(Tationine),* *Біотад, * Епаргриseовіт *(Epargriseovit)*

Таблиця 17. Основні групи лікарських препаратів, які застосовують на етапах підготовки спортсменів

№	Фармакологічна група	Фармпрепарати і ДД
6	Вітаміни	Вітаміни групи А та В, вітамін С, вітамін D, вітамін Е, Кальцію пантотенат, Кислота фолієва, Кислота нікотинова та Нікотинамід *(вітамін РР),* Рутин та Аскорутин.
	Мінерали	*БіоМарганець, *Цинкас і Цинкас форте, Цинктерал, *БіоЦинк, Цинкіт, *Цинкуприн, *Цинкуприн форте, *БіоМідь, *Олігогал селен, Селен-Актив, Триовіт, *Селенохел, *Окситекс, *Асмаг форте, *БіоМагній, Магне B_6, Магнесол, *Магнерот, *Хромохел, Хрому піколінат, Сорбіфер дурулес, *Мальтофер, Тардиферон, Ферро-Фольгамма, *БіоКалій, *Калій-нормін, Кальцію глюконат, Кальцію лактат, Вітрум Кальціум +, Вітамін D_3, Кальцій-D_3 Нікомед, Кальцій-Сандоз форте, *Йод-Актив.
	Вітамінні комплекси	Біовіталь, Ван-е-дей максимум, Вітамаунт для жінок та Вітамаунт для чоловіків, Вітамакс плюс з антиоксидантами, Вітамін-15 Солко, Віталюкс, Вітрум та Вітрум плюс, Геріавіт Фарматон, Геріамін, Глутамевіт, Квадевіт, *Гумет-Р, Дуовіт, Іпкавіт-М, * Епаргрисеовіт *(Epargriseovit)*
	Вітамінно-мінеральні комплекси	Каль-с-віта, Краплі Береша Плюс, *Кобідек Н, Матерна, Містермін, Мультибіонта плюс кальцій і магній, Мультибіонта Юніор, Нутрисан, Ол-Амін Оліговіт, Педівіт Форте, Пленіл, Полівіт геріатрик, Супрадин Рош, Триовіт для дорослих, Уолш Полівіт для дорослих, Упсавіт Мультивітамін, Фенюльс, Ферро-вітал, Ферромакс, Ферро-Фольгамма, Центрум, Ендур VM, Юнікап М
7	Імуномодулятори	Інтерферон, Лаферон, Циклоферон, Пролейкін, Левамізол, Імунал, Рибомуніл, Бронхомунал, Ехінацея, Т-активін, Тимоген
8	Засоби пластичної дії	Калію оротат, Метилурацил, Сорбіт, Фруктоза, Аміносол, Ліпофундин, Інтраліпід, Інфузоліпол, Бодіформ, Детокс+, Лайфлак, Амінон, Альвезин, Екдистен та препарати, що містять екстракт левзеї сафлоровидної *(леветон, адаптон),* *"Dymatize Super amino 4800", *Аміновен Інфант *(Aminoven Infane),* Рибоксин ***(Inosine),*** "Енергомакс Трибулус", *"Трибестерон 1500" *("TribeSterone 1500"),* *Бемітил, Антихот, "Енергомакс Карнімін", "Енергомакс Пантоган ", "Синтра ЕС" *("Syntra EC"),* Макс-Аміно, Амінокислоти *(США, ДД)*
9	Макроерги	Езафосфіна *(Esafosfina, Італія, Biomedica Foscama, препарат),* *Реполар *(Repolar, Італія, "Biomedica Foscama", ДД),* *Димефосфон, *Фосфаден *(Аденозинмонофосфат, Adenil, Fosfostimol),* Неотон *(Фосфокреатин, Neoton),* АТФ-Лонг.
	Інші засоби енергетичної дії	L-карнітин *(а також *Елькар® і *Карніфіт®, що являють собою відповідно 20% та 10%-й розчини L-карнітину),* *SWOLE, *HEOBIC *(NEOVIS, NEOVIS PLUS та NEOVIStres),* "Коензим Q10, "Коензим Q10 Super Potency", *Нітрікс *(Nitrix, фірми "BSN" та Nitrox II, фірми "Sci Fit"),* *"Метокси-7" *("Methoxy-7"),* *Іприфлавон *(Ipriflavone),* Панангін *(Аспаркам),* Актовегін-форте *(солкосерил),* Мілдронат, препарати бурштинової кислоти, такі як ЯнтарИн та ЯнтарИн-Детокс, Сукцинат натрію *(сіль бурштинової кислоти; її російські аналоги: *Мітомік, *Янтовіт, *Енерліт),* *Ізостар *(Isostar),* *Спід Бустер та Спід Бустер плюс один *(Speed Booster),* *Серія "Фіт Актив" та "Фіт Актив з L-карнітином" *(Feet Active, Feet Active with L-Karnitine),* *Цель Макс *(Cell Max),* адаптогени рослинного та тваринного походження

Таблиця 17. Основні групи лікарських препаратів, які застосовують на етапах підготовки спортсменів

№	Фармакологічна група	Фармпрепарати і ДД
10	Ентеросорбенти Інші засоби відновної спрямованості	Атоксил, *Атапульгіт, Белосорб-П, *Карбедон® і *Карбедон®-М, *Панзисорб, Полісорб МП, *Силард, *Ensopal, Ентеросгель, Ентеросорбент. Стимол, Антилактат, Аеробітин, *Секретагог-1, *ЗМА *(ZMA)*
11	Дезагреганти Стимулятори кровотворення *(еритропоезу)*	Ксантинолу нікотинат *(Компламін)*, Пентоксифілін *(Агапурин, Трентал)*, Кавінтон, Ліпін, Інстенон, Тиклопідин, Клопідогрель, Дипіридамол *(Курантил)*, *Абциксимаб, *Ептифібатид *(Інтегрилін)*, *Тирофібан *(Агростат)*, *Ламіфібан, *Префолік. Церулоплазмін, Ритмокор; Полівітамінні комплекси; Препарати, що містять залізо *(Сироп алое з залізом, Ферроплекс, Тардиферон, *Фефол-віт, Гемофер, *Ферамід, Венофер, Заліза фумарат, Фербітол, *Ферковен, Феррум-лек, *Ферakрил, Ферлатум, *Ферліксид)*; продукти бджільництва
12	Гепатотропні препарати	Антраль, Галстена, Гепабене, Гепар Композитум, Гепатофальк-планта, Гептрал, Зиксорин, Кислота ліпоєва, Легалон, Лепротек, Силімарин-Hexal®, Тіотріазолін, Фламін, Фосфоліп, Холагогум, Холівер, Хофітол, Цитраргінін, Есенціале та Есенціале форте

Примітка: * засіб в Україні не зареєстрований.

паративну дію, та Актовегін, що має антигіпоксичний ефект. Препарати цієї групи практично не мають протипоказань, з небажаних ефектів треба зазначити ризик розвитку психомоторного збудження *(особливо характерний для лимонника китайського)*, тому приймати їх бажано у першій половині дня.

2. Серед **ноотропних препаратів метаболічної дії:** *Гінкго білоба* та препарати на його основі *(Мемоплант, Білобіл, Танакан, відмітною рисою яких є виражений позитивний вплив на мозковий кровообіг, а також пряма антиоксидантна дія);* Гліцин, що має седативну дію; Фенібут, що спричиняє седативну та антистресову дію; Натрію оксибутират, що має седативну та снодійну, а при тривалому застосуванні — й анаболічну дію; Нейробутал *(відмітна особливість — покращення "бійцівських" якостей, підвищення агресивності).*
3. Серед **нейропротекторів:** *Ацетил-L-карнітин, Пентоксифілін, Вінпоцетин (Вінкамін, Ніцерголін, Вінконат)*, *Мексидол* та інші антиоксиданти, в першу чергу *Дибунол, *Ексифон, *Тирилазиду месилат, *Піритинол*.
4. Серед нечисленних представників класу **актопротекторів**: *Оптимайзер (Україна, ДД, актопротектор екстреної дії); Бемітил (*Бемактор); Антихот (натепер найефективніший актопротектор накопичувальної дії);* *Томерзол. Бемітил та Антихот особливо ефективні на тлі

високовуглеводної дієти й одночасного застосування препаратів Елеутерококу та амінокислот з розгалуженим вуглеводневим ланцюгом *(Branched-chain amino acids, BCAA)*; загалом лікарські засоби цієї групи мають дуже низьку токсичність.

5. Серед **антигіпоксантів:** **Оліфен (Гіпоксен), Цитомак (Цитохром С), Мексидол (Мексикор), Лимонтар, Кверцетин (Корвітин).*
6. Серед **антиоксидантів**, які є представниками різних фармакологічних груп медикаментозних засобів: *Церулоплазмін (препарат для внутрішньовенних інфузій), Дибунол (Іонол), Токоферолу ацетат, Аевіт, Епадол, ЯнтарИн, *Ексифон, *Тирилазиду месилат, *Піритинол (Енцефабол), *TAD-600 і *Біотад, що містять у своєму складі відновлений глутатіон, *Епаргресіовіт (у формі розчину для ін'єкцій).*
7. Серед **вітамінних препаратів:** *вітаміни групи А* і *В, вітамін С, вітамін D*, *вітамін Е, Кальцію пантотенат, Кислота фолієва, Кислота нікотинова* та *Нікотинамід (вітамін РР), Рутин та Аскорутин. Вітамінні препарати малотоксичні, але слід пам'ятати про ризик токсичних ефектів жиророзчинних вітамінів (А і D)*, тому не можна перевищувати їхні рекомендовані дози!
8. Серед **мінеральних комплексів:** **БіоМарганець*, **Цинкас* та *Цинкас форте*, *Цинктерал*,**БіоЦинк, Цинкіт, *Цинкуприн* та **Цинкуприн форте, *БіоМідь, *Селенохел, *Окситекс, *Асмаг форте, *БіоМагній, Магне B_6, *Магнесол, *Магнерот*, **Хромохел, Сорбіфер Дурулес, Мальтофер, Тардиферон, Ферро-фольгамма, *Біокалій, Вітрум Кальціум+, вітамін D_3, кальцій-$Д_3$ Нікомед, Кальцій-Сандоз форте, *Йод-Актив*.
9. Серед **вітамінних комплексів:** *Біовіталь, Ван-е-дей максимум, Вітамаунт для жінок* та *Вітамаунт для чоловіків, Вітамакс плюс з антиоксидантами, Вітамін-15 Солко, Вітрум* та *Вітрум плюс, Дуовіт, *Епаргресіовіт*. Слід пам'ятати, що деякі мікроелементи *(Цинк, Марганець, Кобальт, Мідь, Залізо, Нікель, Селен)* при передозуванні спричиняють токсичну дію, тому не можна перевищувати рекомендовані дози. Монопрепарати мікроелементів бажано призначати під контролем вмісту відповідних мікроелементів у крові.
10. Серед **вітамінно-мінеральних комплексів:** *Каль-с-віта (Швейцарія)*, краплі *Береша Плюс*, **Кобідек Н, Супрадин Рош, Ферро-фольгамма, Центрум*. При призначенні цих засобів слід пам'ятати про ризик передозування жиророзчинних вітамінів та деяких мікроелементів!
11. Серед **імуномодуляторів:** *Інтерферон, Лаферон ("Біофарма", Україна)* та *Циклоферон, *Пролейкін, Імунал, Рибомуніл, Бронхомунал, Ехінацея, Імунотон, Т-Активін*.
12. Серед **засобів пластичної дії:** *Калію оротат, Фруктоза, Аміносол, Ліпофундин, *Бодіформ, *Детокс+, *Лайфлак, Амінон, Альвезин*, "*РУС ОЛІМПІК", *"Dymatize Super amino 4800", *Аміновен Інфант (Aminoven Infant), *"СінтраЕС" ("SyntraEC), *Inosie-F (за ефективністю переви-*

*щує усі інші препарати інозину), "Енергомакс Трибулус", *"Трібестерон 1500" ("TribeSterone 1500"), *Бемітил, "Антихот", "Енергомакс Карнімін", "Енергомакс Пантоган", BCCA-Екстра.*

13. Серед **макроергів:** **Езофосфіна, Неотон (Фосфокреатин, Neoton), *Реполар (Repolar), *Фосфаден (Аденозинмонофосфат, Adenil, Fosfostimol), АТФ-Лонг.*
14. Серед **інших засобів енергетичної дії**: *L-карнітин (а також *Елькар® і *Карніфіт®, що являють собою відповідно 20 % та 10 % розчини L-карнітину), *SWOLE, *"HEOBIC" (NEOVIS, NEOVIS plus і NEOVIStres), "Коензим Q10", "Коензим Q10 Super Potency", *Нітрікс (Nitrix, фірми "BSN" та Nitrox II, фірми "Sci Fit"), *"Метокси-7" ("Methoxy-7"), *Іприфлавон (Ipriflavone), Мілдронат, засоби на основі буритинової кислоти, такі як ЯнтарИн та ЯнтарИн-Детокс, *Ізостар (Isostar), *Спід Бустер та Спід Бустер плюс один (Speed Booster, "Weider"), *Серія "Фіт Актив" та "Фіт Актив з L-карнітином" (Feet Active, Feet Active with L-Karnitine), *Цель Макс (Cell Max).*
15. Серед **ентеросорбентів:** *Ентеросгель (високоефективний ентеросорбент на основі поліоксиду кремнію), Белосорб-П, *Карбедон® і *Карбедон®-М, *Енсорал (всі чотири препарати — вуглецеві ентеросорбенти п'ятого покоління), *Панзисорб (комбінований препарат вуглецевого ентеросорбенту з травними ферментами).* Протипоказань до застосування ентеросорбентів практично немає, але курс, як правило, не повинен перевищувати двох тижнів, щоб уникнути виведення з організму вітамінів та мікроелементів.
16. Серед **засобів відновлювальної спрямованості:** *Стимол*, *Аеробітин (Aerobithin), Секретагог-1 (Secretagogue-One), ЗМА (ZMA)*. Стимол та Аеробітин особливо ефективні для спортсменів, які спеціалізуються в циклічних видах спорту, а Секретагог-1 та ЗМА є ефективними "нічними" відновниками. Протипоказання для застосування препаратів цієї групи практично відсутні.
17. Серед **дезагрегантів:** *Тиклопідин, Клопідогрел, Кислота ацетилсаліцилова, *Абциксимаб, *Ептифібатид (Інтегрилін), *Тирофібан (Агростат), *Ламіфібан, *Префолік, Трентал.* Слід пам'ятати, що серед препаратів ацетилсаліцилової кислоти *(аспірину)* краще віддавати перевагу засобам канадського виробництва.
18. Серед **стимуляторів кровотворення** *(еритропоезу): Церулоплазмін, *Ферліксит; препарати, що містять залізо (Сироп алое з залізом, Тардиферон, *Фефол-Віт, Гемофер, *Ферамід, Венофер, Заліза фумарат, Фербітол, *Ферковен, Феррум-лек *Феракрил, *Ферлатум, *Ферліксит).* Раціональним є поєднання церулоплазміну з препаратами заліза *(наприклад, з ферлікситом)*. Стимулятори гемопоезу слід застосовувати під гематологічним контролем.
19. Серед **гепатотропних препаратів:** *Антраль, Галстена, Цитраргінін (бере участь у знешкодженні аміаку), Гепабене, Гепар компози-*

тум (гомеопатичний препарат), Гепатофальк-планта, Гептрал (має, крім гепатопротекторних, антидепресивні властивості), беруть участь у детоксикації ксенобіотиків), Зиксорин (індуктор системи мікросомальних ферментів печінки, що беруть участь у детоксикації ксенобіотиків), Кислота ліпоєва, Легалон, Лепротек, Силімарин-Hexal®, Тіотриазолін, Фламін, Фосфоліп, Холагогум, Холівер, Хофітол, Есенціале та Есенціале форте (фосфоліпідні гепатопротектори). Раціональним є поєднання двох-трьох гепатопротекторів із різним механізмом дії. При призначенні засобів цієї групи особливо слід враховувати не лише спортивну спеціалізацію та період підготовки, а й індивідуальні особливості кожного спортсмена *(наприклад, фосфоліпідні гепатопротектори протипоказані при холестазі)*.

Детальну інформацію про застосування цих засобів представлено у частині 2 цього підручника.

1.4.6. Методологія застосування засобів відновлення у спорті

Перш ніж планувати заходи, пов'язані з відновленням спортсменів, слід звернути увагу до динаміку нормалізації біохімічних процесів після фізичної роботи. Н. І. Волков із співавторами *(2000) наводить такі величини основних параметрів, що характеризують процес відновлення (табл. 18)*.

Таблиця 18. Часові інтервали, необхідні для нормалізації біохімічних процесів

Процес	Час відновлення
Відновлення O_2-запасів в організмі	10–15 с
Відновлення алактатних анаеробних резервів у м'язах.	2–5 хв
Оплата алактатного O_2-боргу	3–5 хв
Усунення молочної кислоти	0,5–1,5 год
Ресинтез внутрішньом'язових запасів глікогену	12–48 год
Відновлення запасів глікогену у печінці	12–48 год
Посилення індуктивного синтезу ферментних та структурних білків	12–72 год

Примітка: на основі даних літератури.

Спортивний лікар не завжди має можливість очікувати до двох-трьох діб, коли відновиться його спортсмен, якщо старт призначено за кілька годин або наступного дня. Тому існує певна специфіка проведення відновлювальних заходів, пов'язана з часом, який є до наступного старту.

З огляду на вищевикладене, відновлювальні заходи можуть проводитись у двох режимах — плановому й терміновому.

Планове відновлення розтягнуте у часі, що дозволяє використовувати з цією метою спортивні бази, відновлювальні центри, санаторії або медичні установи для звільнення організму спортсмена від накопичених баластних продуктів метаболізму.

Термінове відновлення — протягом дня або кількох годин, тому вимагає швидкого здійснення в умовах, де відбуваються змагання, з дотриманням усіх гігієнічних норм, які іноді не виконуються *(внутрішньовенні ін'єкції здійснюються в готельному номері, а іноді й в роздягальні).*

Мета цих заходів наступна:

1. Відновити енергетичний механізм спортсмена для багатоденних змагань або навчально-тренувального збору.
2. Підтримати пластичний обмін речовин *(анаболічну функцію)* при інтенсивному розпаді білків внаслідок інтенсивних фізичних навантажень;
3. Компенсувати нестачу макро- та мікроелементів і води.
4. Нормалізувати функцію клітинної та гуморальної імунної системи *(рівень імуноглобулінів, компонентів комплементу, Т- та В-лімфоцитів, імунокомпетентних клітин тощо)*.
5. Привести фактори неспецифічного захисту організму у відповідність до норми *(Трансферини, Гаптоглобіни тощо)*.
6. Відновити нервову та ендокринну системи регуляції гомеостазу: гіпоталамус — гіпофіз — виконавчі залози.
7. Нормалізувати генотипний статус організму *(синтез РНК, рибосомальний синтез структурних та імунних білків, факторів зсідання крові тощо)*.
8. Встановити динамічну рівновагу систем метаболічної трансформації ендогенних та екзогенних біологічно активних речовин *(цитохром Р450-залежних систем мікросомального окиснення; метилювання тощо)*.

Фармакологічна підтримка відрізняється у схемах планового та термінового відновлення. Наприклад, при терміновому відновленні застосовують білково-вуглеводно-ліпідні суміші, вітаміни та мікроелементи, *Езофосфін, Реполар, Неотон* та парентеральне харчування.

Для зручності всі засоби відновлення розділено на дві групи — тактичні та стратегічні.

Тактичні засоби — біологічно активні речовини, які дозволяють вирішувати завдання сьогодення, тобто оперативно відновити спортсмена після важкого фізичного та нервового навантаження.

До цих засобів належать вітаміни та їхні комплекси, енергетичні продукти, вуглеводно-білково-ліпідні суміші, вуглеводне насичення, продукти бджільництва, адаптогени рослинного й тваринного походження, гепатопротектори, ноотропи, імуномодулятори, антиоксиданти тощо.

Слід звернути увагу на те, що деякі фармакологічні препарати, які застосовують у відновлювальному періоді, можуть значною мірою нівелювати ефекти спортивного тренування, оскільки "грають" у ЦНС заучені навички *(стереотипи руху, прийоми, складнотехнічні вправи тощо)*. Таке "відновлення" спричинить більше шкоди спортсмену, ніж користі.

Стратегічні засоби забезпечують планове виконання основних завдань — збереження м'язової маси, підтримка високого тонусу та бажання тренуватися, а також брати участь у змаганнях з настановою на перемогу.

До цих засобів відносяться недопінгові анаболіки рослинного й тваринного походження, ентеросорбенти, препарати енергетичної дії, актопротектори, а також ноотропи, нейропротектори та психомодулятори, що не належать до Списку заборонених речовин і методів ВАДА. Застосування цих препаратів має бути чітко обґрунтованим.

Безглуздо, наприклад, застосовувати без показань такий препарат, як *інозин*, оскільки його ефективність зменшуватиметься з кожним прийомом, і до моменту, коли він дійсно знадобиться, організм спортсмена може втратити сприйнятливість до нього. Це стосується імуномодуляторів, гепатопротекторів та інших засобів, що мають певні час і місце застосування в системі медико-біологічної підготовки спортсмена.

1.4.7. Фармакологічне забезпечення залежно від виду спорту

Залежно від груп видів спорту розглядають таке фармакологічне забезпечення:

1. Циклічні види спорту вимагають переважного прояву витривалості. Вони поєднують швидкісну витривалість з гарною координацією рухів.

До циклічних видів відносяться бігові дисципліни легкої атлетики, плавання, веслування академічне, веслування на байдарках та каное, велосипедний спорт, шорт-трек; а також зимові види — біг на ковзанах, лижні перегони.

Головною *функціональною* системою є кардіореспіраторна *(серцево-судинна та дихальна системи);* забезпечувальною системою є нервово-м'язовий апарат. Циклічні види спорту вимагають підтримки метаболізму, відповідного спеціалізованого харчування та пиття *(підтримка водного балансу),* особливо при марафонських дистанціях, коли відбувається перемикання енергетичних джерел з вуглеводних *(макроергічних фосфатів, глікогену, глюкози)* на ліпідні і створюється реальна загроза дегідратації

організму. Істотне значення як при прогнозуванні, так і в процесі корекції працездатності за допомогою фармакологічних препаратів має контроль гормонального статусу. Насамперед з фармакологічних засобів необхідні джерела енергії: макроергічні фосфати, глікоген та глюкоза, метаболіти циклу Кребса, а також засоби пластичної дії, вітамінно-мінеральні комплекси.

2. Швидкісно-силові види спорту *(усі спринтерські дистанції, метання, важка атлетика тощо)*, відмінністю яких є вибухова, коротка за часом і дуже інтенсивна фізична активність.

Головною *функціональною* системою є нервово-м'язовий апарат, *забезпечувальною* — кардіореспіраторна система.

Зазвичай швидкість залежить від генетичних детермінант і мало піддається як тренуванню, так і впливу лікарських засобів.

Розрізняють **циклічну** послідовність моторних дій *(біг)* і ациклічну *(кидок)*. Дуже важко покращити результат на стометрівці, а ось сила і витривалість краще піддаються тренувальним впливам. Це стосується і фармакологічної корекції. Природжені спринтери мають більший відсоток *швидкоскорочуваних м'язових волокон*, порівняно з бігунами на довгі дистанції. Швидкість є дуже наочним показником: із збільшенням віку вона зазнає раннього і вираженого спаду порівняно з силою і витривалістю.

Для всіх метальників та важкоатлетів потрібен особливий контроль за спеціалізованим харчуванням та зсувом катаболічної фази обміну речовин в анаболічну без використання заборонених стероїдів і соматотропіну, що досягається використанням засобів анаболічної дії, макроергічних фосфатів та інших енергізаторів, пластичних субстратів.

Обов'язковими є також препарати або ДД, дія яких орієнтована на зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів *(антиоксиданти)*, та адаптогени рослинного походження, що містять фізіологічно активні речовини антиоксидантної дії.

У спринтерів неприпустиме безконтрольне збільшення маси тіла. Переважають вуглеводні обмін та джерела енергії: *макроергічні фосфати, глікоген та глюкоза*.

При вирішенні завдань фармакологічної підтримки враховують, що у швидкісно-силових видах спорту переважає вуглеводний обмін, а джерелами енергії є макроергічні фосфати, глікоген та глюкоза. Для підтримки працездатності спортсмена застосовують вуглеводно-білково-ліпідні суміші, антиоксиданти, препарати енергетичної дії, продукти бджільництва тощо.

3. Спортивні єдиноборства, характерною рисою яких є змінливе витрачання енергії, циклічний рівень фізичних навантажень, що залежать від конкретних умов суперництва і досягають часом дуже високої інтенсивності.

До спортивних єдиноборств відносяться бокс, фехтування, вільна боротьба, греко-римська боротьба, дзюдо, тхеквондо.

Головною *функціональною* системою є нервово-м'язовий апарат, *забезпечувальною* — кардіореспіраторна система.

Ефективним є застосування дозволених засобів анаболічної дії *(Екдистен тощо)* та джерел повноцінного білка.

Слід враховувати, що спортивні єдиноборства зазвичай досить травматичні, що може бути причиною порушень мікроциркуляції та обмінних процесів у головному мозку, тому як протектори слід використовувати препарати ноотропної дії та дезагреганти, такі як *Пентоксифілін (Трентал), Клопідогрел, Дипіридамол (Курантил), Тирофібан (Агростат), Префолік (Італія, препарат в Україні не зареєстрований);* а також препарат нового покоління класу моноклональних антитіл Абциксимаб *(Клотинаб, РеоПро),* отриманого біотехнологічним методом, який має високу спорідненість до глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів *(GP IIb/IIIa)* і забезпечує швидкий, тривалий і потужний антиагрегативний ефект *(в Україні не зареєстрований)*.

4. Ігрові види спорту, або спортивні ігри, характеризуються великим фізичним та нервово-психологічним навантаженням, наявністю складнокоординаційних рухів, елементів єдиноборства на тлі інтенсивного ігрового мислення при значному навантаженні на верхні та нижні кінцівки, а також постійним чергуванням інтенсивної м'язової діяльності та відпочинку. До ігрових видів відносяться баскетбол, бадмінтон, бейсбол, софтбол, гандбол, футбол, водне поло, хокей на траві, хокей на льоду, теніс настільний, пляжний волейбол, керлінг.

Головною *функціональною* системою є кардіореспіраторна, *забезпечувальними системами* — нервово-м'язовий апарат, зоровий аналізатор, а також оперативне ігрове мислення.

Завдання фармакологічного забезпечення пов'язані з корекцією процесів відновлення, компенсації енергії, покращення обмінних процесів у головному мозку за допомогою вітамінних комплексів, ноотропних препаратів, адаптогенів рослинного та тваринного походження, а також антиоксидантів.

5. Складнокоординаційні види спорту ґрунтуються на найтонших елементах руху, що вимагає значної витримки та уваги, а також поєднання динамічного режиму роботи одних м'язів зі статичними зусиллями інших.

До складнокоординаційних видів відносяться гімнастика спортивна, гімнастика художня, стрибки у воду, стрибки на батуті, стрільба стендова, стрільба кульова, стрільба з лука, синхронне плавання, вітрильний спорт, гребний слалом, кінний спорт; зимові види — фігурне катання, фристайл, бобслей, гірськолижний спорт, санний спорт, сноубординг, скелетон.

Велике значення має підвищення психічної стійкості за допомогою рослинних препаратів заспокійливої дії *(настої і відвари валеріани, глоду), піамілону (нікотиноїл-ГАМК)* та інших ноотропних препаратів, вітамінних комплексів, продуктів, що містять велику кількість енергетичних субстратів *(печінка, яєчний жовток, морепродукти, продукти бджільництва, вершкове масло та рослинні олії)*.

6. Складнотехнічні види спорту *(автоперегони, бобслей, стрибки з парашутом, ходіння під вітрилом тощо)* значною мірою пов'язані із застосуванням технічних засобів. При цьому рівень фізичних навантажень може й не

сягати високих значень, але нервове напруження часом перебуває на межі людських можливостей, що і визначає принципи фармакологічної корекції – підвищення психічної стійкості.

7. Крім цього, існують **змішані види спорту**, де застосовуються різні види багатоборств, зокрема, змішані бойові мистецтва *(англ. Mixed Martial Arts, MMA),* основу яких складають класичні види боротьби *(греко-римська і вільна боротьба, дзюдо, джиу-джитсу тощо)* і класична ударна техніка *(бокс, муай тай та кікбоксинг)*. На відміну від класичних бойових мистецтв, які у своїй більшості походять із країн Сходу, змішані бойові мистецтва не несуть в собі духовного або релігійного навантаження, віддаючи перевагу спортивно-прикладному аспекту.

Природно, завдання фармакологічного забезпечення відрізняються значно та принципово, залежно від виду спорту. Слід додати, що виникає багато проблем з відновленням та підтримкою на високому рівні інтелектуальної форми на змаганнях з шахів.

Незалежно від спеціалізації спортсмена, підтримка та підвищення рівня фізичної працездатності є ключовим моментом для досягнення високих спортивних результатів.

Усі види фізичної діяльності поділяються за рівнем інтенсивності навантажень, серед яких розрізняють *дуже високі, високі, середні* та *низькі*. Приблизно таку ж градацію має і рівень нервово-психічних навантажень. Наприклад, шахіст зазнає колосальних інтелектуальних навантажень, у той час як його фізичні навантаження малі. Те саме можна сказати і про стрілків з усіх видів зброї *(крім лука, натяг тятиви якого становить понад 40 кг)*. Зовсім інша ситуація у марафонців, бігунів на довгі та середні дистанції, у лижників та велосипедистів, які працюють кілька годин.

Якщо лікар бажає вплинути на фізичну працездатність спортсмена, то насамперед слід виявити фактори, що лімітують працездатність, щоб скоригувати їх за допомогою лікарських засобів та біологічно активних речовин.

Причиною втоми спортсменів у більшості випадків можуть бути кілька факторів: зниження енергетичних ресурсів у працюючих м'язах *(неадекватна швидкість ресинтезу АТФ, вичерпання внутрішньом'язових запасів креатинфосфату, глікогену, гіпоглікемія),* накопичення продуктів обміну *(ацидоз, накопичення молочної кислоти і сечовини, кетоз, зміна електролітного балансу, дегідратація)*, порушення цілісності функціонуючих структур через недостатність їхнього пластичного забезпечення та гомеостазу, функцій нервової та гормональної регуляції.

У складнотехнічних та змішаних видах спорту *(фігурне катання, гімнастика, біатлон, всі види стрілянини тощо)* переважним фактором, що лімітує працездатність, є нервово-психічні навантаження, які вимагають корекції недопінговими лікарськими препаратами, гомеопатичними засобами та ДД.

Враховуючи поширення застосування допінгів, необхідно зобов'язати лікарів вести звітну документацію, в якій має бути відображено реальне засто-

сування лікарських засобів із зазначенням причин їхнього призначення *(за аналогією з історією хвороби)*.

Карта фармакологічного забезпечення є документом, у якому відображені всі заходи, пов'язані з фармакологічною підготовкою, з урахуванням навантажень, харчування та інших відновлювальних процедур *(масаж, сауна, психотерапевтичні й психоаналітичні впливи тощо)*. Ця карта може вестись у довільній формі, головне — у ній має бути відображена динаміка всіх медико-біологічних та педагогічних заходів, пов'язаних з виведенням спортсмена на "пік-форму" раз на рік, відновлення у мікро-, мезо- та макроциклах до двох, трьох разів на рік. Карта, яка є юридичним звітним документом, має зберігатися у лікаря як історія хвороби.

При складанні карти необхідно враховувати анамнез спортсмена та розподіл фізичних навантажень у річному циклі його підготовки, точні дати змагань, до яких він готується, а також безліч різноманітних факторів, що стосуються безпосередньо призначених фармакологічних засобів.

Серед них — можливі побічні ефекти препарату, що застосовується при позамежних фізичних навантаженнях; результати етапних та поглиблених комплексних обстежень *(біохімічних аналізів та стендових тестувань);* вичерпна інформація про лікарські засоби *(включаючи фармакодинаміку і фармакокінетику)* та ДД, які планується використовувати під час підготовки, а також про результати клінічного вивчення *(вплив на працездатність та відновлення у стендовому експерименті)*. Необхідно, звичайно, переконатися, що цей препарат не є допінгом і в його складі немає допінгових компонентів.

Застосування препарату має бути детально обґрунтоване — слід зазначити, яка саме функція потребує корекції, а також навести результати досліджень, що підтверджують необхідність його застосування. Дія препарату має бути пов'язана з іншими відновними заходами *(масаж, сауна, бальнеологічні процедури, гіпо- або гіпероксична оксигенація тощо)*.

Лікар обов'язково повинен мати копії сертифікатів відповідності та гігієнічних сертифікатів на всі препарати, що призначаються.

Застосування фармакологічних засобів тісно прив'язане до періоду, етапу, мікро- та макроциклу спортивної підготовки та має у зв'язку з цим свою специфіку.

Цикл спортивного тренування в річному циклі зазвичай починається після змагань із перехідного *(відновного)* періоду.

Далі слідує загально-підготовчий етап підготовчого *(базового)* періоду підготовки, коли спортсмен повинен збільшувати загальну фізичну силу, швидкість, витривалість. Потім починається спеціальна фізична підготовка, яка характеризується вдосконаленням навичок, необхідних у тому чи іншому виді спорту *(стрибки, спринтерський біг, метання, стилі плавання, ковзановий хід на лижах, стрільба та біг на лижах у біатлоні, заняття на колоді*

в гімнастиці, довільна програма у фігурному катанні, відпрацювання ударів у боксі тощо).

Безпосередньо перед змаганнями вдосконалюються та закріплюються вже відпрацьовані навички. У період змагань рівень фізичних та емоційних навантажень досягає свого максимуму. У цей час потрібне створення всіх умов для виконання поставленого тренером завдання, а за необхідності — і для термінового відновлення, якщо старти *(поєдинки, сутички)* йдуть один за одним із невеликими інтервалами.

При розробці схем фармакологічного забезпечення слід брати до уваги корекцію факторів, що лімітують спортивну працездатність *(табл. 1б)*. Це впорядковує схему та скорочує кількість препаратів, що використовуються за наявними показаннями до застосування. Залежно від циклу тренувального процесу переважають ті чи інші завдання фармакологічної підтримки.

У перехідному періоді головними завданнями є звільнення від шлаків, що накопичилися в організмі внаслідок інтенсивної фізичної роботи, а також зняття перенапруження *(за медичними показаннями)*. З цією метою застосовуються вітаміни та їх комплекси, макро- та мікроелементи, імуномодулятори, антиоксиданти, ентеросорбенти та інші препарати.

У підготовчому періоді (загальний та спеціально-підготовчий етапи) при інтенсивній фізичній роботі основний упор робиться на посилення та підтримку анаболічних процесів та імунітету в організмі за допомогою адаптогенів, препаратів пластичної дії, імуномодуляторів, антиоксидантів, збагаченого білками харчування.

У змагальному періоді завдання фармакологічного забезпечення підпорядковані створенню та своєчасному поповненню енергетичного депо в організмі спортсмена, боротьбі зі збільшенням концентрації вільних радикалів, профілактиці травматизму та захворювань. Використовують також фармакологічні засоби, що впливають на синтез макроергічних фосфатів *(препарати креатину, АТФ-Лонг, неотон, езофосфін тощо),* і парентеральне харчування, багате на вуглеводи *(вуглеводне насичення)*. Створення енергетичного депо здійснюється також використанням у раціоні високовуглеводних або ліпідонасичених продуктів, залежно від специфіки роботи, а також продуктів підвищеної біологічної цінності.

На закінчення слід підкреслити, що універсальних біологічно активних препаратів, які б могли підвищити працездатність будь-якого спортсмена, немає. Це зумовлено тим, що види спорту значно різняться за рівнем фізичних навантажень, тривалістю та потужністю виконуваної роботи, точністю виконання завдання, необхідністю концентрації уваги та багатьма іншими якостями, тому індивідуалізація схем фармакологічної підтримки повинна базуватися на дослідженні основних параметрів біохімічного та гематологічного гомеостазу спортсменів з урахуванням статево-вікових відмінностей, їх психофізичних характеристик, а також бути прив'язана до виду спорту, етапу та періоду спортивної підготовки.

Залежно від енергетичного забезпечення груп видів спорту, потужності навантажень та рівня лактату в крові можуть застосовуватись також різні засоби фармакологічної підтримки *(табл. 19)*.

Універсальних схем застосування недопінгових фармакологічних засобів ергогенної спрямованості зараз не існує, однак розроблено загальні підходи до створення таких схем, які, звісно, повинні бути індивідуалізовані залежно від завдань, що стоять перед спортсменом, етапу підготовки, ступеня тренованості, стану здоров'я та об'єктивних показників гомеостазу організму спортсмена.

Нижче наводиться зразковий перелік рекомендованих ЛЗ та ДД для складання індивідуальних фармакологічних програм у річному циклі підготовки по видах спортивної діяльності. Дані препарати широко використовують у світовій практиці, вони не містять допінгових інгредієнтів, хоча деякі з них, на жаль, зараз не зареєстровані в Україні *(табл. 20)*.

Не рекомендується застосовувати більше 5–7 препаратів та ДД одночасно, причому обов'язково враховувати їхню сумісність. Призначати засоби у річному циклі підготовки слід з урахуванням циклічності *(курсове призначення)* і толерантності, оскільки організм спортсменів пристосовується до одноманітно призначуваних засобів відновлення, тому необхідні варіативні, індивідуальні комплекси залежно від виду спорту, періоду *(етапу)* спортивної підготовки.

1.4.8. Фармакологічне забезпечення етапів та періодів підготовки спортсменів у макроциклі

1. Підготовчий період

У підготовчому періоді, як на загальному, так і на спеціально-підготовчому етапі, при інтенсивній фізичній роботі основний упор робиться на посилення та підтримку анаболічних процесів та стану імунної системи організму за допомогою адаптогенів, препаратів пластичної дії, збагаченого білкового харчування, імуномодуляторів, антиоксидантів. Корисними є засоби для корекції мікроциркуляції та реологічного стану крові, антианемічні препарати, зокрема препарати заліза. Психоемоційний стан коригується за допомогою ноотропів *(табл. 21, 22)*.

2. Змагальний період

У змагальному періоді завдання фармакологічного забезпечення підпорядковані створенню та своєчасному поповненню енергетичного депо в організмі спортсмена та боротьбі зі збільшенням концентрації вільних радикалів. Створення енергетичного депо здійснюється за допомогою спеціалізованого багатого вуглеводами *(вуглеводне насичення) або ліпідами, залежно від спе-*

Таблиця 19. Фармакологічні засоби для підвищення спортивної працездатності в різних групах видів спорту залежно від енергозабезпечення, тривалості та потужності навантаження

Енергетичне забезпечення спортивної діяльності, тривалість та потужність виконуваної роботи	Джерело енергії Реакції	Лактат, ммоль×л$^{-1}$	Групи використовуваних фармакологічних препаратів та ДД
Анаеробне, тривалістю 10–20 с. Нетривала робота: спринт, швидкісно-силові, ігрові види спорту, єдиноборства. **Потужність — максимальна**	КрФ + АДФ ⇒ АТФ + Кр + H_3PO_4	7–12	Психостимулятори, психоенергізатори, препарати енергетичної дії — АТФ, неотон, глюкоза з вітаміном С; вуглеводне насичення, продукти бджільництва, адаптогени, вітаміни, антиоксиданти
Гліколітичне *(гліколіз у м'язах, прискорення транспорту глюкози у клітину)*, тривалістю від 30 сек до 1,5 хв. **Потужність — субмаксимальна**	Глюкоза ⇒ піруват ⇒ лактат	7–12	Психостимулятори, кортикостероїдні гормони та АКТГ, вуглеводне насичення, продукти бджільництва *(мед, квітковий пилок, прополіс)*, адаптогени, вітаміни, креатинфосфат, L-карнітин тощо
Змішане аеробно-анаеробне з переважанням анаеробних процесів, тривалістю від 1,5 до 10 хв. Швидкісна витривалість: біг на середні дистанції, ігрові та швидкісно-силові види. **Потужність — велика** З переважанням аеробних процесів, тривалістю від 15–20 хв. **Потужність — середня** Біг на середні дистанції, лижні гонки, ковзанярський спорт, плавання тощо.	Глюкоза ⇒ піруват ⇒ лактат ⇒ CO_2 + H_2O Глюкоза ⇒ піруват ⇒ лактат, ліполіз	6–9 4–6	Психоенергізатори; засоби, що посилюють анаболічні процеси; гормони гіпофіза та надниркових залоз; вуглеводно-білково-ліпідні суміші, вуглеводне насичення; вітаміни та мікроелементи; продукти бджільництва, гідробіонти; рослинні та тваринні адаптогени
Аеробне, тривалістю кілька годин. **Потужність — помірна.** Усі види спорту з переважним проявом витривалості *(марафонські дистанції)*	Ліполіз, глюконеогенез, гліколіз; глюкоза ⇒ CO_2 + H_2O	до 4	Засоби, що посилюють анаболічні процеси: кортикостероїди, СТГ, АКТГ, інсулін з глюкозою, L-карнітин, ацетил-L-карнітин, вітаміни та мікроелементи, продукти бджільництва, вуглеводне насичення, адаптогени рослинного та тваринного походження

Таблиця 20. Прикладний перелік рекомендованих ЛЗ та ДД для складання індивідуальних схем фармакологічного забезпечення по видах спортивної діяльності та етапах підготовки

I. Підготовчий період	II. Змагальний період
I. Циклічні види спорту	
Аеробна спрямованість: супрадин, "Антихот", "Енергомакс Рейші мультивітамінний", Аеробітин, Стимол, вітаміни С, Е та групи В, Епадол, Оліфен, Карнітин, Інозіє-F, Рибоксин, Панангін *(Аспаркам),* Калію оротат, Солкосерил, Есенціале, Імунал, Легалон, Лимонник китайський, Енсорал. Силова спрямованість: засоби, що містять амінокислоти, "Аміновен Інфант", продукти бджільництва та засоби на їхній основі, левзея сафлороподібна та засоби на її основі *(Екдистен),* родіола рожева, креапур, "Креа-енерджі", Езофосфіна, Неотон, Реполар, фруктозо-мінерально-вітамінні напої	Аеробно-анаеробна гліколітична спрямованість: вітамінно-мінеральні комплекси з переважним вмістом вітамінів групи В і Е, Цигапан, Епадол, Бурштин, Мілдронат, Інозіє-F, Рибоксин, Панангін *(Аспаркам)*, Актовегін, Оліфен, Мексидол *(Мексикор),* гінкго білоба та засоби на його основі; Ноотропіл, Пікамілон, РУС-ОЛІМПІК, реатон, Езафосфіна, "Аміновен Інфант", фруктозо-мінерально-вітамінні напої
II. Швидкісно-силові види	
Вітаміни А, С, Е, епадол, актовегін, креапур, "Креа-енерджі", "Неовіс", калію оротат, рибоксин, інозіє-F, засоби, що містять амінокислоти, "Аміновен Інфант", екдистен, гінкго білоба та засоби на його основі, ноотропіл, пікамілон, панангін *(аспаркам)*, солкосерил, "Нітрікс", ЗМА, "Секретагог-1"	Еепадол, РУС-ОЛІМПІК, "Нітрікс", Цигапан, Креапур, "Креа-енерджі", Інозіє-F, Панангін *(Аспаркам),* "Енергомакс Трибулус", Актовегін, фруктозо-амінокислотно-мінерально-вітамінні напої, серія. Спід-Бустер"
III. Спортивні єдиноборства	
Вітаміни С, Е, епадол, "Енергомакс Рейші вітамінний/мікроелементи", Езафосфіна, Рибоксин, Інозіє-F, Панангін *(*Аспаркам*)*, Солкосерил, Екдистен, Ноотропіл, Пікамілон, Фезам, Ацефен, Ліпофундин, "Аміновен Інфант", лимонник китайський, Есенціале, Гептрал, Карсил, Оліфен, Ехінацея, Імунотон, Ферліксит, Трентал, Тиклопідин	"Енергомакс Трибулус", РУС-ОЛІМПІК, "Metoxy 7", "Секретагог-1", лимонник китайський, Актовегін, Магнерот, Інозіє-F, Нейробутал, Реполар, Панангін *(Аспаркам),* Креапур, Реатон, "Креа-енерджі" Нейробутал, Епадол, продукти бджільництва та засоби на їхній основі
IV. Ігрові види	
Вітаміни С, Е, Епадол, "Енергомакс Рейші вітамінний/мікроелементи", Солкосерил, Інозіє-F, Магнерот, БіоКалій, Калій-нормін, АТФ-Лонг, РЕГІДРОН, ЕКДИСТЕН, родіола рожева, Інтерферон *(Лаферон),* Імунал, Реатон, Біотад, "SWOLLE", Легалон, Есенціале, Ноотропіл, Пікамілон, гінкго білоба та препарати на його основі, Фезам, Тиклопідин, Ентеросгель	Дуавіт, Супрадин, Епадол, ЯнтарИн, РУС-ОЛІМПІК, Езафосфіна, Реполар, Ноотропіл, Нейробутал, Актовегін, Елеутерокок, Ацетил-L-карнітин, Біотредин, Панангін, Кверцетин, Реатон, Ізастар
V. Складнокоординаційні види	
Мілдронат, L-карнітин, Езафосфіна, Біотад, Ритмокор, Супрадин, лимонник китайський, Ліпін, Лімонтар, елеутерок, Ноотропіл, Актовегін, Пентоксифілін, Фезам, Пікамілон, Церулоплазмін, Холівер, Хофітол, Гептрал	Езафосфіна, Біотад, реполар, "Metoxy 7", фосфаден, реатон, лимонник китайський, ноотропіл, актовегін, мексидол *(*мексикор*)*, вітаміни А та Е, оліфен, антраль, гепабене, глутаргін

Примітка: наводяться кілька представників однієї групи фармакологічних засобів, які мають призначатися спортивним лікарем з урахуванням індивідуальних особливостей спортсмена і мікроциклу підготовки.

цифіки виконуваної роботи, та парентерального харчування (препарати амінокислот, ліпідів).

Широко використовуються в сучасній спортивній практиці продукти підвищеної біологічної цінності *(мед, перга, квітковий пилок та препарати з них, горіхи),* а також фармакологічні засоби, що впливають на утворення АТФ, креатинфосфату. У спрощеному вигляді рекомендації щодо відновлення спортсменів містять, наприклад, такі схеми: для представників швидкісно-силових видів спорту: калію оротат у комбінації з Інозіє F; карнітин і кобамамід *(препарат вітаміну B_{12} (для метальників);* те ж саме у поєднанні з вітаміном Е *(для штангістів);* у період збільшення тренувальних навантажень — глутамінова кислота, калію та магнію аспарагінат, лецитин, екстракт елеутерококу та вітамін С *(табл. 23)*.

3. Перехідний період

У перехідному *(відновному)* періоді головними завданнями є звільнення від токсичних продуктів обміну, що накопичилися в організмі в результаті інтенсивної фізичної роботи, шляхом використання препаратів з антиоксидантною та гепатотропною спрямованістю, а також усунення перенапруження за медичними показаннями. З цією метою застосовуються вітаміни та їх комплекси, макро- та мікроелементи, імуномодулятори, антиоксиданти, адаптогени та інші препарати *(табл. 24)*.

Рекомендації щодо побудови індивідуальних схем фармакологічного забезпечення спортивної підготовки.

При складанні плану медико-біологічного забезпечення спортсмена у тій чи іншій групі видів спорту необхідно:

- підбирати індивідуальні схеми з урахуванням функціональних особливостей, спортивних та психоемоційних якостей;
- визначити функцію організму спортсмена, яка потребує корекції, та нормалізувати її за допомогою фармакологічних препаратів, ДД та обґрунтованого раціону харчування;
- звертати особливу увагу на енергозабезпечення, дихальну функцію, пов'язану із споживанням, транспортом та витратою кисню, стан утримання вільних радикалів в організмі, функції імунної системи, нервової та ендокринної систем, а також органів природної детоксикації *(печінка, нирки)*, за допомогою яких із організму видаляються токсичні продукти метаболізму;
- не перевантажувати організм спортсмена субстратами та ферментами, які відповідають за утворення енергетично багатих продуктів, що забезпечують рух *(неотон, АТФ, глюкоза, вітаміни, мікроелементи тощо)*, оскільки їх надлишки будуть виведені з організму як непотрібні та невикористані, на що потрібна додаткова енергія, необхідна організму під час посиленої м'язової роботи;

Таблиця 21. Фармакологічне забезпечення загальнопідготовчого етапу підготовчого періоду

Групи видів спорту	Групи фармакологічних засобів											
	Пластичні субстрати	*Енерготоніки*	*Макроерги*	*Вітамінно-мінеральні комплекси*	*Ноотропи*	*Антиоксиданти*	*Антигіпоксанти*	*Імуномодулятори*	*Адаптогени*	*Антианемічні засоби*	*Гепатотропні*	*Антиагреганти*
Циклічні	++	++	+	++	++	++	+	++	++	+	++	+
Швидк.-силові	++	++	–	++	+	+	–	+	++	+	++	+
Складно-координаційні	–	+	–	+	++	–	–	+	++	–	+	–
Єдиноборства	+	++	–	++	++	+	+	+	+	–	+	–
Ігрові	+	++	–	++	++	+	+	++	++	+	+	–

Примітка. – засоби не використовуються, + застосування бажане, ++ застосування обов'язкове.

Таблиця 22. Фармакологічне забезпечення спеціальнопідготовчого етапу підготовчого періоду

Групи видів спорту	Групи фармакологічних засобів									
	Пластичні субстрати	*Вітамінно-мінеральні комплекси*	*Енерготоніки*	*Макроерги*	*Адаптогени*	*Ноотропи*	*Антиоксиданти*	*Антигіпоксанти*	*Гепатотропні*	*Антиагреганти*
Циклічні	++	++	++	++	++	+	+	+	++	+
Швидк.-силові	++	++	–	++	++	+	–	++	++	–
Складно-координаційні	–	+	–	–	++	++	+	++	+	–
Єдиноборства	+	+	+	–	+	++	+	+	+	–
Ігрові	+	++	–	–	++	+	–	+	+	+

Примітка. – засоби не використовуються, + застосування бажане, ++ застосування обов'язкове.

Таблиця 23. Фармакологічне забезпечення змагального періоду

Групи видів спорту	Групи фармакологічних засобів								
	Пластичні субстрати	*Вітамінно-мінеральні комплекси*	*Енерго-тоніки*	*Макроерги*	*Адапто-гени*	*Ноо-тропи*	*Антиокси-данти*	*Антигі-поксанти*	*Антиагре-ганти*
Циклічні	–	–	++	++	++	+	++	++	–
Швидкісно-силові	–	–	++	++	++	+	++	–	–
Складнокоордина-ційні	–	–	+	+	+	++	–	–	–
Єдиноборства	–	–	+	+	++	++	+	–	–
Ігрові	–	+	+	+	++	++	+	+	+

Примітка. "—" засоби не використовуються, + застосування бажане, ++ застосування обов'язкове.

Таблиця 24. Фармакологічне забезпечення перехідного періоду

Групи видів спорту	Групи фармакологічних засобів								
	Вітамінно-мінеральні комплекси	*Енерго-тоніки*	*Ентеро-сорбенти*	*Адапто-гени*	*Ноотропи*	*Антиокси-данти*	*Антигі-поксанти*	*Гепа-тотропні*	*Імуномо-дулятори*
Циклічні	+	++	+	+	–	+	+	+	+
Швидкісно-силові	+	+	+	++			–	+	+
Складнокоордина-ційні	+	–	+	++	+	+	–	+	+
Єдиноборства	+	+	+	+	–		–	+	+
Ігрові	+	++	+	+	–	+	–	+	+

Примітка. "—" засоби не використовуються, + застосування бажано, ++ застосування обов'язково.

- враховувати динаміку інтенсивності фізичних навантажень у річному циклі підготовки спортсмена та прив'язувати програму фармакологічного забезпечення до виконання поставлених тренером завдань *(загальної та спеціальної фізичної підготовки, передзмагальної та змагальної діяльності),* а також до мікро-, мезо- та макроциклів з урахуванням днів відпочинку *(без прийому фармакологічних засобів)*;
- пам'ятати, що при застосуванні одних і тих самих фармакологічних засобів їхній вплив на організм може істотно відрізнятися у різних спортсменів. Це стосується і механізму дії *(фармакодинаміки), і біодоступності, і біотрансформації (фармакокінетики).* Різною буде й індивідуальна сприйнятливість спортсменів до того самого препарату.

При необхідності впливу на параметри фізичної працездатності спортсмена, передовсім слід виявити фактори, що лімітують працездатність, для того щоб вплинути на них за допомогою лікарських препаратів і ДД. Управління цим процесом та його науково-методичне обґрунтування зазвичай називають моніторингом працездатності та фармакологічною корекцією працездатності людини, включаючи відновлення та адаптацію до фізичного навантаження.

Лікарям та тренерам не треба забувати, що спортсмен, навіть високопрофесійний, — жива людина, а тому дуже важливо використати всі можливі засоби та методи для того, щоб спричинити в нього позитивні емоції — це допоможе йому виробити мотивацію до перемоги. У цій якості можуть бути використані кольоромузика, ароматерапія, всі види масажу, водні процедури, а також бесіди з психологом.

1.4.9. Правила проведення доклінічних та клінічних досліджень фармакологічних речовин та лікарських засобів для застосування у спортивній медицині

Етапи вивчення препарату для спортивної медицини

1. Теоретичне обґрунтування доцільності створення нового препарату *(для корекції швидкості, сили, витривалості, координації рухів та інших якостей).*
2. Первинний фармакологічний скринінг *(фактичне підтвердження фармакологічної активності, що впливає працездатність експериментальних тварин за орієнтованими тестами).*
3. Експериментальне вивчення механізму впливу на рівні молекул, клітин, органів та організму, а також токсичності.
4. Створення лікарської форми, зручної для практичного застосування.

5. Підготовка доклінічної документації та передача її відповідно до вимог Державного фармакологічного центру МОЗ України.
6. Експертна оцінка документації у Державному фармакологічному центрі МОЗ України, отримання дозволу на клінічне випробування.
7. Проведення допінгової експертизи препарату в групі спортсменів, які беруть участь у випробуванні його ефективності.
8. Стендові та польові випробування лікарського препарату *(фізіологічний, біохімічний, гормональний контроль)*.
9. Підготовка фармакопейної статті та затвердження комерційної назви препарату.
10. Отримання дозволу на серійне виробництво, передача до аптечної мережі.
11. Апробація нового препарату в експериментальних групах спортсменів-добровольців.
12. Підготовка методичних рекомендацій з урахуванням особливостей впливу препарату на організм спортсменів у відновлювальний та змагальний періоди, корекція доз та курсів застосування.
13. Оцінка реальної ефективності препарату у певних видах спорту.
14. Впровадження препарату в практику підготовки спортсменів високої кваліфікації.
15. Практичне застосування препарату у навчально-тренувальному процесі та змаганнях.

Усі види фармакодинамічних *(клінічні випробування з визначення фактичної ефективності) та фармакокінетичних (допінгова експертиза)* досліджень мають бути ліцензовані МОЗ України або Медичною комісією Міжнародного олімпійського комітету, відповідно.

У цій схемі до науково-дослідних робіт відносяться пункти з 1-го по 6-й, до науково-методичного забезпечення спортсменів високої кваліфікації — з 7-го по 15-тий *(за наявності ліцензії МОЗ України на клінічне вивчення лікарських речовин)*.

На створення одного нового препарату витрачається 100–200 млн доларів США. Усі клініко-фармакологічні дослідження у спортивній медицині починаються з допінгової експертизи препарату. Така ж експертиза на допінг може завершити використання препаратів у спортсменів.

Доклінічні дослідження

Проводяться на експериментальних тваринах — мишах, щурах, кроликах, собаках, мавпах та інших, залежно від мети дослідження. Моделюються всі види силових якостей *(витривалість, швидкість, вибухова сила, стартова сила, динамічна сила тощо)*, які необхідні спортсмену. З цією метою використовують тредбани з ступінчасто зростаючим навантаженням і програмним управлінням в різних режимах, плавальні басейни, в яких

тварини тренуються і плавають до знемоги з вантажем від 5 до 15 % маси тіла.

Має значення температура води під час експерименту, кімнатна температура, температура тіла, а також і насиченість води киснем, позаяк бульбашки, що утворюються на шерсті, полегшують плавання тварин і абсолютні цифри можуть значно варіювати. Деякі тварини *(щури)* можуть деякий час відсиджуватися на дні резервуару і, виринаючи, дихати повітрям. Тому справжній час плавання може значно коливатися.

Використовуються і обертальні тредбани *(білка в колесі)*. Проте щури можуть перестрибувати деякі відстані, а не постійно бігти, тим самим створюючи собі відпочинок. Для вивчення впливу лікарських речовин на рухову активність тварин застосовується метод актографії, що дозволяє зареєструвати кількість рухів, які здійснюють тварини в одиницю часу до і після застосування препарату.

Досліджується також динаміка синтезу біомакромолекул, відповідальних за реалізацію скорочувальних рухів *(макроергічні фосфати, глюкоза, глікоген, ліпіди)*. Визначається динаміка дихання та фосфорилювання мітохондрій за Чансом тощо. Після закінчення досліду порівнюють аналогічні показники контрольних та експериментальних груп тварин, обчислюють відсоток "добавки" працездатності.

При інтерпретації даних, отриманих в експерименті на тваринах і подальшому зіставленні їх з результатами спостережень у спортсменів, слід пам'ятати, що:

- збільшення працездатності менше 200 % є малоефективним, оскільки у спортсмена високої кваліфікації такий препарат може виявитися неефективним;
- чим вища кваліфікація спортсмена, тим менше лікарські препарати діють на нього і тим вищий його результат.

Препарати, що пригнічують центральну та периферичну нервову систему, антибіотики, антибластомні засоби, імунодепресанти, антикоагулянти кумаринового та індандіонового ряду й деякі інші знижують фізичну працездатність *(експериментальних тварин, фізкультурників та спортсменів високої кваліфікації)*.

Клінічні дослідження

Для оцінки загальної та спеціальної працездатності людини використовуються різні методи, що моделюють особливості спортивної діяльності у стендовому експерименті, в якому визначаються тривалість та інтенсивність фізичної роботи. До таких методів відносяться спеціалізовані тредбани зі ступінчасто наростаючим навантаженням кожну хвилину, велоергометри, гребні тренажери, гідроканали й інші пристосування для оцінки сили та швидкості.

Розраховують обсяг виконаної роботи, враховують тест PWC170, динамометрію, функцію зовнішнього дихання, "кисневий борг", а також інші параметри, що характеризують споживання енергії та тривалість роботи *(анаеробна чи аеробна продуктивність, на які витрачаються АТФ, креатинфосфат, глюкоза, глікоген)*. У ряді випадків застосовують метод мікробіопсії м'язів для аналізу їхньої ультраструктури та дихання мітохондрій.

Інші методи контролю психічної стійкості, уваги, координації використовують під час проведення клініко-фармакологічних досліджень. Біохімічний, гормональний, імунологічний та фізіологічний контроль у процесі виконання фізичного навантаження і після нього здійснюються за загальноприйнятими методами.

Всі спортсмени, що беруть участь у дослідженнях, проходять допінговий контроль для уникнення можливого впливу інших фармакологічних препаратів. При виявленні в біопробах спортсменів наявності інших фармакологічних препаратів, появі побічних реакцій або за бажанням випробуваного вони відстороняються від досліджень.

Допінгова експертиза здійснюється методом хромато-мас-спектрометрії підвищеної роздільної здатності на апаратах фірми *Hewlett Packard*, газових хроматографах *Perkin Elmer*, радіометрах *Mark 111*, інфрачервоних і люмінесцентних спектрофотометрах та інших приладах. Лабораторія повинна мати міжнародний сертифікат ВАДА.

Протокол випробувань складається для кожного конкретного випробування.

Оцінка ефективності препарату здійснюється на підставі зіставлення всіх отриманих лабораторних, стендових та суб'єктивних даних у процесі одноразового або курсового прийому препарату. Описують показання та протипоказання до застосування препарату, відповідність його доз, термінів та шляхів введення.

Звітна документація подається відповідно до вимог Державного фармакологічного центру МОЗ України.

Критерії включення спортсменів у клінічні випробування

Випробування препаратів можуть проводитись на здорових добровольцях — спортсменах обох статей віком від 18 до 35 років. Учасників інформують про цілі та процедури досліджень. Етичні норми клінічних випробувань регламентовані відповідними методичними рекомендаціями Державного фармакологічного Центру МОЗ України. Мінімальна кількість учасників, які беруть участь у дослідженні, становить 15–20 осіб, і таку саму кількість повинна мати контрольна група.

Велике значення для адекватної оцінки ефективності досліджуваного препарату має правильний підбір дослідної та контрольної груп. Вони мають бути однорідними за складом щодо віку, статі, кваліфікації, спеціалізації та ступеня тренованості. Крім того, у жінок слід також враховувати нормальний

28-денний менструальний цикл, який значно впливає на гормональний статус, масу і температуру тіла, інтенсивність обміну речовин і ЧСС.

Для комплектування контрольної та дослідної груп за ступенем тренованості всі спортсмени, що беруть участь у дослідженні, повинні пройти вихідне тестування працездатності без препарату, за результатами якого можна сформувати порівнювані за цим показником групи.

Необхідно дотримуватись наступних критеріїв відбору для участі спортсменів у випробуваннях лікарських засобів:

- відсутність скарг при поглибленому цілеспрямованому опитуванні;
- відсутність в анамнезі протягом року клінічних ознак хронічного фізичного перенапруження;
- відсутність в анамнезі протягом півроку гострих простудних захворювань;
- відсутність як у спокої, так і при навантаженні порушень реполяризації міокарда;
- відсутність при граничних фізичних навантаженнях надмірних зсувів у показниках кислотно-лужного стану крові та надмірного збільшення рівня молочної кислоти.

Всі спортсмени, які беруть участь у дослідженнях, проходять допінговий контроль для уникнення можливого впливу інших фармакологічних препаратів. При виявленні в біопробах спортсменів наявності інших фармакологічних препаратів, появі побічних реакцій або за бажанням випробуваного, вони вибувають з дослідження.

Загальні вимоги до клінічних досліджень лікарських засобів для застосування в спортивній медицині.

Дослідження ефективності препаратів бажано проводити вранці, хоча за необхідності його можна виконувати й у інший час дня. Перед початком дослідження спортсмен повинен відпочити лежачи 15–20 хв лежачи або сидячи в зручному кріслі. Наприкінці періоду відпочинку перед дослідженням реєструється електрокардіограма у 12-ти стандартних відведеннях, вимірюється артеріальний тиск і проводиться забір капілярної крові з м'якоті пальця або з мочки вуха для вимірювання показників кислотно-лужного стану, концентрації молочної кислоти *(вихідний рівень для визначення анаеробної продуктивності)* та інших біохімічних параметрів залежно від цілей експерименту.

Методи контролю психічної стійкості, уваги, координації у спортсменів відповідають таким під час проведення клініко-фармакологічних досліджень. Цікаво зазначити, що багато препаратів, які стимулюють фізичну працездатність, оптимізують і розумову діяльність, увагу, психічну стійкість та координацію рухів.

Біохімічний, гормональний, імунологічний та фізіологічний контроль у процесі виконання фізичного навантаження і після нього здійснюються за загальноприйнятими методами.

Тестування фізичної працездатності для вивчення впливу фармакологічних засобів на організм людини

У різних видах спорту витривалість визначають одні й ті самі фізіологічні та біохімічні механізми, які слід аналізувати при дослідженні окремих видів спортивних навантажень і впливу на їх переносимість різних лікарських засобів. Тестові процедури, які використовують на практиці, повинні забезпечити оцінку показників витривалості *(працездатності)* та біоенергетичних можливостей спортсмена в стандартних умовах лабораторного експерименту й кількісно оцінити ступінь їхньої реалізації у специфічних умовах змагання з окремих видів спорту.

Наразі у практиці контролю за розвитком витривалості спортсменів застосовують *стандартизовані ергометричні випробування*, що дозволяють отримати кількісні показники працездатності та потужності, аеробних і анаеробних можливостей.

Поряд із реєстрацією ергометричних показників витривалості, важливе значення при вибірковій оцінці окремих компонентів якості мають *прямі вимірювання біоенергетичних параметрів потужності, ємності й ефективності аеробних та анаеробних можливостей*.

Найвиразнішими фізіологічними та біохімічними показниками для оцінки потужності, ємності й ефективності аеробних та анаеробних процесів є прямі вимірювання максимального споживання кисню *(МСК, VO_{2max}), КД, максимуму накопичення молочної кислоти в крові, найбільшого зсуву pH крові.*

У навантажувальному тестуванні зазвичай використовують один із чотирьох видів ергометрії:

- велоергометрія *(робота сидячи або в положенні лежачи);*
- сходинка або степ-ергометрія;
- бігова доріжка *(тредміл, тредбан);*
- ручна ергометрія.

Крім того, у спортивно-медичній практиці для дозування навантажень застосовують спеціальні пристосування, наприклад, плавальний тренажер “Biokinetics” для плавців, гребний ергометр для веслярів тощо. Кожен із наведених видів навантажувального тестування має свої переваги та недоліки.

Для оцінки загальної та спеціальної працездатності людини використовують різні методи, що моделюють особливості спортивної діяльності в стендовому експерименті, в якому визначають тривалість та інтенсивність фізичної роботи.

Простим методичним прийомом для оцінки працездатності є степ-тест, який виконується на сходах різної висоти. Для розрахунку обсягу виконаної роботи використовують формула:

$$W = 1{,}5\ (P \times h \times n)\ \text{кгм/хв}$$

де W — потужність роботи; P — маса тіла (кг); h — висота сходинки (м); n — число підйомів на сходинку.

Зручним методом розрахунку фізичної працездатності є гарвардський степ-тест, умови виконання якого підбирають залежно від віку та статі випробуваних.

Зараз найбільше поширення у світовій практиці спортивного тестування мають стандартизовані лабораторні процедури, які проводять на спеціалізованих комп'ютеризованих стендах, що включають газоаналітичну комп'ютерну систему *(наприклад, OXECON ALFA фірми JAEGER, Німеччина)* з велоергометром та тредмілом, лактатний автоматичний аналізатор для визначення накопичення молочної кислоти в крові *(або набір реактивів для ручного визначення)*, апарат для реєстрації змін кислотно-лужного стану в організмі спортсмена.

У простішому варіанті характер енергозабезпечення навантаження можна оцінити за допомогою *діагностичного комплексу*, в який, крім велоергометра або тредбана, входять газоаналізатор і блок спостереження за діяльністю серцево-судинної системи.

З приводу широко використовуваної у спортивній практиці проби PWC170 *(фізична працездатність при ЧСС, що дорівнює 170/хв)*, необхідно зазначити, що її виконання в класичному варіанті неприйнятне для оцінки ефективності фармакологічних засобів, оскільки на тлі застосування деяких з них за рахунок економізуючої або стимулюючої дії чисельні значення PWC170 істотно змінюються *(наприклад, анаприлін уповільнює ЧСС, а фенамін і сиднокарб спричиняють підвищення ЧСС)*.

PWC170 істотно змінюються *(наприклад, анаприлін викликає зниження ЧСС, а фенамін і сиднокарб — почастішання)*.

За необхідності оцінки впливу препаратів на анаеробну продуктивність можна використовувати пробу Н. І. Волкова, при якій визначають вміст молочної кислоти в крові через 3, 4, 10 та 20 хв відновлення після граничної однохвилинної роботи, що виконується три рази з однохвилинними інтервалами.

Найінформативнішим тестом для лабораторної оцінки рівня працездатності спортсмена визнано тест ступінчасто-наростаючого навантаження. Цей тест дозволяє оцінити максимальний рівень енергетичних можливостей спортсменів у тих видах спорту, де потрібна висока витривалість, а метаболічні зміни суттєво обмежують спортивну працездатність.

В якості проб з дозволеним фізичним навантаженням зазвичай використовують біг на тредмілі *(тредміл-тест)* або роботу на велоергометр з поступово зростаючою інтенсивністю. При велоергометрії зазвичай вибирають ступінчасто-наростаюче навантаження "*до відмови*". Потужність по-

чаткового навантаження становить 1 ват на 1 кг маси тіла зі збільшенням на вихідну величину на кожному ступені тривалістю по 3 хв при швидкості обертання педалей 60 об/хв.

При велоергометричному навантаженні *(для спортсменів з великою масою тіла — зазвичай це веслярі)* може бути запропоновано модель з потужністю початкового навантаження 100 Вт для жінок і 200 Вт для чоловіків з приростом 50 Вт на кожному ступені тривалістю 2 хв.

Подібні моделі тестового навантаження відповідають рекомендаціям ВООЗ і визнані багатьма фахівцями.

За допомогою газоаналізатора автоматично реєструються показники концентрації кисню і вуглекислого газу у видихуваному повітрі, частота дихання та ряд похідних цих показників у розрахунку на 1 кг маси тіла. Заміри проводять у стані спокою *(до навантаження),* кожні 30 с під час виконання навантаження та протягом 10 хв відновлення. Реакція серцево-судинної системи на навантаження оцінюється за частотою серцевих скорочень *(ЧСС)* автоматично кожні 30 с, артеріальним тиском *(АТ)* кожні 1–3 хв і ЕКГ *(до, відразу після навантаження і через 60 хв відновлювального періоду)*.

У капілярній крові за допомогою автоматичних аналізаторів визначаються показники кислотно-лужного стану *(pH, BE, pCO_2)* та концентрації молочної кислоти *(до навантаження, відразу після навантаження та через 15 хв)*. Динаміка показників газоаналізатора та біохімічних показників при велоергометричному навантаженні й у відновлювальний період дає інформацію про працездатність, стан функціональних систем організму, реакцію на фізичне навантаження та перебіг відновлювальних процесів. Дотримання стандартних умов велоергометричного навантаження дозволяє провести якісний аналіз даних.

Оцінка ефективності препарату

Оцінка ефективності препарату здійснюється на підставі зіставлення всіх отриманих лабораторних, стендових та суб'єктивних даних у процесі одноразового або курсового прийому препарату.

При інтерпретації отриманих даних щодо ефективності досліджуваного препарату в стендових умовах слід враховувати певну умовність виявлених ефектів даного препарату, пов'язану з умовами тестування. У зв'язку з цим ефекти, отримані на стенді, необхідно перевірити за умов, максимально наближених до специфічної спортивної діяльності. І лише на підставі цього можна робити висновок щодо ефективності досліджуваного препарату у спортсменів залежно від конкретної їхньої спеціалізації.

Слід зазначити, що чим вища кваліфікація спортсмена, тим менший відсоток збільшення працездатності може мати місце при застосуванні лікарських засобів, на що можуть істотно впливати об'єктивні та суб'єктивні фактори. Тому результати польових випробувань практично неможливо науково

інтерпретувати, і вони рідко беруться до уваги для обґрунтованої оцінки дії лікарських засобів на спортивну працездатність.

Для уніфікації проведення випробувань та аналізу отриманих даних пропонуються зразки бланків для аналізу ефективності клінічного вивчення лікарських засобів для застосування у спортивній медицині *(табл. 25, 26)*.

Вимоги до складання протоколу клінічних випробувань

Протокол випробувань складається розробником препарату спільно з представниками фірми-виробника, наукової бригади дослідників, тренером та лікарем команди спортсменів і затверджується на засіданні спеціалізованої комісії Державного фармакологічного центру МОЗ України.

Протокол випробувань складається з наступних розділів:

- вступ;
- фармакологічні властивості;
- мета, завдання та методи випробувань;
- критерії включення та виключення спортсменів-добровольців;
- схема дослідження препарату;
- схема тестування випробуваних;
- критерії оцінки ефективності препарату;
- можливі побічні ефекти препарату.

У вступі наводяться дані літератури з досвіду застосування аналогів досліджуваного препарату у спортивній практиці, вказується доцільність випробувань. В описі фармакологічних властивостей препарату використовують представлені документи виробника, вказують передбачувану ефективність препарату та передбачуваний механізм дії.

У розділі "Мета, завдання та методи випробувань" вказують терміни проведення випробувань, вид випробувань *(клінічне, постреєстраційне)*, метод випробувань *(відкрите, порівняльне)*.

Дотримання критеріїв включення та виключення спортсменів-добровольців дуже важливе для оптимального підбору дослідної та контрольної груп досліджуваних, без чого неможливо адекватно оцінити ефективність досліджуваного препарату.

У схемі дослідження препарату повинні бути відображені тривалість застосування препарату *(одноразове чи курсове)*, добові та разові дози, їхня варіабельність залежно від етапу підготовки.

У схемі тестування досліджуваних вказують та обґрунтовують, згідно з фармакологічними властивостями препарату, тип тестування *(працездатність, витривалість, сила, швидкість, координація)*. Залежно від вибраного типу тестування та фармакологічних властивостей досліджуваного препарату позначаються передбачувані як прямі, так і непрямі критерії оцінки ефективності препарату *(наприклад, при тестуванні працездатності потрібно аналізувати не лише кількість виконаної роботи, але й вплив препарату на*

Таблиця 25. Функціональні показники працездатності спортсменів

№	Прізвище І.Б.	Вік	Квал.	T	W	A заг.	A/ кг	МСК	МСК/кг	O_2D	O_2D/кг	VE max	КП max	ДК
1.														
2.														
3.														

Позначення: t — час роботи, W — потужність навантаження, А, А/кг — робота, виконана у тесті *(кгм, кгм/кг), O2D, O2D/ кг — кисневий борг (мл/ хв, мл/хв/кг), VEmax — максимальна легенева вентиляція (л/ хв),* КПmax — максимальний кисневий пульс (мл/уд), ДК — дихальний коефіцієнт.

Таблиця 26. Біохімічні показники працездатності спортсменів

№	П.І.Б.	pH			BЄ			pCO_2			Лактат		
		вих.	*п/н*	*відн.*	*вих.*	*п/н*	*відн.*	*вих.*	*п/н*	*відн.*	*вих.*	*п/н*	*відн.*

Позначення: pH — умовне позначення концентрації іонів водню у крові, ВЄ буферна ємність *(мекв/л)*, pCO_2 — концентрація вуглекислого газу в крові, Лактат — концентрація молочної кислоти у крові: вих. — вихідний рівень, п/н — після навантаження, відн. — рівень у відновлювальному періоді.

швидкість відновлення різних фізіологічних та біохімічних постнавантажувальних характеристик).

1.4.10. Тестування працездатності спортсменів

При визначенні чинників, що лімітують працездатність, дуже важливо, як проводиться тестування працездатності. Зазвичай застосовують різні моделі велоергометрів і бігових доріжок, у ряді випадків зі ступінчасто наростаючим фізичним навантаженням через певні часові інтервали або встановлювані під певним кутом, що ускладнює біг і, отже, скорочує час дослідження.

Використовують також канали, де спортсмен пливе проти течії з різною швидкістю; численні моделі гребних тренажерів із встановленими датчиками, що фіксують силу, кількість гребків та інші параметри *(див. додаток 1)*.

Чим вища кваліфікація спортсмена, тим складніше підвищити його працездатність. Приріст навіть на 1 % у спортсмена екстракласу вважається дуже добрим результатом, тоді як у розрядників та осіб, які займаються оздоровчою фізичною культурою, працездатність при тих самих педагогічних чи фармакологічних впливах може підвищитись на 10 або 100 %. Ці співвідношення слід враховувати, особливо при прогнозуванні дії лікарських речовин на працездатність або відновлення спортсменів високої кваліфікації.

У висококваліфікованих спортсменів можна сподіватися отримати підвищення працездатності на 1–2 % лише в тому випадку, коли в експериментах на тваринах отримана "добавка" становить 200–400 %.

У підтримці працездатності спортсмена велике значення має гормональний контроль *(особливо рівнів інсуліну, глюкокортикоїдів, соматотропного гормону, тиреоїдних та статевих гормонів)*. За станом гормонального профілю можна прогнозувати працездатність спортсмена.

До факторів, що лімітують працездатність спортсменів, відносяться найрізноманітніші органічні та функціональні стани, які супроводжуються недостатністю метаболітів, кисню, зміною кислотно-лужної рівноваги, імуноглобулінів та компонентів комплементу, недостатністю антиоксидантної системи, що сприяє зниженню працездатності. Таким чином, будь-який фармакологічний препарат, який рекомендує лікар, повинен відповідати певній графі у таблиці. Так, наприклад, антиоксиданти, імуномодулятори та макроергічні фосфати розташовані у різних графах. Доцільно створювати комбіновані препарати, які впливають відразу на декілька чинників, що лімітують працездатність та відновлення.

При тестуванні фармакологічних засобів та ДД слід дотримуватись таких вимог:

1. Тести повинні досліджувати параметри, що мають безпосереднє відношення до певного виду спорту, відображають природу та потребу тренування, а також змагання у конкретному виді спорту.

2. Проби мають бути чітко обґрунтованими. Їхня надійність має велике значення, тому що різні результати можуть бути сприйняті як показники змін, що відбуваються в процесі тренувань.
3. Методи дослідження повинні відповідати певному виду спорту, максимально моделюючи реальні рухи в даному вигляді, та проводитися з регулярними інтервалами, що дозволить реально оцінити якість тренувального процесу.
4. Тести повинні бути безпечними, а спортсмени повинні бути попереджені про можливі ризики.

Зараз існує така класифікація тестів:

- лабораторні методи та тестування в умовах спортивного тренування;
- за структурою руху *(біг, педалювання, присідання тощо);*
- за потужністю роботи *(помірна, субмаксимальна, максимальна);*
- за кратністю, темпом, поєднанням навантажень *(одно- і двомоментні, комбіновані, з рівномірним і змінним навантаженням, навантаженням наростаючої потужності);*
- специфічні *(біг для бігуна, плавання для плавця тощо);*
- неспецифічні *(з однаковим навантаженням при всіх видах рухової діяльності);*
- по можливості визначати функціональні зсуви під час навантаження на "робочі", і лише у відновлювальному періоді "післяробочі" тощо.

Дуже інформативним є прямий вимір фізичної працездатності. Про фізичну готовність, крім отриманих при лабораторному тестуванні даних, можна судити за здатністю спортсмена виконувати різні фізичні вправи. Цей метод можна назвати прямим виміром фізичної працездатності людини. Для цього розроблена батарея тестів, що включає сім вимірювань — спринт, стрибок у довжину з місця, біг на витривалість, сила *(динамометрія)* кисті, підтягування на перекладині для чоловіків та вис на зігнутих руках для жінок, човниковий біг, присідання. Особливо важливо це для спортсменів та ветеранів спорту. При реабілітації хворих, які перенесли серйозні захворювання серця, деякі показники можуть дати додаткову діагностичну інформацію.

Зараз сучасна кардіологічна клініка не обходиться без моделювання працездатності хворих із захворюваннями серцево-судинної системи, яке виконується на тредбані та велоергометрі, а також з використанням степ-ергометрії, присідань тощо.

Вимірювання м'язової сили. Силою м'язів називається максимальний прояв довільного зусилля, яке розвиває група м'язів за певних умов. Розрізняють статичну *(ізометричну)* та динамічну силу.

Скорочення м'яза, під час якого розвивається напруження, без зміни його довжини, позначають як **ізометричне**. Мірою статичної сили є максимум ізометричного напруження.

Якщо зовнішній опір при м'язовому скороченні долається *(наприклад, при підняттi тяжкості),* то м'яз коротшає і відбувається рух. При цьому мірою концентричної сили є максимальний опір, який м'язи долають протягом усього діапазону руху. Цей тип сили називають динамічним і вимірюють методом підняття тяжкості, використовуючи ізотонічні та ізокінетичні тести. Через труднощі фіксування швидкості руху, визначення динамічної сили є дуже складним, тому зазвичай обмежуються вимірюванням статичної сили і витривалістю м'язів. Силу кисті *(правої та лівої окремо)* зазвичай вимірюють динамометром Колліна *(Collin)*. Силу розгиначів тулуба вимірюють за допомогою станового динамометра.

Універсальні динамометричні установки призначені для вимірювання сили м'язів плеча та плечового пояса, розгиначів стегна та гомілки, а також згиначів тулуба. Для вимірювання сили та витривалості м'язів використовують електричні динамометри із тензодатчиками. Зазвичай вимірюють час, протягом якого спортсмен здатний витримати статичну напругу, що дорівнює 50 або 75 % максимуму.

Для визначення "вибухової" сили ніг виробляють одноразові стрибкові вправи, які виконуються з максимальною потужністю з тензометричної платформи. При виконанні вправ реєструють "опорні" реакції — максимальну силу відштовхування *(двома ногами)* та час досягнення максимальної сили. За допомогою отриманих даних розраховують "градієнт сили" *(F/T)*.

Для оцінки "вибухової" сили рук проводять виконання одноразового руху руками з максимальною потужністю.

Характеристика швидкісних якостей спортсмена. Найчастіше швидкість залежить від генетичних детермінант і мало піддається як тренуванню, так і впливу лікарських засобів. Природжені спринтери мають більший відсоток швидких м'язових волокон порівняно з бігунами на довгі дистанції. Швидкість є дуже наочним показником: зі збільшенням віку вона першою йде на спад, на відміну від сили та витривалості.

Розрізняють **циклічну** послідовність рухової активності *(біг)* та ациклічну *(кидок)*. Для тестування швидкісних якостей спортсмена в умовах стендового експерименту і в "польових" умовах використовують тредбан і ряд тестів, наведених у таблицях 4 та 5.

Заборонені ВАДА психостимулюючі препарати, що впливають на швидкісні якості спортсменів, діють на перерозподіл частки вкладів основних систем енергозабезпечення в сумарні енерговитрати. На тлі сиднокарбу внесок окисної енергетичної системи в сумарні енерговитрати виявився домінуючим *(понад 48,0%)*.

Психоемоційна стійкість та координація руху. Психоемоційна стійкість відіграє нині величезну роль; особливо це стосується спортсменів екстракласу *(олімпійські чемпіони та чемпіони світу)*, майстрів спорту міжнародного класу, а також майстрів спорту, розрядників тощо. Ступінь нервово-психічних та фізичних навантажень настільки великий, що для досягнення

найвищих результатів спортсмен повинен навчитися абсолютно контролювати свій психоемоційний статус.

Психологічне тренування має бути невід'ємною частиною цілісного тренувального процесу і виконуватися поряд з іншими тренувальними елементами. Особливо це стосується видів спорту, в яких потрібна гранична концентрація для виконання поставленого завдання. Наприклад, шахи, де шахіст зазнає колосальних інтелектуальних навантажень, у той час як фізичні навантаження малі, або стрілянина з усіх видів зброї *(крім лука, де натяг тятиви становить 40 кг)*.

Для нормалізації нервово-психічного статусу після напружених тренувань, і особливо після змагань, використовують спеціальні прийоми м'язової релаксації, колірні та музичні впливи, психорегулюючі аутогенні тренування, деякі дозволені медикаментозні засоби для регуляції нервових процесів.

Координація рухів має велике значення для таких видів спорту, як фігурне катання, гімнастика, стрибки у воду, стрілянина, де потрібне філігранне виконання рухів. При втомі втрачається координація, важлива не тільки у перелічених вище дисциплінах, а й у циклічних видах спорту, оскільки порушення координації свідчить про зниження працездатності, перетренованості, зниження відновлювальних властивостей організму і може значно погіршити спортивні результати.

Експериментальне стендове випробування. У практиці спортивної медицини використовують різні функціональні проби, всього їх понад 100. Розглянемо найбільш популярні, які зарекомендували себе як найдостовірніші, та давно використовуються у практиці *(тим більше, що багато з них є модифікацією раніше відомих тестів)*.

Рухові тести найчастіше застосовують у спортивній медицині для діагностики функціональної готовності та фізичної працездатності спортсменів *(табл. 27)*.

У цій таблиці наведено тести, що застосовують для обстеження спортсменів у лабораторних умовах. Усі вони перевірені практикою спортивної медицини і мають достатню інформативність. Також представлено схему фармакологічної корекції фізичної працездатності у сучасній спортивній медицині. Особливе місце в ній займають засоби відновлення, що сприяють підвищенню фізичної працездатності, а також перешкоджають виникненню різноманітних негативних наслідків інтенсивних фізичних навантажень,

Тестування у польових умовах. Витривалість, досліджувана у різних видах спорту може істотно відрізнятися, оскільки біг, біг на ковзанах і лижах, велогонки суттєво відрізняються як у техніці виконання, так і за фізичними навантаженнями на одиницю часу. Так звані "польові" тести можуть проводитись тренером у будь-який час протягом тренувального процесу. Результати "польових" тестів можуть бути обґрунтованішими, оскільки вони точніше імітують умови тренувань та змагань. Критеріями оцінки є функціональні зсуви після навантаження, їх відповідність виконаній роботі, стабільність при

Таблиця 27. Методи оцінки фізичної працездатності у стендовому експерименті

Методи тестування	Мета і результати тесту	Принципова схема фармакологічної корекції
Максимальні тести: 1. Визначення МСК	Визначення індивідуальних величин МСК має важливе значення для спортивної практики, оскільки дозволяє отримувати інформацію про потужність окисного фосфорилювання, аеробної працездатності	Препарати енергетичної дії *(АТФ, неотон, глюкоза з вітаміном С),* адаптогени, вітаміни, антиоксиданти тощо
2. Тест на "утримання" критичної потужності навантаження	Визначити здатність до утримання максимальної швидкості аеробної енергопродукції. Спортсмен виконує роботу граничної тривалості на рівні критичної потужності чи швидкості. Результати тесту характеризують максимальну аеробну ємність систем енергозабезпечення	Вуглеводне насичення, адаптогени рослинного і тваринного походження, вітаміни та мікроелементи, гідробіонти тощо
3. Визначення максимального кисневого боргу (МКБ)	Величина МКБ характеризує здатність до виконання анаеробних м'язових навантажень і залежить від ємності анаеробних енергоджерел. **КБ** — це кількість кисню, споживана понад рівень основного обміну у відновлювальному періоді. Максимум КБ є мірою анаеробної потужності	Продукти бджільництва *(мед, квітковий пилок, прополіс),* антиоксиданти, антигіпоксанти, Фітотон, Адаптон, препарати енергетичної дії
4. Визначення максимальної потужності м'язової роботи	Визначити спринтерські здібності спортсменів циклічних видів спорту, тобто коли тривалість максимальної потужності м'язової роботи не перевищує 15–20 с, а швидкість сягає максимальних значень	Вітаміни та мікроелементи, цитаміни, біогенні стимулятори, адаптогени рослинного і тваринного походження
5. Прості анаеробні тести Тест Szogy-Cherebetiu	Оцінити анаеробні характеристики спортсменів та розрахувати відповідність тренувальних навантажень рівню фізичної працездатності	Препарати енергетичної та пластичної дії, ноотропи як засоби, що прискорюють навчання та відновлення
1-хвилинний тест Вінгатський анаеробний тест. Визначення максимальної фізичної працездатності за Торнваллом	В основі тесту лежить наявність оберненої залежності: чим вища інтенсивність роботи, тим коротша її тривалість і тим менша її кількість	Адаптогени, цитаміни, гідробіонти, Креатинфосфат тощо
Субмаксимальні тести: 1. Тест Новаккі	Визначають час, протягом якого спортсмен здатний виконувати певне навантаження, що залежить від його ваги, тривалості. За результатами тесту судять про загальну фізичну працездатність та функціональну готовність спортсменів	Адаптогени, вітамінні комплекси, цитаміни, вуглеводне насичення тощо

Таблиця 27. Методи оцінки фізичної працездатності у стендовому експерименті

Методи тестування	Мета і результати тесту	Принципова схема фармакологічної корекції
2. Тест PWC170 *(для БАР, що не впливають на ЧСС)*	Тест заснований на визначенні потужності м'язового навантаження, при якій ЧСС підвищується до 170/хв. ЧСС використовують як надійний критерій фізичної працездатності	Продукти бджільництва, гідробіонти, Леветон, Креатинфосфат, L-карнітин тощо
3. Визначення меж аеробно-анаеробного переходу, або аеробного порогу *(АП)*	Потужність навантаження при роботі зростаючої інтенсивності, при якій починаються анаеробні процеси, що фіксуються лабораторними методами, позначають як поріг анаеробного обміну або зону аеробно-анаеробного переходу. АП визначають у процесі одноразового навантаження зі ступінчастим підвищенням потужності. Результати оцінюють за принципом: чим вища потужність роботи *(споживання O_2)* при пороговому рівні накопичення лактатів у крові, тим вища працездатність. На індивідуальний рівень АП впливають стать, вік та рівень фізичної підготовки	Біогенні стимулятори, цитаміни, адаптогени, вітаміни, креатинфосфат, L-карнітин, гідробіонти, антиоксиданти, препарати енергетичної та пластичної дії тощо
4. Проба визначення часу максимізації контрактильності міокарда *(ВМКМ)*	**ВМКМ** — це час, необхідний для оптимальної адаптації серцево-судинної системи до фізичного навантаження, при якому збільшується не тільки ЧСС, але й систолічний об'єм крові, лімітований резервним об'ємом крові, що міститься в шлуночках. Діагностується не тільки рівень тренованості, але й виявляються приховані форми ураження міокарда у тренувальному процесі	Адаптогени рослинного і тваринного походження, вітамінні комплекси і макро- та мікроелементи, бікарбонат натрію, фосфати, аспарагінова кислота, препарати з оленячих пантів, антиоксиданти тощо
5. Комбінована проба Летунова	Це трьохмоментна комбінована функціональна проба для оцінки адаптації організму до швидкісної роботи та роботи "на витривалість". При 1-му навантаженні спортсмен виконує присідання, при 2-му — біг на місці в максимальному темпі, при 3-му — біг на місці у певному темпі. Результати спроби оцінюються шляхом вивчення типів реакції	Вуглеводне насичення: продукти бджільництва *(мед, квітковий пилок, прополіс)*, адаптогени, вітаміни, креатинфосфат, L-карнітин тощо
6. Гарвардський степ-тест	Вивчають відновлювальні процеси *(динаміка ЧСС) після дозованої м'язової роботи. Результати тестування виражаються в умовних одиницях як індекс Гарвардського степ-тесту (ІГСТ).* Особливо високі величини індексу виявляється у представників видів спорту циклічного характеру, які приділяють особливу увагу розвитку витривалості	Цитаміни, вуглеводне насичення, адаптогени, антиоксиданти, гідробіонти, препарати енергетичної та пластичної дії тощо

Таблиця 27. Методи оцінки фізичної працездатності у стендовому експерименті

Методи тестування	Мета і результати тесту	Принципова схема фармакологічної корекції
Проби із зменшенням венозного повернення: 1. Проба з натужуванням	Оцінювати пробу можна за допомогою вимірювання максимального АТ. Для дозування сили натужування застосовуються будь-які манометричні системи, з'єднані з мундштуком, у який спортсмен робить видих. Проба має особливе значення у видах спорту, в яких натужування є складовим елементом спортивної діяльності *(важка атлетика, штовхання ядра, метання молота)*	Препарати енергетичної дії *(АТФ, неотон, глюкоза з вітаміном С),* антиоксиданти та антигіпоксанти, адаптогени, вітаміни, макро- та мікроелементи тощо
2. Ортостатична проба	При нормальній ортостатичній стійкості реакція на пасивну пробу більш виражена, ніж на активну. Ознаками ортостатичної нестійкості є різке падіння АТ і дуже великий приріст ЧСС. Ця проба дає важливу інформацію насамперед у тих видах спорту, для яких характерна зміна положення тіла у просторі	Антикоагулянти прямої дії, біогенні стимулятори, адаптогени, вітамінні комплекси, продукти бджільництва, вуглеводне насичення, препарати з пантів оленів тощо

повторенні і швидкість відновлення. Найширше це питання було вивчено В. А. Карпманом зі співр. Про збільшення тренованості свідчить збільшення обсягу, інтенсивності й результативності виконаної роботи. При проведенні проб зі специфічними навантаженнями циклічного характеру реєструються два показники: швидкість руху та ЧСС *(табл. 28)*. У спортивно-медичній практиці для дозування навантажень знайшли застосування спеціальні пристрої, наприклад, плавальний тредбан для плавців, гребний ергометр для веслярів тощо.

У цій таблиці представлено найпоширеніші і найдоступніші за способом проведення специфічні тести, а також недопінгові фармакологічні препарати та БАР, призначені для корекції фізичної працездатності після значних навантажень.

Далі ми наводимо порівняльну таблицю лабораторних та "польових" тестів, які використовують для визначення вибраних змінних фізіологічних параметрів *(табл. 29)*.

Клініко-біохімічний контроль. Контроль за ефективністю тренувального процесу здійснюється з урахуванням комплексу досліджень, серед яких — клініко-біохімічні показники.

Об'єктами біохімічного дослідження є видихуване повітря і біологічні рідини — кров, сеча, слина, піт, а також м'язова тканина.

Видихуване повітря — один з основних об'єктів дослідження процесів енергетичного обміну в організмі, використання окремих енергетичних джерел в енергозабезпеченні м'язової діяльності. У ньому визначають кількість

Таблиця 28. Застосування тестів, проведених у "польових" умовах для оцінки дії БАР

Тест	Оцінка результатів тесту	Принципи фармакологічної корекції
1. Проба з повторним навантаженням	В отриманих результатах оцінюють: рівень та стабільність показаних результатів, рівень функціональних зсувів *(реакція)* на навантаження та стабільність *(стійкість)* адаптаційних реакцій	Адаптогени рослинного і тваринного походження, цитаміни, вітамінно-мінеральні комплекси тощо
2. Проба з додатковим навантаженням	Порівняльна оцінка реакцій організму на стандартне навантаження до і після тренування. Реакція оцінюється за показниками ЧСС та АТ. Тест досить інформативний як для оцінки працездатності й витривалості, так і пристосованості серцево-судинної системи до навантажень та процесів відновлення	Вуглеводно-білково-ліпідні суміші, продукти бджільництва, біогенні стимулятори, гідробіонти, антиоксиданти, антигіпоксанти тощо
3. Тестування фізичної працездатності за допомогою специфічних навантажень на основі принципу Сьостранда	Дослідження фізичної працездатності на основі принципу Сьостранда набуло поширення у спортивно-медичній практиці. Великі можливості мають варіанти цього тесту, в яких велоергометричні навантаження замінені іншими видами м'язової роботи, аналогічними за своєю руховою структурою навантаженням, що застосовують у природних умовах спортивної діяльності. При оцінці результатів тестів звертають увагу на ЧСС та АТ	Вуглеводне насичення, препарати енергетичної та пластичної дії, вітамінно-мінеральні комплекси, адаптогени рослинного і тваринного походження тощо
Проба з бігом	Перевагами тесту є методична простота, можливість отримання даних про рівень фізичної працездатності за допомогою досить специфічного навантаження — бігу. Тест не вимагає максимальних зусиль від спортсмена, може проводитися за будь-яких умов і дозволяє судити про динаміку фізичної працездатності спортсменів.	Препарати енергетичної та пластичної дії, цитаміни, вітамінно-мінеральні комплекси, продукти бджільництва тощо
Проба з пропливанням дистанції у плаванні	Ця проба заснована на плаванні вільним стилем. Методика передбачає виконання двох запливів із різною швидкістю. Проба є універсальною та дозволяє виявити рівень фізичної підготовленості представників різних водних видів спорту	Адаптогени рослинного і тваринного походження, антиоксиданти, антигіпоксанти, біогенні стимулятори тощо

Таблиця 28. Застосування тестів, проведених у "польових" умовах для оцінки дії БАР

Тест	Оцінка результатів тесту	Принципи фармакологічної корекції
Проба з бігом на лижах	Під час проведення проби як навантаження використовується біг на лижах, тобто локомоції, типові для лижників, біатлоністів, двоборців. За результатами тесту оцінюється фізична працездатність	Вуглеводне насичення, вітамінно-мінеральні комплекси, адаптогени рослинного і тваринного походження тощо
Проба з бігом на ковзанах	Проба розроблена для фігуристів. Спортсмену пропонують виконати два навантаження на "вісімці". Ступінь підвищення фізичної працездатності у окремих фігуристів визначається підбором вправ, льодовою підготовкою, числом повторень та інтенсивністю виконання елементів фігурного катання, паузами відпочинку між ними	Препарати енергетичної та пластичної дії, біогенні стимулятори, адаптогени, цитаміни тощо
Проба з пересуванням на велосипеді	Тест проводиться у природних умовах тренування велосипедистів на велотреку чи шосе. Як фізичні навантаження використовуються два заїзди на велосипеді з різною швидкістю в кожному з них	Вуглеводно-білково-ліпідні суміші, вітаміни, гідробіонти, продукти бджільництва, адаптогени рослинного і тваринного походження тощо
Проба з проходженням дистанції у гребному спорті	Проба полягає в тому, що спортсмен повинен три рази пройти дистанцію, щоразу швидше за попередній. Дистанція підбирається так, щоб час, витрачений на її проходження, був трохи більше 2 хв. Це дозволяє реєструвати ЧСС в умовах стійкого стану серцевої діяльності. Проба призначена для оцінки фізичної працездатності веслярів у природних умовах за допомогою телепульсометрії	Біогенні стимулятори, препарати з пант оленів, вітамінно-мінеральні комплекси, антиоксиданти, адаптогени, L-карнітин, креатинфосфат, елтон, леветон, вуглеводне насичення тощо
Проба з обтяженням	Проба заснована на використанні характерних для важкоатлетів навантажень — підйомів штанги — і полягає у виконанні двох серій навантажень, розділених інтервалами відпочинку. Реакція організму оцінюється за даними вимірювання ЧСС. Проба передбачає розрахунок потужності *(W)* механічної роботи, яку спортсмен виконує під час підйому та опускання штанги	Цитаміни, продукти бджільництва, біогенні стимулятори, адаптогени рослинного та тваринного походження, вітамінно-мінеральні комплекси тощо

Таблиця 28. Застосування тестів, проведених у "польових" умовах для оцінки дії БАР

Тест	Оцінка результатів тесту	Принципи фармакологічної корекції
4. Тест Купера	Визначення максимально можливої дистанції, яку спортсмен може пробігти протягом 12 хв. Тест виконується на будь-якій точно виміряній доріжці, якою можливий гладкий легкоатлетичний біг. Тест вимагає виконання дуже важкого фізичного навантаження, що відносить його до групи максимальних тестів. Результати тестування оцінюються за спеціальною таблицею, в якій враховується вплив таких факторів, як стать та вік	Антиоксиданти та антигіпоксанти, вуглеводне насичення, креатинфосфат, L-карнітин, адаптогени, вітамінно-мінеральні комплекси, гідробіонти, елтон, фітотон, біогенні стимулятори тощо

Таблиця 29. Зіставлення лабораторних та "польових" тестів для дослідження працездатності

Змінні параметри	Лабораторні тести	"Польові" тести
Аеробна енергія	VO_2 макс. на тредбані	Біг протягом 12 хв
Анаеробна енергія	30-секундний вінгейтський тест 60-секундний вертикальний стрибок	60- або 120-секундний біг до знемоги; біг на 50 м
М'язова сила	Кабельний тензометр Максимум одне повторення Ізокінетичне пікове обертання	Максимум одне повторення Стрибок у довжину з місця
М'язова витривалість	Ізокінетичний показник втоми	Число присідань за 60 сек
Гнучкість	Гоніометр Флексометр Ліхтера	Тест "торкання підлоги" Тест на гнучкість із положення сидячи

споживаного кисню і видихуваного вуглекислого газу. Співвідношення цих показників певною мірою відображає інтенсивність процесів енергообміну, долю в них анаеробних та аеробних механізмів ресинтезу АТФ.

Кров використовується як один з найважливіших об'єктів біохімічних досліджень, тому що в ній відображаються всі метаболічні зміни в тканинних рідинах та лімфі організму. За зміною складу крові або рідкої її частини — плазми можна судити про гомеостатичний стан внутрішнього середовища організму або зміну його при спортивній діяльності.

Для багатьох досліджень потрібна невелика кількість крові *(0,01–0,05 мл)*, тому беруть її з безіменного пальця руки або з ребра мочки вуха. Після виконаної фізичної роботи забір крові рекомендується проводити через 3–7 хв, під час найбільших біохімічних змін у ній.

При фізичних навантаженнях та впливі інших факторів середовища, а також при патологічних змінах обміну речовин або після застосування фармакологічних засобів вміст окремих компонентів крові істотно змінюється. Отже, за результатами аналізу крові можна охарактеризувати стан здоров'я людини, рівень її тренованості, перебіг адаптаційних процесів тощо. Останніми роками у зв'язку з загрозою зараження на СНІД дослідження крові необхідно проводити з дотриманням усіх передбачених заходів захисту.

Сеча певною мірою відображає роботу нирок — основного органа виділення організму, а також динаміку обмінних процесів у різних органах і тканинах. Тому зміни кількісного та якісного її складу свідчать про стан окремих ланок обміну речовин, надмірне їх надходження, порушення гомеостатичних реакцій в організмі, у тому числі пов'язаних з м'язовою діяльністю.

Із сечею з організму виводяться надлишок води, електроліти, проміжні та кінцеві продукти обміну речовин, гормони, вітаміни, чужорідні речовини. Добова кількість сечі *(діурез)* у нормі становить 1,5 л. Сечу збирають протягом доби, що вносить певні труднощі у проведення досліджень. Іноді сечу беруть дробовими порціями *(наприклад, через 2 год)*, при цьому фіксують порції, отримані до виконання фізичної роботи і після неї. Сеча не може бути достовірним об'єктом дослідження після короткочасних тренувальних навантажень, оскільки відразу після цього дуже складно зібрати необхідну для аналізу кількість.

При різних функціональних станах організму в сечі можуть з'являтися хімічні речовини, не характерні для норми: глюкоза, білок, кетонові тіла, жовчні пігменти, клітини крові *(формені елементи крові)* тощо. Визначення цих речовин у сечі може використовуватись у біохімічній діагностиці окремих захворювань, а також у практиці спорту для контролю ефективності тренувального процесу, стану здоров'я спортсмена.

Слина зазвичай використовується паралельно з іншими біохімічними об'єктами. У слині визначають електроліти *(Na^+ та K^+),* активність ферментів *(амілази),* pH. Існує думка, що слина, володіючи меншою, ніж кров, буферною ємністю, краще відображає зміни кислотно-лужної рівноваги організму людини. Однак як об'єкт дослідження слина не набула широкого поширення, оскільки склад її залежить не тільки від фізичних навантажень та пов'язаних з ними змін внутрішньотканинного обміну речовин, але й від стану ситості *("голодна" чи "сита" слина).*

Піт в окремих випадках цікавить як об'єкт дослідження. Необхідна для аналізу кількість поту збирається за допомогою бавовняної білизни або рушника, який замочують у дистильованій воді для отримання різних компонентів поту. Екстракт випарюють у вакуумі й аналізують.

М'язова тканина є дуже показовим об'єктом біохімічного контролю м'язової діяльності, проте використовується рідко, оскільки зразок м'язової тканини необхідно брати методом голкової біопсії. Для цього над досліджуваним м'язом робиться невеликий розріз шкіри і за допомогою спеціальної голки бе-

реться шматочок *(проба)* м'язової тканини *(2–3 мг)*, яка відразу заморожується в рідкому азоті й надалі піддається структурному та біохімічному аналізу.

У пробах визначають кількість скоротливих білків *(актину та міозину)*, АТФ-азну активність міозину, показники енергетичного потенціалу *(вміст АТФ, глікогену, креатинфосфату)*, продукти енергетичного обміну, електроліти та інші речовини. За їх вмістом судять про склад та функціональну активність м'язів, їх енергетичний потенціал, а також зміни, що відбуваються при впливі одноразового фізичного навантаження або довготривалого тренування.

У процесі проведення клініко-біохімічного контролю у практиці спорту використовують такі біохімічні показники:

- енергетичні субстрати *(АТФ, КрФ, глюкоза, вільні жирні кислоти);*
- ферменти енергетичного обміну *(АТФ-аза, КрФ-кіназа, цитохромоксидаза, лактатдегідрогеназа тощо);*
- проміжні та кінцеві продукти обміну вуглеводів, ліпідів та білків *(молочна й піровиноградна кислоти, кетонові тіла, сечовина, креатинін, креатин, сечова кислота, вуглекислий газ тощо);* показники кислотно-основного стану крові *(pH крові, парціальний тиск CO_2, резервна лужність або надлишок буферних основ тощо);*
- регулятори обміну речовин *(ферменти, гормони, вітаміни, активатори, інгібітори);*
- мінеральні речовини у біохімічних рідинах *(наприклад, бікарбонати та солі фосфорної кислоти визначають для характеристики буферної ємності крові);*
- вміст загального білка, кількість та співвідношення білкових фракцій у плазмі крові;
- анаболічні стероїди та інші заборонені речовини у практиці спорту *(допінги)*, виявлення яких — завдання допінгового контролю.

Серед показників вуглеводного обміну найбільше практичне значення мають глюкоза і молочна кислота *(лактат).*

Глюкоза. Вміст глюкози у крові підтримується на відносно постійному рівні спеціальними регуляторними механізмами в межах 3,3–5,5 ммоль/л *(80–120 мг%)*. Зміни її вмісту в крові при м'язовій діяльності індивідуальні і залежать від рівня тренованості організму, потужності й тривалості фізичних вправ. Короткочасні фізичні навантаження субмаксимальної інтенсивності можуть спричинити підвищення вмісту глюкози в крові за рахунок посиленої мобілізації глікогену печінки.

Тривалі фізичні навантаження призводять до зниження вмісту глюкози в крові. У нетренованих осіб це зниження вираженіше, ніж у тренованих. Підвищений вміст глюкози в крові свідчить про інтенсивний розпад глікогену печінки або відносно мале використання глюкози тканинами, а знижений її вміст — про вичерпання запасів глікогену печінки або інтенсивне використання глюкози тканинами організму.

За зміною вмісту глюкози в крові судять про швидкість аеробного окиснення її в тканинах організму при м'язовій діяльності та інтенсивність мобілізації глікогену печінки. Цей показник обміну вуглеводів рідко використовують самостійно у спортивній діагностиці, оскільки рівень глюкози в крові залежить не тільки від впливу фізичних навантажень на організм, а й від емоційного стану людини, гуморальних механізмів регуляції, харчування та інших чинників.

У здорової людини в сечі глюкоза відсутня, однак може з'явитися при інтенсивній м'язовій діяльності, емоційному збудженні перед стартом і надмірному надходженні вуглеводів з їжею *(аліментарна глюкозурія)* в результаті збільшення її рівня в крові *(стан гіперглікемії)*. Поява глюкози в сечі при фізичних навантаженнях свідчить про інтенсивну мобілізацію глікогену печінки. Постійна наявність глюкози у сечі є діагностичним тестом захворювання на цукровий діабет.

Молочна кислота. Гліколітичний механізм ресинтезу АТФ у скелетних м'язах закінчується утворенням молочної кислоти, яка потім надходить у кров. Вихід її в кров після припинення роботи відбувається поступово і сягає максимуму за 3–7 хв після закінчення роботи. Вміст молочної кислоти в крові у нормі в стані відносного спокою становить 1–1,5 ммоль/л (15–30 мг%) і суттєво зростає при виконанні інтенсивної фізичної роботи. При цьому накопичення її в крові збігається з посиленим утворенням у м'язах, яке суттєво підвищується після напруженого короткочасного навантаження і може досягти близько 30 ммоль × $кг^{1}$ маси при виснаженні. Кількість молочної кислоти більша у венозній крові, ніж в артеріальній. Зі збільшенням потужності навантаження вміст її в крові може зростати у нетренованої людини до 5–6 ммоль × $л^{-1}$, у тренованої — до 20 ммоль/л і вище.

В аеробній зоні фізичних навантажень лактат становить 2–4 ммоль/л, у змішаній — 4–10 ммоль/л, в анаеробній — понад 10 ммоль/л. Умовна межа анаеробного обміну відповідає 4 ммоль лактату в 1 л крові і позначається як поріг анаеробного обміну *(ПАНО),* або лактатний поріг *(ЛП)*. Зниження вмісту лактату у одного і того ж спортсмена при виконанні стандартної роботи на різних етапах тренувального процесу свідчить про поліпшення тренованості, а підвищення — про погіршення.

Значні концентрації молочної кислоти в крові після виконання максимальної роботи свідчать про більший рівень тренованості при хорошому спортивному результаті або про більшу метаболічну ємність гліколізу, більшу стійкість його ферментів до зміщення pH у кислий бік. Отже, зміна концентрації молочної кислоти у крові після виконання певного фізичної навантаження пов'язана зі станом тренованості спортсмена. За зміною її вмісту в крові визначають анаеробні гліколітичні можливості організму, що важливо при відборі спортсменів, розвитку їх рухових якостей, контролі тренувальних навантажень та перебігу процесів відновлення організму.

Серед показників ліпідного обміну найважливішими є вільні жирні кислоти, кетонові тіла, холестерин, продукти перекисного окислення ліпідів *(ПОЛ)* та фосфоліпіди.

Вільні жирні кислоти. Будучи структурними компонентами ліпідів, рівні вільних жирних кислот в крові відображають швидкість ліполізу тріацилгліцеролів у печінці та жирових депо. У нормі їхній вміст у крові становить 0,1–0,4 ммоль/л і збільшується при тривалих фізичних навантаженнях.

За зміною вмісту вільних жирних кислот у крові контролюють ступінь підключення ліпідів до процесів енергозабезпечення м'язової діяльності, а також економічність енергетичних систем або ступінь сполучення між ліпідним та вуглеводним обміном. Високий рівень сполучення цих механізмів енергозабезпечення при виконанні аеробних навантажень є показником високого рівня функціональної підготовки спортсмена.

Кетонові тіла. Утворюються вони в печінці з ацетил-КоА при посиленому окисленні жирних кислот у тканинах організму. Кетонові тіла з печінки надходять у кров і доставляються до тканин, у яких більша їх частина використовується як енергетичний субстрат, а менша виводиться з організму. Рівень кетонових тіл у крові певною мірою відбиває швидкість окислення жирів. Вміст кетонових тіл у крові в нормі відносно невеликий — 8 ммоль/л. При накопиченні в крові до 20 ммоль/л *(кетонемія)* вони можуть з'явитися в сечі, тоді як у нормі кетонові тіла в сечі не виявляються. Поява їх у сечі *(кетонурія)* у здорових людей спостерігається при голодуванні, виключенні вуглеводів з раціону харчування, а також при виконанні фізичних навантажень великої потужності чи тривалості. Цей показник має також діагностичне значення при виявленні захворювання на цукровий діабет, тиреотоксикоз.

За збільшенням вмісту кетонових тіл у крові та появою їх у сечі визначають перехід енергоутворення з вуглеводневих джерел на ліпідні при м'язовій активності. Раніше підключення ліпідних джерел вказує на економічність аеробних механізмів енергозабезпечення м'язової діяльності, що пов'язано зі зростанням тренованості організму.

Холестерин. Це представник стероїдних ліпідів, який не бере участі в процесах енергоутворення в організмі. Вміст холестерину в плазмі у нормі становить 3,9–6,5 ммоль/л і залежить від статі *(у чоловіків – вищий),* віку *(у дітей нижчий),* дієти *(у вегетаріанців нижчий)*, рухової активності.

Постійне збільшення рівня холестерину та його окремих ліпопротеїнових комплексів у плазмі крові служить діагностичним тестом розвитку тяжкого захворювання — *атеросклерозу*, що супроводжується ураженням кровоносних судин. Встановлено залежність коронарних порушень від концентрації холестерину у крові. При ураженні судин серця спостерігаються ішемія міокарда або інфаркт, а судин мозку — інсульти, судин ніг — атрофія кінцівок.

У роботах останніх років показано, що виведенню з організму людини холестерину сприяють харчові волокна *(клітковина)*, що містяться в овочах, фруктах, чорному хлібі та інших продуктах, а також лецитин та систематичні заняття фізичними вправами.

Продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). При фізичних навантаженнях посилюються процеси перекисного окиснення ліпідів і накопичуються продукти цих процесів, що є одним із факторів, які лімітують фізичну працездатність. Тому при біохімічному контролі реакції організму на фізичне навантаження, оцінці спеціальної підготовленості спортсмена, виявленні глибини біодеструктивних процесів при розвитку стрес-синдрому проводять аналіз вмісту продуктів перекисного окиснення в крові: *малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів,* а також визначають *супероксиддисмутазну, глутатіонпероксидазну, глутатіонредуктазну та каталазну активність.*

Фосфоліпіди. Вміст фосфоліпідів в крові у нормі становить 1,52–3,62 г/л. Підвищення їх рівня в крові спостерігається при цукровому діабеті, захворюваннях нирок, гіпофункції щитоподібної залози та інших порушеннях обміну, а зниження — при жировій дистрофії печінки, тобто коли уражуються структури печінки, в яких вони синтезуються. Для стимуляції синтезу фосфоліпідів та зниження вмісту в крові тріацилгліцеролів необхідно збільшити споживання з їжею ліпотропних речовин. Через те що тривалі фізичні навантаження супроводжуються жировою дистрофією печінки, у спортивній практиці іноді використовують контроль вмісту тріацилгліцеролів та фосфоліпідів у крові.

Із показників білкового обміну в клініко-біохімічному контролі у спорті використовують гемоглобін, міоглобін, актин, альбуміни, глобуліни, сечовину, креатинін та креатин.

Гемоглобін. Основним білком еритроцитів крові є гемоглобін, який бере участь у транспорті кисню та вуглекислоти, метаболізмі монооксиду азоту, а також виконує буферні функції *(підтримання pH).* Гемоглобін містить залізо, яке зв'язує кисень повітря. Концентрація гемоглобіну в крові залежить від статі, ступеня тренованості і становить у середньому 7,5–8,0 ммоль/л *(120–140 г/л)* у жінок та 8,0–10,0 ммоль/л *(140–160 г/л)* у чоловіків.

Під впливом м'язової діяльності різко підвищується потреба організму в кисні, що задовольняється повнішим вилученням його з крові, збільшенням швидкості кровотоку, а також поступовим збільшенням кількості гемоглобіну в крові за рахунок зміни загальної маси крові. Зі зростанням рівня тренованості спортсменів у видах спорту на витривалість концентрація гемоглобіну в крові у жінок зростає в середньому до 130–150 г/л, у чоловіків — до 160–180 г/л. Збільшення вмісту гемоглобіну в крові певною мірою відображає адаптацію організму до фізичних навантажень у гіпоксичних умовах.

При інтенсивних тренуваннях, особливо у жінок, які займаються циклічними видами спорту, а також при нераціональному харчуванні відбувається руйнування еритроцитів крові та зниження концентрації гемоглобіну до 90 г/л і нижче, що розглядається як залізодефіцитна "спортивна анемія". У такому разі слід змінити програму тренувань, а в раціоні харчування збільшити вміст білкової їжі, заліза та вітамінів групи В. Вміст гемоглобіну в крові свідчить про аеробні можливості організму, ефективність аеробних тренувальних занять, стан здоров'я спортсмена.

Міоглобін. У саркоплазмі скелетних і серцевих м'язів знаходиться високоспеціалізований білок, що виконує функцію транспорту кисню подібно до гемоглобіну. Вміст міоглобіну в крові в нормі незначний *(10–70 нг/л).* Під впливом фізичних навантажень, при патологічних станах організму він може виходити з м'язів у кров, що призводить до підвищення його вмісту в крові та появи в сечі *(міоглобінурія)*.

Кількість міоглобіну в крові залежить від обсягу виконаного фізичного навантаження, а також від рівня тренованості спортсмена. Тому даний показник може бути використано для діагностики функціонального стану працюючих скелетних м'язів.

Актин. Вміст актину в скелетних м'язах як структурного і скоротливого білка суттєво збільшується в процесі тренування. За його вмістом у м'язах можна було б контролювати розвиток швидкісно-силових якостей спортсмена при тренуванні, проте визначення його вмісту в м'язах пов'язане з великими методичними труднощами. Після виконаних фізичних навантажень відзначається поява актину в крові, що свідчить про руйнування чи оновлення міофібрилярних структур скелетних м'язів. У крові вміст актину визначають радіоімунологічним методом і за його зміною судять про переносимість фізичних навантажень, інтенсивність відновлення міофібрил після м'язової роботи.

Альбуміни та глобуліни. Це низькомолекулярні основні білки плазми. Альбуміни складають 50–60 % всіх білків плазми крові, глобуліни — 35–40 %. Вони виконують різноманітні функції в організмі: входять до складу імунної системи (особливо глобуліни) та захищають організм від інфекцій, беруть участь у підтримці pH крові, транспортують різні органічні й неорганічні речовини *(у тому числі лікарські засоби та їх метаболіти)*, використовуються для побудови інших речовин. Кількісне співвідношення їх у плазмі крові відносно постійне і відображає стан здоров'я людини. Співвідношення цих білків змінюється при втомі, багатьох захворюваннях і може використовуватись у спортивній медицині як діагностичний показник стану здоров'я.

Сечовина. При посиленому розпаді тканинних білків, надмірному надходженні в організм амінокислот, у печінці в процесі зв'язування токсичного для

організму людини аміаку синтезується нетоксична азотовмісна речовина — сечовина. З печінки сечовина надходить у кров і виводиться із сечею. У нормі концентрація сечовини в крові у кожної дорослої людини індивідуальна і перебуває в межах 3,5–6,5 ммоль/л. Вона може збільшуватися до 7–8 ммоль/л при значному надходженні білків з їжею; до 16–20 ммоль/л — при порушенні видільної функції нирок; а також після виконання тривалої фізичної роботи — до 9 ммоль/л і більше — внаслідок посилення катаболізму білків.

У практиці спорту цей показник широко використовують при оцінці переносимості спортсменом тренувальних та змагальних фізичних навантажень, перебігу тренувальних занять та процесів відновлення організму.

Для отримання об'єктивної інформації концентрацію сечовини визначають наступного дня після тренування вранці натще. Якщо виконане фізичне навантаження адекватне функціональним можливостям організму і метаболізм відносно швидко відновився, то вміст сечовини в крові вранці натще повертається до норми *(3,5–7,0 ммоль/л)* (*рис. 12*). Пов'язано це з урівноваженням швидкості синтезу та розпаду білків у тканинах організму, що свідчить про його відновлення. Вміст сечовини наступного ранку вище норми свідчить про невідновлення організму або про розвиток його втоми: кількість сечовини вище 7 ммоль/л свідчить про відсутність рівноваги в обмінних процесах *(невідновлення)*, а збільшення кількості сечовини до 8 ммоль/л свідчить про надмірність тренувального навантаження.

Виявлення білка у сечі. У здорової людини білок у сечі відсутній. Його поява *(протеїнурія)* відзначається при захворюванні нирок *(нефрози)*, ураженні сечових шляхів, а також при надмірному надходженні білків з їжею або після м'язової діяльності анаеробної спрямованості. Це пов'язано з порушенням проникності клітинних мембран нирок через закислення середовища організму та виходу білків плазми у сечу.

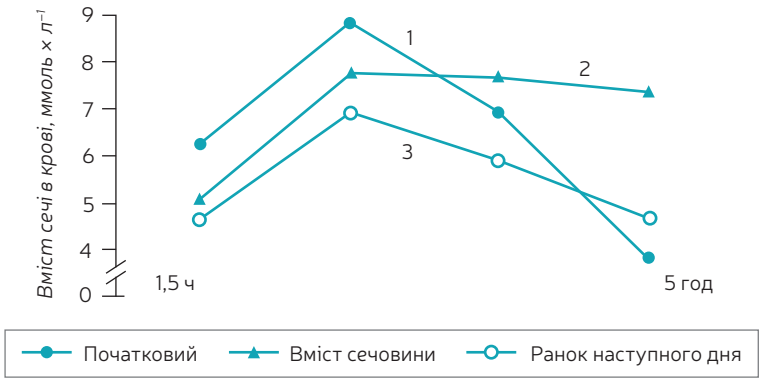


Рис. 12. Вміст сечовини в крові веслярів під час відпочинку *(1,5 год, 5 год та вранці після тренувального дня)*: 1 — повне відновлення; 2, 3 — різний ступінь невідновлення

За наявності певної концентрації білка у сечі після виконання фізичної роботи судять про її потужність. Так, під час роботи у зоні великої потужності вона становить 0,5 %, під час роботи у зоні субмаксимальної потужності може сягати 1,5 %.

Креатинін. Ця речовина утворюється у м'язах в процесі розпаду креатинфосфату. Добове виділення креатиніну із сечею відносно постійне для кожної людини і залежить від м'язової маси тіла. У чоловіків воно становить 18–32 мг/кг маси тіла на добу, у жінок — 10–25 мг/кг. За вмістом креатиніну в сечі можна опосередковано оцінити швидкість креатинфосфокіназної реакції, а також вміст м'язової маси тіла. За кількістю креатиніну, що виділяється із сечею, визначають вміст худої м'язової маси тіла за наступною формулою:

Худа маса тіла = 0,0291 × креатинін сечі (мг/добу) + 7,38.

Зміна кількості худої маси тіла свідчить про зниження чи збільшення маси тіла спортсмена за рахунок білків. Ці дані важливі в атлетичній гімнастиці та силових видах спорту.

Креатин. У нормі креатин відсутній у сечі дорослих людей. Виявляється він при перетренуванні та патологічних змінах у м'язах, тому наявність креатину в сечі може використовуватись як тест при виявленні реакції організму на фізичні навантаження.

У сечі в дітей раннього віку креатин постійно присутній, що пов'язано з переважанням його синтезу над використанням у скелетних м'язах.

Показники кислотно-основного стану (КОС) організму. У процесі інтенсивної м'язової діяльності у м'язах утворюється велика кількість молочної та піровиноградної кислот, які дифундують у кров і можуть викликати метаболічний ацидоз організму, що призводить до втоми м'язів та супроводжується болями у м'язах, запамороченням, нудотою. Такі метаболічні зміни пов'язані з виснаженням буферних резервів організму. Оскільки стан буферних систем організму має важливе значення у прояві високої фізичної працездатності, у спортивній діагностиці використовують показники КОС. До показників КОС, які у нормі відносно постійні, належать:

- pH крові *(7.35–7.45)*;
- pCO_2 — парціальний тиск вуглекислого газу *(H_2CO_3 + CO_2)* в крові *(35–45 мм рт. ст.)*;
- SB — стандартний бікарбонат плазми крові HCO_3, який при повному насиченні крові киснем становить 22–26 мекв/л;
- BB — буферні основи цільної крові або плазми *(43–53 мекв/л)* — показник ємності всієї буферної системи крові чи плазми;

- BE — надлишок основ, або лужний резерв *(від –2,4 до +2,3 мекв/л)* — показник надлишку чи нестачі буферної ємності.

Показники КОС відображають не тільки зміни в буферних системах крові, але й стан дихальної та видільної систем організму. Стан кислотно-основної рівноваги *(КОР) в організмі характеризується сталістю pH крові (7,34–7,36)*. Встановлено зворотну кореляційну залежність між динамікою вмісту лактату в крові та зміною pH крові. За зміною показників КОС при м'язовій діяльності можна контролювати реакцію організму на фізичне навантаження та зростання тренованості спортсмена, оскільки при біохімічному контролі КОС можна визначати один із цих показників.

Найінформативнішим із показників КОС є величина BE — лужний резерв, який збільшується з підвищенням кваліфікації спортсменів, особливо тих, які спеціалізуються на швидкісно-силових видах спорту. Великі буферні резерви організму є серйозною передумовою поліпшення спортивних результатів у цих видах спорту.

Активна реакція сечі *(pH)* перебуває в прямій залежності від кислотно-основного стану організму. При метаболічному ацидозі кислотність сечі збільшується до pH5, а при метаболічному алкалозі знижується до pH7. У *таблиці 30* показано спрямованість зміни значень pH сечі у взаємозв'язку з показниками кислотно-основного стану плазми.

Певний інтерес представляють також ферменти, гормони, вітаміни та мінеральні речовини.

Ферменти. Особливий інтерес у спортивній діагностиці представляють тканинні ферменти, які при різних функціональних станах організму надходять у кров зі скелетних м'язів та інших тканин. Такі ферменти називаються клітинними, або індикаторними. До них належать *альдолаза, каталаза, лактатдегідрогеназа, креатинкіназа* тощо. Для окремих клітинних ферментів, наприклад, лактатдегідрогенази скелетних м'язів, характерна наявність кількох ізоформ *(ізоферментів)*.

Таблиця 30. Зміна кислотно-основного стану організму

Кислотно-основний стан	pH сечі	Плазма HCO_3, ммоль/л	Плазма H_2CO_3, ммоль/л
Норма	6–7	25	0,625
Дихальний ацидоз	↓	↑	↑
Дихальний алкалоз	↑	↓	↓
Метаболічний ацидоз	↓	↓	↓
Метаболічний алкалоз	↑	↑	↑

Примітка: напрямок стрілки вказує на підвищення або зниження показників.

Поява у крові індикаторних ферментів або їх окремих ізоформ, що пов'язано з порушенням проникності клітинних мембран тканин, свідчить про функціональний стан спортсмена і може бути діагностичним критерієм при біохімічному контролі.

У спортивній практиці часто визначають наявність у крові таких тканинних ферментів процесів біологічного окиснення речовин, як **альдолаза** — фермент гліколізу, та **каталаза** — фермент, що здійснює відновлення перекисів водню. Поява їх у крові після фізичних навантажень є показником неадекватності фізичного навантаження, розвитку втоми, а швидкість їх зникнення свідчить про швидкість відновлення організму.

Після виконаних фізичних навантажень у крові можуть з'являтися окремі ізоформи ферментів — *креатинкінази, лактатдегідрогенази*, характерні для якоїсь окремої тканини. Так, після тривалих фізичних навантажень у крові спортсменів утворюється ізоформа креатинфосфокінази, характерна для скелетних м'язів; при гострому інфаркті міокарда у крові з'являється ізоформа креатинкінази, характерна для серцевого м'яза.

Якщо фізичне навантаження спричиняє значний вихід ферментів у кров із тканин і вони довго зберігаються в ній у період відпочинку, це свідчить про невисокий рівень тренованості спортсмена, а, можливо, й про передпатологічний стан організму.

Гормони. При біохімічній діагностиці функціонального стану спортсмена інформативними показниками є рівні гормонів у крові.

Може визначатися понад 20 різних гормонів, що регулюють різні ланки обміну речовин. Концентрація гормонів у крові досить низька і зазвичай варіює в межах від 10^{-8} до 10^{-11} моль/л, що ускладнює широке використання цих показників у спортивній діагностиці. Основні гормони, які дуже часто використовують для оцінки функціонального стану спортсмена, а також їх нормальні концентрації в крові та спрямованість змін при стандартному фізичному навантаженні представлені в *таблиці 31.*

Величина зміни вмісту гормонів у крові залежить від потужності й тривалості виконуваних навантажень, а також від ступеня тренованості спортсмена. При роботі однакової потужності у тренованих спортсменів спостерігаються менш значні зміни цих показників у крові.

Крім того, за зміною вмісту гормонів у крові можна судити про адаптацію організму до фізичних навантажень, інтенсивність регульованих ними метаболічних процесів, розвиток процесів втоми, застосування анаболічних стероїдів та інших гормонів.

Вітаміни. Виявлення вітамінів у сечі входить до діагностичного комплексу характеристики стану здоров'я спортсменів, їхньої фізичної працездатності. У практиці спорту найчастіше виявляють забезпеченість організму водорозчинними вітамінами, особливо вітаміном С. У сечі вітаміни з'являються за

Таблиця 31. Спрямованість змін концентрації гормонів у крові при фізичних навантаженнях

Гормон	Концентрація в крові, нг/л	Спрямованість зміни концентрації при фізичних навантаженнях
Адреналін	0–0,07	↑
Інсулін	1–1,5	↓
Глюкагон	70–80	↑
Соматотропін	1–6	↑
АКТГ	10–200	↑
Кортизол	50–100	↑
Тестостерон	3–12 *(чоловіки)*	↑
	0,1–0,3 *(жінки)*	
Естрадіол	70–200	↓
Тироксин	50–140	↑

умови достатнього забезпечення ними організму. Дані численних досліджень свідчать про недостатню забезпеченість багатьох спортсменів вітамінами, тому контроль їхнього вмісту в організмі дозволить своєчасно скоригувати раціон харчування або призначити додаткову вітамінізацію шляхом прийому спеціальних полівітамінних комплексів.

Мінеральні речовини. У м'язах неорганічний фосфат утворюється у вигляді фосфорної кислоти *(H_3PO_4)* при реакціях перефосфорилування в креатинфосфокіназному механізмі синтезу АТФ та інших процесах. За зміною його концентрації в крові можна судити про потужність креатинфосфокіназного механізму енергозабезпечення у спортсменів, а також про рівень тренованості, оскільки приріст неорганічного фосфату в крові спортсменів високої кваліфікації при виконанні анаеробної фізичної роботи більший, ніж у крові менш кваліфікованих спортсменів.

Біохімічний контроль розвитку систем енергозабезпечення організму при м'язовій діяльності. Спортивний результат до певної міри лімітується рівнем розвитку механізмів енергозабезпечення організму. Тому в практиці спорту проводиться контроль потужності, ємності та ефективності анаеробних та аеробних механізмів енергоутворення у процесі тренування, що можна здійснювати і за біохімічними показниками.

Для оцінки потужності та ємності креатинфосфокіназного механізму енергоутворення використовують показники загального алактатного кисневого боргу, кількість креатинфосфату та активність креатинфосфокінази

у м'язах. У тренованому організмі ці показники значно вищі, що свідчить про підвищення можливостей креатинфосфокіназного *(алактатного)* механізму енергоутворення.

Ступінь підключення креатинфосфокіназного механізму при виконанні фізичних навантажень можна оцінити також за збільшенням у крові вмісту продуктів обміну КрФ у м'язах *(креатину, креатиніну та неорганічного фосфату)* або зміні їх вмісту у сечі.

Для характеристики гліколітичного механізму енергоутворення часто використовують величину максимального накопичення лактату в артеріальній крові при максимальних фізичних навантаженнях, а також величину загального та лактатного кисневого боргу, значення pH крові та показники КОС, вміст глюкози в крові та глікогену у м'язах, активність ферментів лактатдегідрогенази, фосфорилази тощо.

Про підвищення можливостей гліколітичного *(лактатного)* енергоутворення у спортсменів свідчить пізніший вихід на максимальну кількість лактату в крові при граничних фізичних навантаженнях, а також вищий його рівень. У висококваліфікованих спортсменів, які спеціалізуються у швидкісних видах спорту, кількість лактату в крові при інтенсивних фізичних навантаженнях може зростати до 26 ммоль × $л^{-1}$ і більше, тоді як у нетренованих людей максимально переносима кількість лактату становить 5–6 ммоль/л, а 10 ммоль/л може призвести до летального результату при функціональній нормі 1–1,5 ммоль/л.

Збільшення ємності гліколізу супроводжується збільшенням запасів глікогену у скелетних м'язах, особливо у швидких волокнах, а також підвищенням активності гліколітичних ферментів.

Для оцінки потужності аеробного механізму енергоутворення найчастіше використовують рівень максимального споживання кисню *(МСК, або VO_{2max})*, час розвитку ПАНО, а також показник системи транспорту кисню у крові — концентрацію гемоглобіну. Підвищення рівня VO_{2max} свідчить про збільшення потужності аеробного механізму енергоутворення.

Максимальне споживання кисню у дорослих людей, які не займаються спортом, становить 3,5 л/хв у чоловіків, у жінок — 3 л/хв і залежить від маси тіла. У висококваліфікованих спортсменів абсолютні значення VO_{2max} у чоловіків може сягати 6–7 л/хв, у жінок — 4–5 л/хв.

За тривалістю роботи на рівні ПАНО судять про підвищення ємності механізму енергоутворення. Нетреновані люди неспроможні виконувати фізичну роботу лише на рівні ПАНО понад 5–6 хв. У спортсменів, які спеціалізуються на розвитку витривалості, тривалість роботи лише на рівні ПАНО може становити 1–2 год.

Ефективність аеробного механізму енергоутворення залежить від швидкості утилізації кисню мітохондріями, що насамперед пов'язано з активністю та кількістю ферментів окисного фосфорилювання, кількістю мітохондрій, а також від частки жирів при енергоутворенні. Під впливом інтенсивного тренування аеробної спрямованості збільшується ефективність аеробного

механізму за рахунок збільшення швидкості окислення жирів та збільшення їхньої ролі в енергозабезпеченні роботи.

Біохімічний контроль за рівнем тренованості, втоми та відновлення організму спортсмена

Рівень тренованості у практиці біохімічного контролю за функціональним станом спортсменів оцінюється по зміні концентрації лактату в крові при виконанні стандартного або граничного фізичного навантаження для даного контингенту спортсменів.

Про вищий рівень тренованості спортсменів свідчать:

- менше накопичення лактату *(порівняно з нетренованими)* при виконанні стандартного навантаження, що пов'язано зі збільшенням частки аеробних механізмів в енергозабезпеченні цієї роботи;
- більше накопичення молочної кислоти під час виконання граничної роботи, що пов'язано зі збільшенням ємності гліколітичного механізму енергозабезпечення;
- підвищення ПАНО *(потужність роботи, під час якої різко зростає рівень лактату в крові)* у тренованих осіб порівняно з нетренованими;
- триваліша робота на рівні ПАНО;
- менше збільшення вмісту лактату в крові при зростанні потужності роботи, що пояснюється вдосконаленням анаеробних процесів та економічністю енерговитрат організму;
- збільшення швидкості утилізації лактату під час відновлення після фізичних навантажень.

Зі збільшенням рівня тренованості спортсменів у видах спорту на витривалість збільшується загальна маса крові: у *чоловіків* — від 5–6 до 7–8 л, у *жінок* — від 4–4,5 до 5,5–6 л, що призводить до збільшення концентрації гемоглобіну до 160–180 г/л у *чоловіків* і 130–150 г/л у *жінок*.

Контроль за процесами стомлення та відновлення, які є невід'ємними компонентами спортивної діяльності, необхідний для оцінки переносимості фізичного навантаження та виявлення перетренованості, достатності часу відпочинку після фізичних навантажень, ефективності засобів підвищення працездатності, а також для вирішення інших завдань.

Втома, спричинена фізичними навантаженнями максимальної та субмаксимальної потужності, взаємопов'язана з виснаженням запасів енергетичних субстратів *(АТФ, КрФ, глікогену)* у тканинах, що забезпечують цей вид роботи, та накопиченням продуктів їх обміну в крові *(молочної кислоти, креатину, неорганічних фосфатів)*, тому і контролюється за цими показниками. При виконанні тривалої напруженої роботи про розвиток втоми може свідчити тривале підвищення рівня сечовини в крові після завершення роботи, зміни компонентів імунної системи крові, а також зниження вмісту гормонів в крові і сечі.

У спортивній діагностиці для виявлення втоми зазвичай визначають вміст гормонів симпатоадреналової системи *(адреналіну та продуктів його метаболізму)* у крові та сечі. Ці гормони відповідають за ступінь напруження адаптаційних змін в організмі. При неадекватному функціональному стані організму під час фізичних навантажень можливі зниження рівнів гормонів і попередників їхнього синтезу в сечі, що пов'язано з вичерпанням біосинтетичних резервів ендокринних залоз і свідчить про перенапруження регуляторних функцій організму, що контролюють адаптаційні процеси.

Для ранньої діагностики перетренованості, прихованої фази втоми використовують контроль за функціональною активністю імунної системи. Для цього визначають кількість та функціональну активність клітин Т- і В-лімфоцитів: Т-лімфоцити забезпечують процеси клітинного імунітету та регулюють функцію В-лімфоцитів; В-лімфоцити відповідають за процеси гуморального імунітету, їхня функціональна активність визначається за кількістю імуноглобулінів у сироватці крові.

Визначення компонентів імунної системи потребує спеціальних умов та апаратури. При підключенні імунологічного контролю над функціональним станом спортсмена необхідно знати його вихідний імунологічний статус із наступним контролем у різні періоди тренувального циклу. Такий контроль дозволить запобігти зриву адаптаційних механізмів, виснаженню імунної системи та розвитку інфекційних захворювань спортсменів високої кваліфікації у періоди тренувань та підготовки до відповідальних змагань *(особливо при різкій зміні кліматичних зон)*.

Відновлення організму пов'язане з відновленням кількості витрачених під час роботи енергетичних субстратів та інших речовин. Процес відновлення після тяжкої м'язової роботи відбувається з різною швидкістю в різних системах організму, а також у межах однієї системи. Знання часу відновлення різних енергетичних субстратів в організмі відіграє велику роль у правильній побудові тренувального процесу. Відновлення організму оцінюють за змінами кількості тих метаболітів вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів у крові або сечі, які суттєво змінюються під впливом тренувальних навантажень.

Із показників вуглеводного обміну найчастіше визначають швидкість утилізації молочної кислоти під час відпочинку, з показників ліпідного обміну — збільшення вмісту жирних кислот і кетонових тіл у крові, які у період відпочинку є головним субстратом аеробного окислення, що свідчить зниження дихального коефіцієнта. Проте найінформативнішим показником відновлення організму після м'язової роботи є продукт білкового обміну — сечовина. При м'язовій діяльності посилюється катаболізм тканинних білків, що сприяє підвищенню рівня сечовини в крові, тому нормалізація її вмісту в крові свідчить про відновлення синтезу білка у м'язах, а отже, й відновлення організму.

Що стосується методологічних аспектів клініко-біохімічного контролю, то зараз найбільш поширені *стандартизовані лабораторні процедури*, що

здійснюються на спеціалізованих комп'ютерних стендах, які включають *газоаналітичну комп'ютерну систему* з велоергометром і тредбаном, *лактатний автоматичний аналізатор* для визначення кількості молочної кислоти в крові, *апарат для реєстрації змін кислотно-лужного стану* в організмі спортсмена.

Оцінюють вміст глюкози, холестерину, загального білка, сечовини, тріацилгліцеролів, креатиніну, активність АлАТ, АсАТ, ЛДГ у сироватці периферичної крові. Отримані результати оцінюють шляхом порівняння з таблицями стандартів, на підставі яких висувається припущення про відновлювальні здібності спортсменів. Для впливу на фізичну працездатність необхідно виявити фактори, що лімітують фізичну працездатність, і скорегувати їх за допомогою лікарських засобів та біологічно активних речовин.

У *таблиці 19* зіставляються виконувана робота, тривалість та інтенсивність фізичного навантаження, а також основні біохімічні реакції.

Таким чином, зараз існує досить багато методів оцінки фармакодинаміки біологічно активних речовин, що використовують у спортивній медицині з метою підвищення адаптації до фізичного навантаження *(відновлення та підвищення працездатності)*.

Загальним результатом проведених досліджень має бути не лише оцінка впливу препарату на основні якості спортсмена, такі як витривалість, сила, фізична працездатність, а й метаболічна "ціна" підвищення рівнів цих показників. Вибір конкретного методу є завданням дослідника, виходячи з виду діяльності спортсмена, його статі, віку тощо.

1.4.11. Необхідні умови для застосування дієтичних добавок та фармакологічних препаратів у спортсменів

Для призначення ДД та фармакологічних препаратів у спортсменів необхідними є наступні умови:

1. Препарат повинен бути вивчений на спортсменах-добровольцях у стендовому експерименті за затвердженими правилами.

Препарат повинен мати патент *(український, європейський, американський, російський тощо),* у якому зафіксовано рівень проведених досліджень, зазначені переваги препарату порівняно з препаратами-аналогами *(якщо є)*.

2. Патентний пошук повинен здійснюватися принаймні протягом останніх 15 років *(враховують назву, композицію або хімічну структуру, властивості, спосіб застосування, належність до певної групи БАР)*.

Деякі недобросовісні фірми виробляють недоброякісну продукцію під виглядом відомих препаратів, що добре себе зарекомендували. Щоб уникнути звинувачення у фальсифікації, вони дають своїй продукції назву, що формаль-

но *(хоча б однією літерою)* відрізняється від відомого бренду, але все одно здатна ввести в оману споживача.

3. Препарат повинен мати антидопінговий сертифікат, виданий у будь-якій сертифікованій МК МОК лабораторії Антидопінгового центру.
4. Фірма-виробник повинна мати гігієнічний сертифікат та сертифікат відповідності на препарати.

Тільки за дотримання цих умов спортсмен, лікар і тренер можуть бути впевнені, що вибраний препарат, з одного боку, не входить до списку заборонених ВАДА, а з іншого — не є "пустушкою", а просто баластною речовиною, яка ніяк не впливає на фізичну працездатність спортсмена.

СПОРТИВНА ФАРМАКОЛОГІЯ



ЧАСТИНА 2

ЗАБОРОНЕНИЙ СПИСОК WADA ТА ОФОРМЛЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ДОЗВОЛУ НА ВИКОРИСТАННЯ ЗАБОРОНЕНИХ У СПОРТІ СУБСТАНЦІЙ

- Перелік субстанцій та методів, що належать до Забороненого списку WADA
- Програма моніторингу на 2023 рік
- Міжнародний стандарт з терапевтичного використання. Процес видачі дозволу на терапевтичне використання
- Перспективи вирішення проблеми допінгу у спорті



2.1. Перелік субстанцій та методів, що належать до Забороненого списку WADA[1]

У сучасних умовах на міжнародній арені за помітно збільшеної конкуренції між провідними спортивними державами найбільших успіхів досягають, як правило, представники тієї країни, де краще використовуються новітні досягнення науки і техніки. Рівень розвитку сучасного спорту, ті навантаження, яких зазнають спортсмени, настільки високі, що спроби взагалі відмовитися від використання лікарських препаратів відображають погляди навіть не вчорашнього, а позавчорашнього дня. За останні 15–20 років обсяги й інтенсивність тренувальних та змагальних навантажень зросли у 2–3 рази, і представники багатьох видів спорту впритул підійшли до межі фізіологічних можливостей людського організму. При цьому нутриціологічна неповноцінність раціонів спортсменів, необхідність проведення відновлювальних та профілактичних заходів, адаптація організму до важких фізичних та психоемоційних навантажень, частих змін клімато-часового поясу і тренувань у незвичайних умовах *(середньогір'я, високогір'я),* диктує необхідність застосування фармакологічних препаратів. що прискорюють відновлювальні процеси після значних м'язових навантажень. І в цьому плані допінг, на жаль, знайшов достатньо широке застосування, хоча, на нашу думку, практично у всіх випадках подібних ефектів можна досягти, грамотно вибудовуючи фармакологічну програму забезпечення спортивної підготовки з використанням незаборонених субстанцій.

Найбільш вдалим як за повнотою охоплення явищ, що відносяться до поняття, яке визначається, так і за чіткістю й лаконічністю терміна "допінг" слід визнати визначення, прийняте на Конгресі зі спортивної медицини в Страсбурзі ще в 1965 році: "Допінг — це введення в організм людини будь-яким шляхом речовини, чужої організму, або будь-якої фізіологічної субстанції в ненормальній кількості, або введення будь-якої речовини неприродним шляхом, вироблене для того, щоб штучно або нечесним шляхом підвищити результат спортсмена під час виступу у змаганнях".

Відповідно до положень останньої редакції Всесвітнього антидопінгового кодексу, допінгом вважається одне або кілька порушень антидопінгових правил, а саме:

1. Наявність забороненої субстанції або її метаболітів у пробі, взятій у спортсмена.

[1] У даному посібнику розглядаються Антидопінгові правила використання речовин, фармакологічних засобів і методів, які висвітлено у Забороненому списку ВАДА на 2023 рік (https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=wada+prohibited+list+2023)

2. Використання чи спроба використання спортсменом забороненої субстанції чи забороненого методу.
3. Відмова або неподання проб без поважної причини після отримання офіційного повідомлення.
4. Ненадання інформації про місцезнаходження спортсмена під час позазмагального періоду.
5. Фальсифікація чи спроба фальсифікації у будь-якій складовій допінг-контролю *(наприклад, підміна сечі, підміна проби, маніпуляції з протоколами допінг-контролю тощо).*
6. Володіння забороненими субстанціями чи забороненими методами.
7. Поширення або спроба розповсюдження забороненої субстанції чи забороненого методу.
8. Призначення або спроба призначення спортсмену забороненого методу чи забороненої субстанції.

Критеріїв віднесення тієї чи іншої субстанції до допінгу, як і раніше, залишилося три: здатність покращити спортивний результат, потенційну шкоду здоров'ю та протиріччя духові спорту. Однак, якщо раніше для внесення до Забороненого списку Всесвітнього допінгового агентства *(англ. WADA, або рідше кирилицею — ВДА)* потрібна була відповідність субстанції двом будь-яким критеріям із трьох, то тепер одним обов'язковим критерієм є здатність покращити результат. І це з урахуванням того, що більшість допінгових речовин застосовують у медичній практиці. Адже раніше основною тезою проти застосування допінгу була його небезпека для організму спортсмена; тобто відбулася підміна понять, зручна для розширення повноважень WADA. За даними професора Оксфордського університету *(Великобританія)* Джуліана Савулеску, "...людство вичерпало можливості, закладені природою в організмі. Всього лише 9 людей після Бена Джонсона змогли пробігти стометрівку швидше ніж за 9,8 сек, а він поставив цей рекорд у 1988 році. І лише двоє з них досі не заплямовані допінгом".

Заборонений список — міжнародний стандарт, що встановлює перелік субстанцій та методів, заборонених для використання спортсменами, який складається Всесвітнім антидопінговим агентством, що має штаб-квартиру в Монреалі *(Канада),* та переглядається не рідше ніж один раз на рік. У Забороненому списку перераховані субстанції та методи, використання яких заборонено у будь-який час *(як у змагальний, так і в позазмагальний період)* у всіх видах спорту та змагальних дисциплінах, а також субстанції, використання яких заборонено лише у період змагань або лише у певних видах спорту.

Ми наводимо структуру Забороненого списку WADA на 2023 рік без змін та ремарок, але спортивні лікарі та усі спеціалісти, які займаються або планують займатися питаннями, пов'язаними з допінгом у спорті, повинні ретельно придивлятися до тих змін, які вносяться до цього важливого документу що-

річно. Зазвичай уже в листопаді того року, який передує виходу Забороненого списку на наступний рік, документ з'являється на wada-ama.org — офіційному сайті WADA.

Заборонений список — обов'язковий міжнародний стандарт, який є частиною Всесвітньої антидопінгової програми. Список оновлюється щороку після тривалих консультацій, які проводить WADA. Датою набрання Списком чинності вважається 01 січня *(2023 і далі)* року. Офіційний текст Забороненого списку підтримується WADA і публікується англійською та французькою мовами. У разі будь-якого конфлікту між англійською та французькою версіями, англійська версія має перевагу. Національні антидопінгові структури *(в Україні це Національний антидопінговий центр)* публікують Заборонений список на державній мові до кінця року, що передує набранню чинності оновленим на наступний рік Списком.

Нижче наведено деякі терміни, що використовуються у Списку заборонених речовин та заборонених методів. Усі речовини субстанції, зокрема, й у вигляді лікарських засобів і методів, розподілено, по-перше, на дві групи, а саме: заборонені на змаганнях *(стимулятори, наркотики, канабіноїди, глюкокортикостероїди)* та заборонені постійно *(анаболічні стероїди, пептидні гормони, β_2-агоністи, пептидні гормони, фактори росту, подібні речовини та міметики, діуретики та інші маскуючі агенти; серед методів: посилення перенесення кисню, хімічні та фізичні маніпуляції з кров'ю, генний допінг).* Доповнюється Список переліком речовин, які заборонені в окремих видах спорту *(алкоголь, β-блокатори).*

Поняття "заборонені на змаганнях речовини та методи" означає, що у випадку, якщо WADA не затвердить інший період для певного виду спорту, змагальним періодом, як правило, вважається період, який починається перед опівніччю *(о 23:59 год)* в день перед змаганням, у якому спортсмен планує взяти участь, і триває до закінчення змагання та процесу відбору проб під час цього змагання. Термін "заборонені постійно" означає, що речовина (або метод) заборонені у змагальний та позазмагальний періоди, як це визначено Всесвітнім антидопінговим кодексом[2] *(далі — Кодекс).* Окремою невід'ємною частиною Забороненого списку є Програма моніторингу[3].

[2] Всесвітній Антидопінговий Кодекс (Кодекс) є основоположним і універсальним документом, на якому ґрунтується Всесвітня антидопінгова програма в спорті. Мета Кодексу полягає в підвищенні ефективності боротьби з допінгом у світі шляхом об'єднання основних елементів цієї боротьби. Для досягнення ефективної взаємодії з тих питань, у яких потрібна одностайність, Кодекс містить доволі конкретні положення; водночас він досить універсальний у тих випадках, коли потрібний гнучкий підхід до питань застосування на практиці принципів боротьби з допінгом. Кодекс розроблено з урахуванням принципів пропорційності і прав людини.

[3] Всесвітній антидопінговий кодекс (стаття 4.5) свідчить: "Всесвітнє антидопінгове агентство, після консультацій зі сторонами та Урядами держав, що підписалися, розробляє Програму моніторингу субстанцій, які не входять до Забороненого списку, але зловживання якими WADA бажає контролювати, щоб виявити потенційні моделі неправильного використання у спорті"

У Забороненому списку також виокремлюють особливі та неособливі речовини. Відповідно до статті 4.2.2 Кодексу, "...для цілей застосування статті 10 усі заборонені речовини будуть особливими речовинами, за винятком наведених у Забороненому списку. Жоден заборонений метод не може бути особливим методом, якщо він спеціально не визначений як особливий метод у Забороненому списку. Згідно з коментарем до статті: "Особливі речовини та методи, вказані в статті 4.2.2, за жодних умов не повинні вважатися менш важливими чи менш небезпечними за інші допінгові речовини та методи. Скоріше, це такі речовини та методи, які спортсмен вжив або використав імовірніше з іншою метою, ніж підвищення спортивних результатів". Речовини зловживання, відповідно до статті 4.2.3 Кодексу, це "... речовини, якими часто зловживають у суспільстві поза контекстом спорту. Наприклад, речовини зловживання — це такі наркотичні речовини, як діаморфін *(героїн),* кокаїн, метилендіоксиметамфетамін *(МДМА, або "екстазі"),* тетрагідроканабінол *(ТГК).*

Заборонений список відкриває Розділ, який вміщує перелік речовин та методів, які заборонені постійно. По-перше, це Клас S0. "Незатверджені речовини", які заборонені постійно (у змагальний та позазмагальний періоди). Всі заборонені речовини цього класу належать до особливих речовин. Будь-які фармакологічні речовини, не включені до жодного з наступних розділів Списку і в даний час не затверджені жодним органом державного регулювання в галузі охорони здоров'я для терапевтичного використання людьми *(наприклад, фармакологічні засоби, що перебувають у стадії доклінічних або клінічних випробувань, або ліки, зняті з виробництва, дизайнерські препарати, ліки, дозволені для використання тільки у ветеринарній медицині),* заборонені постійно.

Клас S1. "Анаболічні агенти" — це численний клас речовин, які досить-таки часто, незважаючи на заборону, намагаються застосовувати недобросовісні атлети. Анаболічні агенти заборонені постійно *(у змагальний та позазмагальний періоди)*, а всі заборонені речовини цього класу належать до неособливих речовин. Цей класс поділяють на 2 групи: 1. Анаболічні андрогенні стероїди *(ААС)* та 2. Інші анаболічні агенти. Анаболічні агенти речовини сприяють прискоренню перебігу процесів анаболізму — синтезу складних полімерів із простіших компонентів: біосинтезу білків, жирів і нуклеїнових кислот як "будівельного матеріалу" м'язів та інших органів і тканин. Перелік допінгових субстанцій дуже значний і постійно розширюється, але в Забороненому списку першу позицію незмінно займають анаболічні засоби. На сьогодні лише дві олімпійські дисципліни вважаються "чистими" від застосування анаболічних стероїдів — жіночий хокей на траві та фігурне катання.

Незважаючи на найсуворішу заборону Міжнародного Олімпійського Комітету *(МОК),* спортсмени використовують анаболічні стероїди й зараз, роблячи вибір між здоров'ям і золотом *(нагород)* на користь останнього. Анаболічні стероїди були виділені, а потім і синтезовані 1935 р. югославським хіміком

Леопольдом Ружичкою. В 1937 р. тестостерону пропіонат став першим промислово синтезованим лікарським препаратом з групи андрогенних стероїдів. У 1958 р. американським лікарем Джоном Зіглером у спортивній практиці було застосовано діанабол — перший із серії спеціально розроблених анаболічних стероїдів зі зниженою андрогенною активністю. З того часу у спорті розпочалася нова ера у використанні допінгів — ера анаболічних стероїдів.

Основний представник ААС — чоловічий гормон тестостерон, вплив якого на тканини організму набагато складніший для розуміння, ніж просто синтез і секреція гормону. Тестостерон безпосередньо впливає на більшість тканин, діючи через специфічний рецептор андрогенів. У м'язових клітинах тестостерон, мабуть, діє безпосередньо на рецептори андрогенів, щільність яких тут набагато нижча порівняно з іншими, чутливішими до андрогенів тканинами, такими як передміхурова залоза, і потім виділяється у вигляді водорозчинної субстанції із сечею. Андрогени, включаючи тестостерон і дигідротестостерон, консолідуються в кровоносній системі з різноманітними транспортними білками, причому найбільш специфічно — з глобуліном, що зв'язує статевий гормон *(SHBG),* і неспецифічно — з сироватковим альбуміном.

Завдяки цьому в системі кровообігу формується великий резервний фонд доступних стероїдів, які у зв'язаному вигляді певною мірою захищені від метаболізму та кліренсу, діють у стані кінетичної рівноваги з рецепторами та конкуруючими гормонами, концентрація яких може варіювати у різних тканинах, при цьому лише у будь-який момент часу у вільному стані перебуває трохи більше 1–2 % гормонів. Тестостерон активує секрецію інших потужних анаболічних гормонів, таких як інсуліноподібний фактор росту I *(IGF-1, ILH-1, ІФР-1)* та еритропоетин, тому позитивний вплив на спортивні показники може бути пов'язаний із непрямим впливом андрогенних стероїдів. У цілому ж дотепер остаточно невідомо, яку дію надає тестостерон на м'язову та серцево-судинну систему, а також швидкість основного обміну у людини.

Якщо розглядати тестостерон з позиції критерію "шкода чи користь", то встановлено, що вплив тестостерону на м'язову силу гетерогенний, з тенденцією до покращення сили ніг та посилення захоплення домінуючої руки. Застосування тестостерону призводить до збільшення щільності кісткової тканини в поперековому відділі хребта на 3,7 %, однак у шийці стегнової кістки такого покращення не спостерігається. Також відбувається зниження вмісту в крові маркерів резорбції кісткової тканини, що прямо вказує на збільшення її густини. Найхарактернішою властивістю анаболічних стероїдів є їхня здатність стимулювати синтез білка в організмі. Вони позитивно впливають на азотистий обмін; викликають затримку азоту в організмі та зменшення виділення нирками сечовини; відбувається також затримка виділення необхідних синтезу білків калію, сірки і фосфору. Анаболічні субстанції також сприяють фіксації кальцію в кістках. Дія анаболічних стероїдів проявляється у підвищенні апетиту та збільшенні маси тіла, тому ААС часто вживають спортсмени силових видів спорту.

Більшість сучасних анаболічних препаратів має у кілька разів більший анаболічний ефект, ніж сам тестостерон. До таких препаратів належать станозолол, етилоестронол, нандролон, оксиметолон та ін., підвищення агресивності та лібідо тощо.

Синтетичні похідні тестостерону при попаданні в організм впливають на гіпоталамус та гіпофіз, пригнічуючи виділення ними гормонів, а також викликаючи припинення вироблення тестостерону яєчками, що впливає на вироблення сперми. Таким чином, препарати руйнують замкнуту природну систему внутрішнього регулювання. Після припинення використання синтетичних стероїдних препаратів природні функції організму можуть не відновитися. Вже понад 10 років тому показано позитивну дію стероїдів на процеси утворення атеросклеротичних бляшок, в основі чого лежить стимуляція утворення ліпопротеїнів високої щільності, які виконують захисну функцію *(Chisolm G. M. et al., 1994),* що підтверджено й даними досліджень, виконаних пізніше на генетичному рівні *(Jensen H. K., 2002).*

З урахуванням наявних на сьогодні даних щодо тривалості впливу на організм введеного ззовні тестостерону або збільшення кількості ендогенного гормону, навіть короткочасний вплив стероїдів даватиме довгостроковий ефект. На думку професора університету Осло *(Норвегія)* Крістіана Гундерсена, який є одним з учасників наукової групи з вивчення ефектів тестостерону на серцево-судинну систему, це "може тривати до 10 років". Таким чином, навіть ці нечисленні наукові дані спростовують умоглядно обраний WADA термін стандартної дискваліфікації спортсменів та підкреслюють надуманість використаних критеріїв включення хімічних/фармакологічних субстанцій до Забороненого списку.

До того ж, слід зазначити, що, незважаючи на високу поширеність анаболічних стероїдів у спортивному світі, зовсім не вони, а стимулятори *(туаміногептан, метилгексанамін та ін.),* утримують пальму першості за частотою застосування допінгів переможцями Олімпійських ігор. Крім того, боротьба проти ААС у спорті полегшується тим, що "заховати" навіть сліди їх вживання практично неможливо, і деякі спортсмени можуть бути викриті у вживанні заборонених субстанцій через півроку та більше після закінчення змагань, навіть у разі вживання однієї дози анаболічного стероїду. Серед найчастіше використовуваних олімпійськими чемпіонами ААС, на результатах нашого аналізу даних, наведених на сайті WADA *(www.wada-ama.org),* лідирують метилтрієнолон *(модифікований нандролон),* болденон і станозолол, а також для приховування слідів застосування заборонених стероїдів також часто використовуються діуретики, які у зв'язку з цим самі належать до Забороненого списку. ААС в основному використовують у важкій атлетиці, бігових та стрибкових дисциплінах легкої атлетики та легкоатлетичних метаннях, велосипедному спорті.

Допінги, що належать до групи ААС, мають різний за силою й тривалістю анаболічний ефект. Вони різняться також щодо відносної андрогенної актив-

ності. Враховуючи, що у новій редакції Забороненого списку-2023 перераховано дуже багато представників екзогенних та ендогенних анаболічних стероїдів, нижче ми розглянемо коротко основні з них. Крім того, останніми роками з'явилася значна кількість дизайнерських стероїдів, які складно детектуються при аналізі на допінг, а інші вкрай рідко використовуються, але вони продовжують перевантажувати список ААС. Потрібно сказати, що в цьому переліку наведено як подібні хімічні, так і комерційні назви, що робить документ вкрай складним для сприйняття та аналізу не лише тренерами і спортсменами, а й фахівцями-фармакологами та спортивними лікарями.

Факт ідентифікації анаболічних стероїдів та його головних метаболітів у сечі спортсменів сприймається як серйозне порушення і, отже, відповідальність аналітичної лабораторії, що виконує подібні аналізи, дуже висока. Це означає, що аналіз повинен мати абсолютну достовірність і бути підтверджений методом, що не викликає жодних сумнівів. Для достовірної ідентифікації та досягнення низьких порогів виявлення анаболічних стероїдів у таких складних матрицях, якими є фізіологічні рідини, необхідний високочутливий та високоселективний метод. У зв'язку з цим медична комісія МОК зобов'язала акредитовані нею лабораторії виконувати аналізи методом хромато-мас-спектрометрії високого розрішення, або з використанням тандемної мас-спектрометрії *(МС/МС).* Використання ГХ/MCn *(газова хроматографія/мас-спектрофотометрія)* системи POLARIS забезпечує як високу чутливість, так і однозначну достовірну ідентифікацію шуканих сполук, як і можливістю ідентифікації кожної сполуки, що шукається. Проте хімічний аналіз тестостерону *(методом ГХ/МС чи ГХ-МС/МС)* ґрунтується на тому факті, що існує певне співвідношення концентрації тестостерону та його метаболічного попередника епітестостерону. Вважається, що значення цього співвідношення до величин 6 : 1 перебуває в межах природних біологічних варіацій. Заснований на цьому аналіз є ненадійним, головним чином, з двох причин:

По-перше, спортсмени можуть приймати тестостерон разом з епітестостероном для того, щоб підтримувати співвідношення без змін; по-друге, для деяких етнічних груп *(наприклад, представників жовтої раси, як-то китайців)* природне співвідношення тестостерон/епітестостерон досить низьке, тому прийом значних доз екзогенного тестостерону не призводить до виходу за межі дозволеного співвідношення.

Саме у зв'язку з цим МОК рекомендував усім лабораторіям, акредитованим у його системі допінгового контролю, використовувати метод ізотопної мас-спектрометрії, при використанні якого підтвердженням використання заборонених стероїдних препаратів буде зміна ізотопного складу між тестостероном та деякими іншими ендогенними стероїлами всього в кілька разів. Де гарантія того, що і в цьому випадку помилка неможлива? Незважаючи на всі проблеми, що існують у галузі детекції ААС, більшість експертів з допінг-контролю обґрунтовано вважають, що, незважаючи на наявність та позитивні ефекти від використання стероїдів, вони мають бути однозначно за-

боронені за критерієм "шкода/користь". Відомо, що застосування ААС може призводити до розвитку раку печінки *(гепатоцелюлярної карциноми),* гінекомастії у чоловіків та порушення ендокринної репродуктивної системи у жінок. Менш значущими для прогнозу та якості життя негативними ефектами стероїдів є виникнення акне, затримка рідини у тканинах, вірилізація *(гірсутизм у жінок).* До того ж, досі побічні ефекти всіх численних ААС не до кінця вивчені.

Наприклад, це стосується дизайнерського стероїду тетрагідрогестринону *(ТГГ),* що належить до представників екзогенних анаболічних стероїдів. Незважаючи на те, що WADA рекомендувало міжнародним федераціям перевірити ще раз проби провідних спортсменів на утримання в них ТГГ, інформація про новий ААС досі вкрай мізерна. Відомо, що це модифікація тренболону, анаболічного стероїду, який сильніший за нандролон у сотні, а може, й у тисячі разів. Традиційно існує думка, що тетрагідрогестринон був уперше описаний у 2004 році після допінгового скандалу в США. потім було знайдено спосіб його виявлення, внаслідок чого він потрапив до списку заборонених речовин у січні 2005 року. Однак ще у 2003 році, після перших відомостей про цей стероїд, що просочилися до друку, Віталій Семенов, на той момент директор РУСАДА, в інтерв'ю газеті "Известия" озвучив, що "...тетрагідрогестринон був відомий, принаймні в СРСР, ще в 1963 році. Цей препарат призначався для жінок як протизаплідний засіб." *(http://izvestia.ru/news/282947#ixzz3bKENdll1).* Проте й на сьогодні цілком достовірної методології його визначення досі не існує, що тягне за собою численні проблеми у спортсменів, які мають власні, що не цілком відповідають референтним значенням, показники вмісту стероїдних ендогенних гормонів.

Цей дизайнерський стероїд, що був штучно створений внаслідок модифікації молекули нандролону, має високу анаболічну активність, помірну андрогенну, не має естрогенної активності і має дуже сильну прогестинову активність. Детальних досліджень щодо побічних ефектів від вживання цього препарату не проводилося. Однак, як зазначається в прес-релізі WADA, можна припустити, що це буде облисіння та імпотенція для чоловіків і посилений ріст волосся для жінок. Хоча тетрагідрогестринон класифікований як анаболік, але андрогенні побічні ефекти його також можливі — підвищена жирність шкіри, акне, ріст волосся на тілі та обличчі. Жінкам додатково потрібно пам'ятати про потенційні вірилізуючі ефекти ААС *(огрубіння голосу, нерегулярні місячні, зміна в структурі шкіри, ріст волосся на обличчі і збільшення зовнішніх статевих органів).* Приймання ТГГ протягом тривалого часу або у великих дозах може призвести до пошкодження гепатоцитів та порушення функції печінки. Негативний вплив має цей ААС і на серцево-судинну систему: він сприяє порушенню обміну ліпідів і стимулює розвиток атеросклерозу; може негативно вплинути на регуляцію артеріального тиску та спровокувати гіпертонічну хворобу, погіршити стан судинної стінки, призвести до гіпертрофії шлуночків серця, що потенційно збільшить ризик серцево-судинних захворювань, у тому числі й інфаркту міокарда.

Всі анаболічні стероїди (АС) мають у своїй основі тетрациклічний вуглеводень, що має металевий радикал $-CH_3$ у положенні 13, іноді в положенні 10, 1, 7; дуже важливе значення має наявність радикалу різної довжини в положенні 17, що значною мірою визначає тривалість дії того чи іншого анаболічного стероїду. Найбільшу тривалість дії має ретаболіл, що має найдовший радикал у положенні 17: $-O-C=O-CH_2-(CH_2)8-CH_3$. Анаболічний ефект після одноразового введення ретаболілу зберігається протягом трьох місяців. На другому місці за тривалістю дії знаходиться феноболін, що має в положенні 17 коротший радикал. Його анаболічний ефект після одноразового введення зберігається до 14 днів. Пряма залежність між довжиною радикала і тривалістю дії пояснюється тим, що при його подовженні підвищується розчинність у ліпідах та інтенсивність утворення депо у підшкірно-жировій клітковині. Саме наявність метильного радикала $-CH_3$ у положенні 17 надає анаболічним стероїдам гепатотоксичні властивості.

При застосуванні АС різко посилюється здатність засвоєння білка організмом. Якщо в нормі дорослій людині необхідно від 70 до 100 г білка на добу, то на фоні застосування АС потреба у білку може зростати до 300 г на добу, і відповідно зменшуватися частка жирів та вуглеводів, що порушує правильний перебіг метаболічних процесів. Збільшення дози анаболічних стероїдів вище за терапевтичну дає лише невелике посилення анаболічної дії, тоді як прояви побічних ефектів різко зростають.

Вплив анаболічних стероїдів на білковий обмін пов'язаний насамперед із впливом на генетичний апарат клітини. Анаболічні стероїди проникають туди крізь клітинні мембрани, а потім безпосередньо в ядро клітини і блокують ген-депресор синтезу білка. Як наслідок, відбувається посилення синтезу білка у клітині: посилюється як синтез матричних білків, так і синтез нуклеїнових кислот — РНК і ДНК. Крім того, підвищується проникність клітинних мембран для амінокислот, мікроелементів та вуглеводів, зростає швидкість синтезу глікогену. Внаслідок застосування АС відбувається посилення активності пентозофосфатного циклу, де відбувається синтез частин білкових молекул з вуглеводів. АС покращують вуглеводний обмін, посилюють дію інсуліну, знижують вміст глюкози у крові. Крім того, АС здатні потенціювати дію ендогенного соматотропіну *(гормону росту),* що ще більше посилює анаболічний ефект. В експерименті у старих тварин і в осіб похилого віку на фоні використання АС з'являються ознаки омолодження; у молодому віці анаболіки сприяють посиленню росту і збільшенню маси тіла, іноді нерегламентованому, що погіршує якість життя.

Всі дослідники відзначають посилення синтезу білка в печінці в результаті застосування АС, проте у 5 % хворих, які лікуються за допомогою АС, розвивається жовтяниця, яка проходить після відміни препарату. Така жовтяниця є результатом холестатичного гепатиту. Особливість цього гепатиту в тому, що при цьому немає вираженого ураження клітин печінки. Практичні лікарі майже у 70 % хворих, які отримують АС, відзначають появу незначного болю в печінці, зумовленого застоєм жовчі у жовчних ходах.

Анаболічні стероїди є найактивнішим класом сполук серед усіх відомих анаболічних засобів, оскільки забезпечують досить швидкий і значний приріст маси тіла та збільшення сили м'язів. Приріст маси тіла досягається не тільки за рахунок м'язової тканини, але й за рахунок збільшення маси внутрішніх органів — печінки, серця, нирок та ін., яке, хоч і значно меншою мірою, ніж зростання м'язової маси, негативно впливає на стан здоров'я.

Представники групи 1. Анаболічні андрогенні стероїди заборонені при екзогенному введенні, включаючи, але не обмежуючись наступними: 1-андростендіол *(5α-андрост-1-ен-3β,17β-діол);* 1-андростендіон *(5α-андрост-1-ен-3,17-діон);* 1-андростерон *(3α-гідрокси-5α-андрост-1-ен-17-он);* 1-епіандростерон *(3β-гідрокси-5α-андрост-1-ен-17-он);* 1-тестостерон *(17β-гідрокси-5α-андрост-1-ен-3-он);* 4-андростендіол *(андрост-4-ен-3β,17β-діол);* 4-гідрокситестостерон *(4,17β-дигідроксиандрост-4-ен-3-он);* 5-андростендіон *(андрост-5-ен-3,17-діон);* 7α-гідрокси-ДГЕА; 7β-гідрокси-ДГЕА; 7-Кето-ДГЕА; 17α-метилепітіостанол *(епістан);* 19-норандростендіол *(естр-4-ен-3,17-діол);* 19-норандростендіон *(естр-4-ен-3,17-діон);* Андрост-4-ен-3,11,17-тріон *(11-кетоандростендіон, адреностерон);* Андростанолон *(5α-дигідротестостерон, 17β-гідрокси-5α-андростан-3-он);* Андростендіол *(андрост-5-ен-3β,17β-діол);* Андростендіон *(андрост-4-ен-3,16-діон);* Боластерон; Болденон; Болдіон *(андроста-1,4-дієн-3,16-діон);* Гестринон; Даназол *([1,2]оксазоло[4',5':2,3]прегна-4-ен-20-ин-17α-ол);* Дегідрохлорметил-тестостерон *(4-хлоро-17βгідрокси-17α-метиландроста-1,4-дієн-3-он);* Дезоксиметилтестостерон *(17α-метил-5α-андрост-2-ен-17β-ол та 16α-метил-5α-андрост-3-ен-17β-ол);* Дростанолон; Епіандростерон *(3β-гідрокси-5α-андростан16-он);* Епі-дигідротестостерон *(17β-гідрокси-5βандростан-3-он);* Епітестостерон; Етилестренол *(19-норпрегна-4-ен-17α-ол);* Калустерон; Клостебол; Местанолон; Флуоксиместерон; Формеболон; Фуразабол *(16α-метил[1,2,5]оксадіазоло[3',4':2,3]-5α-андростан-17β-ол),* а також Квінболон; Местеролон; Метандієнон *(17β-гідрокси-16α-метиландроста-1,4-дієн-3-он);* Метенолон; Метандріол; Метастерон *(17β-гідрокси-2α,17α-диметил-5α-андростан-3-он);* Метил-1-тестостерон *(17β-гідрокси-17α-метил-5α-андрост-1-ен-3-он);* Метилклостебол; Метилдієнолон *(17β-гідрокси-17α-метилестра-4,9-дієн-3-он);* Метилнортестостерон *(17β-гідрокси-17α-метилестр-4-ен-3-он);* Метилтестостерон; Метриболон *(метилтрієнолон, 17β-гідрокси-17α-метилестра-4,9,11-трієн-3-он);* Міболерон; Нандролон *(19-нортестостерон);* Норболетон; Норклостебол *(4-хлоро-17β-ол-естр-4-ен-3-он);* Норетандролон; Оксаболон; Оксандролон; Оксиместерон; Оксиметолон; Прастерон *(дегідроепіандростерон, або ДГЕА, 3β-гідроксіандрост-5-ен-17-он);* Простанозол *(17β-[(тетрагідропіран-2-ил)окси]-1'Н-піразоло[3,4:2,3]-5α-андростан);* Станозолол; Стенболон; Тиболон; Тестостерон; Тетрагідрогестринон *(17-гідрокси-18α-гомо-19-нор-17α-прегна-4,9,11-трієн-3-он);* Треноболон *(17β-гідроксиестр-4,9,11-трієн-3-он).* До ААС відносяться також інші речовини з подібною хімічною структурою або подібним біологічним ефектом.

Основний представник анаболічних стероїдів *(АС)* — чоловічий статевий гормон тестостерон, вплив якого на тканини організму набагато складніший для розуміння, ніж просто синтез та секреція гормону. Тестостерон безпосередньо впливає на більшість тканин, діючи опосередковано через специфічний рецептор андрогенів. У м'язових клітинах тестостерон, мабуть, діє безпосередньо на рецептори андрогенів *(Herbst K. L., Bhasin S., 2020; D'Andrea S. et al., 2020).*

У молекулі анаболічних стероїдів активними локусами є 17-й і 19-й атоми вуглецю, саме на які було спрямовано усі спроби модифікації активності стероїдів, що призвело до створення низки нових ААС. З'являлися речовини, у яких і андрогенна, й анаболічна активність були підвищені або, навпаки, знижені. Деякі стероїди отримали такі структурні зміни, які призвели до ще вищої андрогенності та заниженої анаболічної активності. Створити "чистий анаболік", в якому анаболічні та андрогенні властивості були б повністю роз'єднані, поки не вдалося. Тому так званий анаболічний стероїд має деяку частку андрогенного впливу, і, навпаки, андрогенний стероїд має анаболічні властивості.

Усі ААС мають широкий спектр побічних ефектів. Характеризуючи первинну оцінку побічної діє ААС, слід наголосити, що більшість сучасних анаболічних засобів мають у кілька разів більший анаболічний ефект, ніж сам первинний ААС — статевий гормон тестостерон, що міститься в організмі чоловіків та у меншій кількості — й жінок. До таких засобів належать Станозолол, Етилоестронол, Нандролон, Оксиметолон та ін. Відповідно, усі вони більшою мірою дають побічні ефекти, характерні для тестостерону, а саме: затримку в організмі натрію, калію, сульфатів, фосфатів та води, збільшення зростання обсягу та поперечного діаметра м'язів у відповідь на фізичне навантаження, підвищення агресивності *("стероїдна лють")* і лібідо *(лише на першому етапі, потім — різке пригнічення)* тощо. Характер проявів побічної дії анаболічних стероїдів значною мірою залежить від ряду факторів, серед яких найважливішими є індивідуальна реакція на препарат; статеві та вікові відмінності; наявність гострих чи хронічних захворювань; величина дози; тривалість прийому препарату.

Спектр побічних ефектів анаболічних стероїдів при тривалому і навіть короткостроковому застосуванні є надзвичайно широким. Застосування ААС сприяє збільшенню числа випадків раптової серцевої смерті спортсменів. Це зумовлено цілим комплексом причин, зокрема, змінами ліпідного обміну зі зростанням рівня загального холестерину, зниженням вмісту ліпопротеїнів високої щільності й підвищенням — ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, що може призвести до різкого звуження просвіту коронарних судин *(саме це спричинило смерть учасника конкурсу "Містер Олімпія" Мохаммеда Беназізи).* Відбуваються також критичні зміни електролітного балансу із затримкою натрію та підвищенням артеріального тиску. Спостерігається звуження просвіту кровоносних судин кінцівок, що зумовлює біль, тяжкість у ногах, порушення чутливості. Дуже характерним для проявів порушень стану серцево-судинної системи є розвиток гіпертрофічної кардіоміопатії, яка

слугує основною причиною раптової кардіальної смерті серед усіх причин у кросфіті *(в середньому у 15,6 % випадків),* у силовому фітнесі — у 27,9 % випадків. Порушення серцевого ритму, аж до фібриляції шлуночків та зупинки серця, також зустрічаються у значної частини атлетів.

Синтетичні похідні тестостерону при попаданні в організм впливають на гіпоталамус і гіпофіз, пригнічуючи секрецію ними гормонів і рилізинг-факторів, а також викликаючи припинення синтезу тестостерону яєчками. Вживання АС неодмінно супроводжуються зниженням статевої активності, зменшенням об'єму яєчок та кількості сперми, безпліддям, розвитком гінекомастії *(у чоловіків).* Приймання ААС супроводжується гірсутизмом та вірилізацією *(у жінок)*. Синтетичні ААС призводять до пошкодження зв'язок у вигляді їх розволокнення та втрати еластичності *(з подальшим частим розривом, наприклад, ахіллового сухожилка)*; скупчення рідини в тканинах; ураження печінки; психічних порушень. Порушуються структура і функція шкірного та волосяного покриву. Виникають навіть злоякісні пухлини *(системне захворювання крові — лейкемія, лімфатичних вузлів — хвороба Ходжкіна, новоутворення печінки — гепатоцелюлярна карцинома)*. У підлітків формується передчасне припинення збільшення довжини тулуба, що є наслідком зупинки росту епіфізарних хрящів у кістках.

Для прикладу наводимо стислий опис побічних ефектів деяких поширених при нелегальному застосуванні ААС. Так, наприклад, Нандролон має досить виражені властивості анаболіка, володіє протизапальним ефектом, що в клінічних умовах застосовується іноді для знеболення при ураженнях суглобів. Під впливом стероїду покращується витривалість організму *(але така витривалість досягається за рахунок біохімічних процесів, які часто призводять до прискореного "зношування" організму).* У спортсменів після тридцяти років спостерігається розлад функціонування статевої сфери *(лібідо, ерекція, фертильність),* причому на тривалий термін або взагалі незворотно. Дуже "популярним" серед спортсменів є заборонений анаболічний стероїд — Станозолол. Маючи рецептори в саркоплазмі та ядрі клітини, цей ААС активує біосинтез ДНК, РНК і структурних білків; сприяє накопиченню кальцію в кістках, зміцнюючи їх; знижує ризик алергічних реакцій організму; активує синтез еритропоетину — гормону *(цитокіну),* що стимулює еритропоез. Станозолол, на відміну від тестостерону, вважається гормоном із м'якою андрогенною активністю, оскільки відносно менше сприяє розвитку чоловічих вторинних статевих ознак: ріст волосся на обличчі, облисіння, зниження тембру голосу. Надлишок андрогенів в організмі жінок здатен призвести до порушень овариально-менструального циклу, часткової атрофії матки та яєчників і до безпліддя, тому спортсменки частіше застосовують саме "м'які" AAS. Станозолол, незважаючи на видиму "м'якість", є дуже небезпечним стероїдом, який часто використовують представники бодибілдингу та бодифітнесу, вважаючи, що необхідно лише дотримуватись дієти, і тоді станозолол за короткий час виведе надлишки води в організмі *(процес сушки пе-*

ред змаганнями). Проте небезпека цього стероїду полягає в тому, що навіть при короткочасних курсах формуються відстрочені *(у спорті кажуть "відставлені")* побічні ефекти, пов'язані з порушеннями водно-сольового обміну, виникненням ендокринної дисфункції, формуванням тромбів у дрібних, а іноді й крупних кровоносних судинах, що є небезпекою для здоров'я та життя *(тромбоемболія легеневої артерії)* спортсмена.

Але побічні ефекти застосування цього ААС дуже неприємні і, більше того, небезпечні: відбувається порушення роботи серцево-судинної системи, руйнується зв'язковий і сухожилковий апарат, порушується структура суглобів. Також станозолол негативно впливає на передміхурову залозу та печінку. Забороненим стероїдом Флюоксиместероном користуються атлети під час підготовки до змагань. Найчастіше Флюоксиместерон застосовують у вигляді препаратів Халотестин *("Balkan Pharmaceuticals", Болгарія)* або Халотест *("Zhenngzhou Pharmaceuticsl Co Ltd", Китай).* Деякі відвідувачі фітнесу та спортсмени-аматори помилково вважають, що цей ААС безпечний і його можна приймати тривалий час. Але такі явища, як акне, підвищене потовиділення, невмотивована агресія, облисіння, збільшення простати, дисфункція печінки тощо, спостерігаються під час застосування Флюоксиместерону дуже часто. Метилтестостерон — це широко відомий та дешевий засіб, представник ААС, що сприяє швидкому збільшенню маси, сили, витривалості. У той же час після кількох днів закінчення прийому спортивні результати "обвалюються", тобто спостерігається синдром відміни. Це найбільш неочищена речовина серед усіх стероїдів, тому вона має масу побічних дій: виникає дизрегуляція ендокринної системи, знижується рівень ендогенних статевих гормонів, виникають порушення з боку печінки.

Група 2. Інші анаболічні агенти класу S1 представлена, включаючи, але не обмежуючись, у Забороненому списку такими речовинами, як Кленбутерол, осилодростат, селективні модулятори рецепторів андрогенів *(від англ. Selective Androgen Receptor Modulators — SARMs)*, такі як Андарин, Енобосарм *(Остарин),* LGD-4033 *(лігандрол),* RAD140, S-23 та YK-11; а також Зеранол, Зилпатерол і Ректопамін.

Зеранол *(α-зеараланол)* — синтетичний анаболік (нестероїдний аналог естрогену — природного мікотоксину нестероїдної природи зеараленону, який виробляється пліснявими грибами роду *Fusarium*. У 2014 р. саме за використання Зеранолу на Азіатських іграх медалі позбавили спортсменку Чжан Венсю. Зеранол відносять до ендокринних дизрупторів, і постійне його вживання може призводити до появи симптомів гіперестрогенії — надлишку естрогенів в організмі. У спортсменів обох статей це може викликати порушення роботи імунної системи та безпліддя; у низьких концентраціях зеранол сприяє зростанню деяких злоякісних пухлин, наприклад, карциноми молочної залози *(Bachmann K. E., 2015).* Зилпатерол — один з основних β_2-адренергічних агоністів *(торгова назва для тваринництва Zilmax).* Кленбутерол — селек-

тивний β_2-адреностимулятор (не є стероїдним гормоном, але за механізмами впливу на організм його можна порівняти зі стероїдами). Андарин та заніприл, LGD-4033, RAD140 є представниками SARMs, а Тиболон — синтетичний стероїд, тканеселективний регулятор естрогенної активності.

Клас S2. "Пептидні гормони, фактори росту, подібні речовини та міметики" включає речовини, які заборонені постійно *(у змагальний та позазмагальний періоди).* Всі заборонені речовини цього класу — неособливі речовини. Заборонені також речовини з подібною хімічною структурою або подібним біологічним ефектом. Цей клас містить різні за структурою та механізмом ергогенної дії на організм речовини.

Група 1. Еритропоетини (EPO) та агенти, що впливають на еритропоез, включаючи, але не обмежуючись наступними субстанціями:

1.1. Агоністи рецепторів еритропоетину, наприклад, Дарбепоетини *(dEPO);* Еритропоетини *(EPO);* сполуки на основі EPO *(EPO-Fc, метоксиполіетиленгліколь-епоетин бета, т.зв. CERA);* EPO-міметики та їхні сполуки *(наприклад, CNTO-530, Пегінесатид).*

1.2. Активатори гіпоксія-індукуючого фактора *(від англ. Hypoxia-Inducible Factor — HIF),* наприклад, кобальт; Дапродустат *(GSK1268863);* IOX2; Молідустат *(BAY 85–3934);* Роксадустат *(FG-4592);* Вададустат *(AKB-6548);* ксенон *(благородний газ).*

1.3. Інгібітори GATA *(інгібітори гістондеацетилази),* наприклад, K-11706.

1.4. Інгібітори сигнального шляху TGF-beta *(TGF-β),* наприклад, Луспатерцепт; Сотатерцепт.

1.5. Агоністи вродженого рецептора відновлення, наприклад, азіало-EPO; карбамільований EPO *(CEPO).*

У 1-й групі цього класу об'єднані "агоністи рецепторів еритропоетину *(наприклад, агенти, що стимулюють вироблення еритропоетину, такі як еритропоетин — EPO, дарбепоетин — dEPO, пептидні ЕПО-міметики та ін.).* У цю ж групу було перенесено метоксиполіетиленгліколь — епоетин бета *(CERA)* та пегінесатид *(гематид).* Треба відразу обмовитися, що препарати, з урахуванням еритропоетину, стимулюють власне процес еритропоезу, тобто утворення еритроцитів, а не створення еритропоетину. Препарат Омонтіс, діючою речовиною якого є синтетична субстанція пегінесатид *(синтетична пегільована пептидна сполука)* — це стимулятор еритропоезу, що з'явився на американському фармацевтичному ринку тільки в 2013 році. Однак методи визначення його в сечі вже було розроблено у 2011 році, коли препарат тільки проходив клінічні випробування. Для його детекції як допінгового агента використовуються методи мас-спектрографії. Пегінесатид викликає серйозні алергічні реакції та має високий рівень ризику при використанні.

У 5-ту групу цього класу увійшли "агоністи рецепторів еритропоезу", зокрема, ARA-290, asialo-EPO та ін. Вже з однієї назви зрозуміло, що шкідливих ефектів, властивих власне еритропоетину — збільшення гематокриту та в'язкості

крові з ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень — представникам цих груп вдається уникнути. У 2012 році отримано перші відомості про те, що в крові людини до самого еритропоетину прикріплено кілька вуглеводних залишків, які становлять до 40 % від його молекулярної маси. Ці вуглеводні залишки змінюють період напіврозпаду та функції цитокіну еритропоетину в організмі. Колективом авторів з Фрейбурзького університету *(Німеччина)* показано, що asialo-EPO може забезпечити захист тканин, але не стимулює кровотворення. Таким чином, рекомбінантний asialo-EPO розглядається вченими як безпечний лікарський засіб і не носить, за твердженням його першовідкривачів, потенційної активності допінгових агентів. Рекомбінантний asialo EPO розглядається вченими як безпечний лікарський засіб і не носить, за твердженням його першовідкривачів, потенційної активності допінгових агентів *(Parsons J. et al., 2012).* Проте вже згадка про термін "еритропоетин" призвела до внесення його нової рекомбінантної безпечної для спортсмена форми до Забороненого списку з 2015 року.

До представників ***групи 2 Класу S2 належать гормони, їхні аналоги та рилізинг-фактори,*** зокрема:

2.1. Хоріонічний гонадотропін *(ХГ)* та лютеїнізуючий гормон *(ЛГ)* та їх рилізинг-фактори у чоловіків, наприклад, бусерелін, гонадорелін, гозерелін, деслорелін, лейпрорелін, нафарелін і трипторелін.

2.2. Кортикотропіни та їх рилізинг-фактори, наприклад, кортикорелін.

2.3. Гормон росту *(ГР),* або соматотропний гормон *(СТГ),* його аналоги та фрагменти, включаючи, але не обмежуючись ними, а саме: аналоги гормону росту, наприклад, лонапегсоматропін, сомапацитан та соматрогон; фрагменти гормону росту, наприклад, AOD-9604 та hGH 176–191.

2.4. Фактори вивільнення гормону росту, включаючи, але не обмежуючись ними, а саме, рилізинг-фактор ГР, що вивільняє гормон росту *(від англ. Growth hormone–releasing hormone — GHRH)* та його аналоги *(наприклад, CJC-1293, CJC 1295, серморелін і тезаморелін);* секретагоги гормону росту *(СГС)* та його міметики, наприклад, леноморелін *(грелін),* анаморелін, іпаморелін, мациморелін та табіморелін; пептиди, що вивільняють ГР *(GHRP),* наприклад, алексаморелін, GHRP-1, GHRP-2 *(пралморелін),* GHRP-3, GHRP-4, GHRP-5, GHRP-6 та екзаморелін *(гексарелін).*

До представників ***групи 3 Класу S2*** належать, включаючи, але не обмежуючись: фактори росту фібробластів *(FGFs);* гепатоцитарний фактор росту *(HGF);* інсуліноподібний фактор росту-1 *(IGF-1)* та його аналоги; механічні фактори росту *(MGFs);* тромбоцитарний фактор росту *(PDGF);* тимозин-β4 та його похідні, наприклад, ТВ-500; судинно-ендотеліальний фактор росту *(від англ. Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF)* та інші фактори росту або модулятори VEGF, що впливають на синтез або розпад м'язового, сухожилкового, зв'язкового протеїну, на васкуляризацію, споживання енергії, здатність до регенерації або зміни типу волокон.

Віднесення стабілізаторів HIF до агоністів рецепторів еритропоетину, з нашої точки зору, не зовсім правильне, оскільки його основна, максимально

активна фракція, HIF-1α, — транскрипційний фактор, що в першу чергу забезпечує експресію фактора росту ендотелію судин *(VEGF)* та його рецепторів у відповідь на гіпоксію. Крім цього, HIF-1α змінює також експресію генів, що контролюють транспорт глюкози та гліколіз, що забезпечує адаптацію клітин до умов гіпоксії (*Sweet R.L. et al., 2013; http://medbiol.ru/ medbiol/car_g/000aa67e.htm).*

Слід зазначити, що стимуляція цих факторів не хімічним, а іншими шляхами (наприклад, механіічним, екологічним) не належить до заборонених. Наприклад, активацію факторів HIF, найважливішим представником яких у людини є HIF-1α, можна викликати, перебуваючи в умовах з пониженим парціальним тиском кисню *(середньо- та високогір'я, а також гіпоксичні будиночки, маски, намети),* а активацію VEGF спричиняють вібрації на рухливих платформах, які здійснюють рух у режимі "вібрація всього тіла" *(від англ. Whole Body Vibration — WBV).* Саме такий спосіб показав свою високу ефективність і був застосований для підготовки українських олімпійців, що спеціалізуються у циклічних видах спорту, під час підготовки до Олімпійських ігор у 2012 та 2016 рр., а його глибинні механізми було описано в кількох роботах *(Гуніна Л. М., Вінничук Ю. Д., 2014; Кручинский Н. Г. и соавт., 2016).*

Клас S3. β_2-агоністи. Усі представники цього класу — селективні та неселективні β_2-агоністи, включаючи також оптичні ізомери, — заборонені постійно *(у змагальний та позазмагальний періоди)* та належать до особливих речовин. Включаючи, але не обмежуючись, до β_2-агоністів належать: Арформотерол; Вілантерол; Індакатерол; Левосальбутамол; Олодатерол; Прокатерол; Репротерол; Сальбутамол; Сальметерол; Тербуталін; Третоквінол *(триметоквінол);* Тулобутерол; Фенотерол; Формотерол; Хігенамін. Винятками з цього правила є дозвіл на застосування інгаляцій[4]:

- сальбутамолу у дозуванні максимум 1600 мкг упродовж 24 год у розділених дозах, що не перевищують 600 мкг кожні 8 год, починаючи з будь-якої дози, а також інгаляції формотеролу: максимальна доставлена доза 54 мкг упродовж 24 годин;
- сальметеролу у дозуванні максимум 200 мкг упродовж 24 год;
- вілантеролу у дозуванні максимум 25 мкг упродовж 24 год.

Клас S4. Гормони та модулятори метаболізму– включає декілька різних за структурою і механізмом фармакологічної дії груп засобів, які заборонені завжди *(у змагальний та позазмагальний періоди).* Слід зауважити, що забо-

[4] *Примітка.* Наявність у пробі сечі сальбутамолу в концентрації, що перевищує 1000 нг/мл, або формотеролу в концентрації, що перевищує 40 нг/мл, не вважатиметься терапевтичним використанням і буде розглядатися як несприятливий результат аналізу (AAF), якщо тільки спортсмен за допомогою контрольованого фармакокінетичного дослідження не доведе, що результат, який не відповідає нормі, є наслідком використання терапевтичних доз (шляхом інгаляцій), які не перевищують вищевказаний максимум.

ронені речовини груп S4.1 та S4.2 — особливі речовини, заборонені речовини груп S4.3 та S4.4 — неособливі речовини.

Група 4.1. Інгібітори ароматази – включає препарати, які переважно використовуються у клінічній медицині для тривалого лікування гормонзалежних пухлин. До цих речовин, включаючи, але не обмежуючись, належать наступні: 2-андростенол *(5α-андрост-2-ен-17-ол);* 2-андростенон *(5α-андрост-2-ен-17-он);* 3-андростенол *(5α-андрост-3-ен-17-ол);* 3-андростенон *(5α-андрост-3-ен-17-он);* 4-Андростен-3,6,17 тріон(6-оксо); Аміноглютетимід; Анастрозол; Androsta-1,4,6-трієн-3,17-діон *(андростатрієнедіон);* Androsta-3,5-дієн-7,17-діон *(аримістан);* Екземестан; Летрозол; Тестолактон; Форместан.

До ***Групи 4.2. Антиестрогенні речовини [антиестрогени та селективні модулятори рецептора естрогену (SERMs)]*** входять Базедоксифен; Кломіфен Оспемифен, Ралоксифен, Тамоксифен, Тореміфен, Фулвестрант, Циклофеніл. Наприклад, препарат з цієї групи заборонених засобів Класу 4, що найчастіше нелегально застосовується у практиці спортивної підготовки як ергогенний засіб — це Тамоксифен. Тамоксифен є нестероїдною речовиною і має виражену антиестрогенну дію. Це пов'язано з його здатністю запобігати поглинанню естрогенів у специфічних ділянках рецепторів органів-мішеней. Тамоксифен інгібує рецептори аутогенних естрогенів і таким чином уповільнює прогресування пухлинних захворювань, що стимулюються естрогенами. Із побічних явищ при застосуванні Тамоксифену можливі нудота, блювання, почервоніння і сухість шкіри, запаморочення, головний біль, депресія, сонливість, біль у кістках і місцях ураження *(при метастазах)*, свербіж у ділянці геніталій, вагінальні кровотечі, набряки, алопеція, розлади зору, тромбоемболія, тромбоцитопенія, флебіт, підвищення температури тіла, висипи на шкірі. У поодиноких випадках спостерігаються зміни складу периферичної крові або збільшення розмірів яєчників. Дуже рідко спостерігаються помутніння рогової оболонки і дегенерація сітківки. Зафіксовано випадки виникнення раку ендометрія при тривалому застосуванні Тамоксифену.

Згідно з положенням, що викладене в розділі S4, у спорті заборонені передусім різні антиестрогенні субстанції: інгібітори ароматази *(ферменту, що каталізує біотрансформацію холестеролу в естрогени, тобто реакцію ароматизації),* модулятори рецепторів естрогену, інші антиестрогенні субстанції. Дуже часто прийом антиестрогенів у спорті поєднується із вживанням анаболічних стероїдів. Це зумовлено метаболізмом ендогенних та екзогенних анаболічних стероїдних гормонів в організмі. Поява внаслідок надходження ззовні екзогенних стероїдів та/або накопичення через знижену функціональну здатність печінки надмірно високих концентрацій ендогенних анаболічних стероїдних гормонів *(тестостерону)* призводять до того, що його надлишок не встигає повністю метаболізуватися при проходженні фізіологічним шляхом в організмі. У цьому випадку частина анаболічних стероїдних гормонів проходить через обхідний шлях метаболізму — ароматизацію, при якій гормон перетворюється в естроген за допомогою ферменту ароматази. Саме для

гальмування перетворення тестостерону, який підсилює синтез білків і тим самим сприяє гіпертрофії скелетних м'язів, а також зниженню в організмі рівня естрогенів і скороченню тривалості їхньої дії, недобросовісні спортсмени в гонитві за результатами здатні використовувати речовини з антиестрогенною активністю. До Класу S4 Забороненого списку "Гормони та модулятори метаболізму" відноситься значна кількість різних за хімічною природою, біологічними властивостями і впливами на організм спортсменів та їхню фізичну роботоздатність речовин, використання яких у масштабі реального часу або в перспективі здатне спричинити серйозні захворювання, включно з незворотними наслідками, що необхідно враховувати з метою розуміння небезпеки несанкціонованого використання таких препаратів *(Самошкін В. та ін., 2020).*

Група 4.3. Агенти, що запобігають активації рецептора активіну IIB" Класу 4 Забороненого списку вміщує, включаючи, але не обмежуючись, такі речовини, як Активін[5] А-нейтралізуючі антитіла; Конкуренти рецептора активіну IIB, а саме — рецептор-пастка активіну *(наприклад, ACE-031);* Антитіла проти рецептора активіну IIB *(наприклад, Бімагрумаб);* інгібітори міостатину, такі як агенти, що зменшують або знищують експресію міостатину. До них належать Міостатинзв'язуючі білки *(наприклад, фолістатин, пропептид міостатину)* та Міостатиннейтралізуючі антитіла *(наприклад, Домагрозумаб, Ландогрозумаб, Стамулумаб).*

До ***групи 4.4. Модулятори метаболізму*** належать значною мірою речовини, які раніше у Забороненому списку WADA відносили до генетичного допінгу *(представники пункту 4.4.1):*

4.4.1. Активатори АМФ-активуючої протеїнкінази *(АМФК),* наприклад AICAR, SR9009; та агоністи дельта-рецептора *(PPARδ),* що активуються проліфераторами пероксисом, наприклад, 2-(2-метил-4((4-метил-2-(4-(трифторметил) феніл)тіазол-5-іл)метилтіо)фенокси) оцтова кислота *(GW 1516, GW501516)*[6].

4.4.2. Інсуліни та інсуліноміметики.

[5] Активін — представник надродини лігандів трансформуючого фактора росту beta (TGF-β), виділений вперше в 1986 році. Активін посилює біосинтез та секрецію фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), бере участь у регуляції менструального циклу. Пізніше було відкрито інші функції, що виконуються активіном, у тому числі участь у клітинній проліферації, клітинному диференціюванні, апоптозі, метаболізмі, гомеостазі, імунній відповіді, регенерації при загоєнні ран. Розрізняють В-активін та Т-активін.

[6] GW501516 (інші назви GW1516 і ендуробол) — органічна сполука, агоніст рецепторів, що активуються пероксисомним проліфератором, підтипу δ (PPARδ). Засіб було розроблено компанією "GlaxoSmithKline" (Великобританія) разом із "Ligand Pharmaceuticals" (США) в 1992 році й проходило клінічні випробування як можливий лікарський засіб для лікування ожиріння, діабету, серцево-судинних та деяких інших захворювань. Однак під час доклінічних досліджень було виявлено високу канцерогенність препарату, і компанія "GlaxoSmithKline" припинила його розробку. Ця речовина діє на метаболічні шляхи, що активуються за допомогою фізичних навантажень, та збільшує витривалість при виконанні довготривалих вправ. Зокрема, мішенями дії GW501516 є PPARs і АМФ-активована протеїнкіназа. Вона використовувалася як допінг і виявлена у кількох іменитих спортсменів. У зв'язку з небезпекою препарату для здоров'я ВАДА пішла на безпрецедентний для себе крок і попередила можливих користувачів про ризики для здоров'я, що виникають при його прийомі.

Позиції 4.4.3. Мельдоній *(Мілдронат)* та 4.4.4. Триметазидин *(ПредукталMR)* належать у клінічній медицині до високоефективних кардіопротекторних субстанцій, але послідовно у 2014 та 2016 рр. вони були заборонені для застосування у професійному — дитячо-юнацькому та олімпійському — спорті.

Представники **Класу S5. "Діуретики та маскуючі агенти"** заборонені завжди *(у змагальний та позазмагальний періоди)* і належать до особливих речовин. Самі по собі діуретики не мають ергогенного ефекту, але вони прискорюють виведення з організму інших заборонених речовин, в першу чергу, ААС і психостимуляторів; саме тому їх заборонили для легального використання в спорті. Випадки, коли спортсмен застосовує у рамках лікування будь-якого захворювання діуретичні засобі *(наприклад, комплексні антигіпертензивні типу ЛозапПлюс або Вальсартан, що містять калійзберігаючі діуретики)*, потрібне отримання терапевтичного дозволу на застосування забороненої речовини.

Маскуючі агенти — це реагенти, що використовуються в хімічному аналізі, які вступають у реакцію з хімічними сполуками, здатними перешкодити нормальному ходу аналізу. У спорті маскуючий агент використовується, щоб приховати або запобігти виявленню забороненої речовини або забороненого препарату, такого як ААС або стимулятори. Застосування діуретиків є найпростішою формою маскування, вони м'яко працюють, збільшуючи втрату рідини з організму через виділення сечі і, таким чином, розбавляючи сечу, що призводить до нижчих концентрацій забороненої речовини в допінг-пробі, оскільки більша кількість виводиться з організму, що ускладнює виявлення заборонених субстанцій в акредитованих WADA антидопінгових лабораторіях.

У Класі S5. "Діуретики та маскуючі агенти" заборонені, включаючи, але не обмежуючись, наступні діуретики та маскуючі агенти, а також інші речовини з подібною хімічною структурою і подібним біологічним ефектом: Десмопресин; Пробенецид; збільшувачі об'єму плазми, наприклад, введений внутрішньовенно розчин альбуміну, декстрани, гідроксіетилокрохмаль і маннітол; Амілорид; Ацетазоламід; Буметанід; ваптани, наприклад, Толваптан; Індапамід; кислота етакринова; Канренон; Метолазон; Спіронолактон; тіазиди, наприклад, Бендрофлуметіазид, Гідрохлоротіазид та Хлортіазид; Тріамтерен; Фуросемід; Хлорталідон. Винятки становлять Дроспіренон; Памабром та офтальмологічне використання інгібіторів карбоангідрази *(наприклад, Бринзоламіду і Дорзоламіду),* а також місцеве введення Фелипресину в дентальній анестезії[7].

[7] Примітка. Виявлення в пробі спортсмена в будь-який час або у змагальний період, залежно від ситуації, будь-якої кількості наступних речовин, дозволених до використання при дотриманні порогового рівня концентрації: формотеролу, сальбутамолу, катину, ефедрину, метилефедрину та псевдоефедрину, в поєднанні з діуретиком чи маскуючим агентом (за винятком офтальмологічного використання інгібіторів карбоангідрази або місцевого введення феліпресину під час дентальної анестезії), вважатиметься несприятливим результатом аналізу, якщо тільки у спортсмена не буде чинного дозволу на

Важливою складовою Списку WADA є описання **Заборонених методів (М),** розподілених на три частини. Усі методи протягом процесу підготовки спортсменів заборонені постійно *(у змагальний та позазмагальний періоди)* та належать до неособливих, крім методів групи М2.2, які є особливими методами.

У ***Групі М1. Маніпуляції з кров'ю та її компонентами*** заборонено наступні методи:

1. Первинне або повторне введення *(внутрішньовенно або іншим шляхом)* будь-якої кількості аутологічної, алогенної *(гомологічної)* або гетерологічної крові або препаратів червоних клітин крові будь-якого походження.
2. Штучне покращення процесів споживання, перенесення або доставки кисню. Включно, але не обмежуючись: перфторовані сполуки; ефапроксирал *(RSR13),* вокселотор та модифіковані препарати гемоглобіну, наприклад, замінники крові на основі гемоглобіну та гемоглобінові продукти в мікрокапсулах, за винятком введення додаткового кисню шляхом інгаляції.
3. Будь-яка форма внутрішньосудинної маніпуляції з кров'ю або її компонентами фізичними або хімічними методами. Окремо слід зазначити, що, наприклад, переливання еритроцитарної, лейкоцитарної та тромбоцитарної маси спортсменам, які мають захворювання з дефіцитом червоних та/або білих клітин крові *(системні пухлинні захворювання, патології кровотворення та системи згортання крові тощо)* потребують отримання TUE.

Так само застосування плазми, збагаченої тромбоцитами *(від англ. Patelet Rich Plasma — PRP),* яке є новим методом для лікування деяких поширених ортопедичних захворювань, належить до заборонених у спорті методів. PRP являє собою фракцію крові, насичену тромбоцитами та ростовими факторами, виділеними з крові, які прискорюють процес загоєння гострих і хронічних ушкоджень. Ростові фактори — це природні білки людського організму, здатні стимулювати процеси росту, проліферації та диференціювання клітин. До них відносяться тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту-бета *(TNF-β),* фактор росту ендотелію судин *(вже згаданий вище VEGF),* фактор росту епітелію та ін. Введення PRP в ділянку травмованого суглоба або м'язової тканини стимулює процес регенерації, прискорює загоєння, сприяє швидкому розрішенню запального процесу. Вже більше двох десятиліть PRP використовують для стимулювання процесу зрощення кісткової тканини під час хірургічних втручань з приводу переломів кісток, і порівняно недавно PRP почали використовувати в амбулаторних умовах для лікування хронічних

терапевтичне використання (ДТВ, англ. TUE) цієї речовини на додаток до дозволу на терапевтичне використання діуретика або маскуючого агента.

захворювань, таких як тендиніти, епікондиліти, артрози та ін., тобто такі захворювання, які часто супроводжують тренувальний та змагальний процес. Для спортсменів цей метод потребує отримання терапевтичного дозволу на використання.

Група М.2. Хімічна та фізична маніпуляція включає такі заборонені методи, що здатні або стмулювати працездатність, або змінювати істинні результати допінг-проб:

1. Фальсифікація, а також спроба фальсифікації відібраних в рамках процедури допінг-контролю проб, з метою порушення їх цілісності та справжності. Включаючи, але не обмежуючись: заміною проби та/або фальсифікацією, наприклад, додаванням до проби протеолітичних ферментів.
2. Внутрішньовенні інфузії та/або ін'єкції об'ємом більше 100 мл рідини, розчину та ін., протягом 12-годинного проміжку, крім випадків надання невідкладної медичної допомоги в стаціонарі, хірургічних процедур або при проведенні клінічних діагностичних досліджень. Важливо, що проведення клінічних досліджень заборонених методів з п.2 Групи М.2. повинно бути належним чином зареєстроване у Міністерстві охороні здоров'я України.

У ***Групі М3. Генний та клітинний допінг*** заборонені, як такі, що здатні підвищувати спортивні результати, наступні технології:

1. Використання нуклеїнових кислот або аналогів нуклеїнових кислот, включаючи, але не обмежуючись технологіями редагування генів, пригніченням експресії генів та передачею генів, що можуть змінити послідовності геному та/або змінити експресію генів будь-яким чином.
2. Використання нормальних або генетично модифікованих клітин.

Про наближення ери генного допінгу у спорті експерти говорять давно. Зараз одна з головних цілей фахівців і вчених, що працюють у сфері боротьби з допінгом, — боротьба з генним допінгом, що у буквальному сенсі слова майорить на горизонті. Професор хімії Німецької вищої школи спорту в Кельні та один з розробників нової методики ідентифікації інсуліну в допінг-пробах Маріо Тевіс *(Mario Thevis)* пояснює: "Генний допінг у вузькому значенні цього слова, тобто перенесення стороннього генетичного матеріалу або чужорідних клітин в організм спортсмена, можна розглядати як зловживання генною терапією, тобто методами, призначеними для лікування тяжких спадкових захворювань. Але це дуже складні методи, і ми вважаємо, що справа ще не дійшла до їх застосування — принаймні у широких масштабах". В наукових лабораторіях ефективність цих методів уже доведена в експерименті. Марк Франкел *(Mark Frankel),* експерт Американської асоціації сприяння розвитку науки у Вашингтоні, каже: "О, це дуже вражаюче видовище — генетично модифіковані миші, які легко нарощують у 4 або 5 разів більше м'язової маси,

ніж їх нормальні побратими. А під час розвитку витривалості каліфорнійським дослідникам вдалося так впливати на один із генів, що піддослідні миші стали марафонцями, бігли безперервно. Якщо їх не зупинити, вони і надалі все бігли, бігли і бігли!" Штучно регулюючи активність генів, що кодують такі білки, як актин-3, міостатин, інсуліноподібний фактор росту або PPAR-δ, можна надати організму виняткову фізичну силу та витривалість практично без тренувань. Зрозуміло, що спортсмени та тренери, націлені на перемогу за будь-яку ціну, виявляють до генної інженерії підвищений інтерес. Зокрема, скандально відомий німецький тренер з легкої атлетики Томас Шпрінгштайн *(Thomas Springstein),* засуджений судом за те, що він давав допінг своїм неповнолітнім підопічним, ще в 2006 р., як з'ясувалося в ході процесу, експериментував з репоксигеном — препаратом на основі відомого в генній інженерії аденовірусного вектора, що несе ген тканинного гормону (цитокіну) еритропоетину.

"Проте введення в організм чужорідних генів загрожує важкими побічними реакціями", — каже експерт Американської асоціації сприяння розвитку науки у Вашингтоні Марк Франкел *(Marc Frankel),* і продовжує "...ми дуже стурбовані, оскільки такі методи загрожують дуже небезпечними наслідками для здоров'я спортсмена. Генний допінг набагато небезпечніший за будь-які анаболіки. Поки що найімовірнішим напрямом розвитку генного допінгу є не використання організмом спортсмена чужорідних генів, а модифікація геному. Адже "класичні" допінгові засоби, подібні до анаболічних стероїдів, теж впливають на активність генів, але кількість цих генів вимірюється тисячами". Визначаючи важливість боротьби з допінгом, зокрема генним, Марк Франкел говорить: "Щоразу, коли ми модифікуємо ген або змінюємо його активність, це відбивається на енергетичному обміні, обміні речовин в цілому. Наше нагальне завдання — скласти таблиці змін молекулярних показників, що вказують на ту чи іншу генетичну модифікацію, але вона виявить ситуації, які потребують докладнішого і скрупульознішого аналізу щодо того, яким саме генетичним модифікаціям було піддано організм спортсмена".

Представники **Класу S6. "Стимулятори"** *заборонені в змагальний період.* Всі заборонені речовини цього класу — особливі речовини, крім S6. А, які є неособливими речовинами. Речовинами зловживання у цьому розділі є наркотичні речовини — кокаїн та метилендіоксиметамфетамін *(МДМА / "екстазі")* Всі стимулятори, включаючи оптичні ізомери, наприклад, D- та L-, де це може бути застосовано, у спорті заборонені до застосування.

Перелік стимуляторів включає 2 групи, а саме: неособливі та особливі.

А. Неособливі стимулятори:

- Аміфеназол;
- Амфетамініл;
- р-метиламфетамін;
- Адрафініл;
- Амфепрамон;

- Амфетамін;
- Бензилпіперазин;
- Бенфлуорекс;
- Бромантан;
- Клобензорекс;
- Кокаїн;
- Кропропамід;
- Кротетамід;
- Ліздексамфетамін;
- Мезокарб
- Метамфетамін (D-ізомер);
- Мефенорекс;
- Мефентермін;
- Модафініл;
- Норфенфлурамін;
- Преніламін;
- Пролінтан;
- Фендиметразин;
- Фенетилін;
- Фенкамін;
- Фенпропорекс;
- Фентермін;
- Фенфлурамін;
- Фонтурацетам [4-фенилпірацетам (карфедон)];
- Фурфенорекс.[8]

Слід зауважити, що достатньо часто позитивні допінг-проби трапляються на Фонтурацетам *(4-фенілпірацетам),* відомий також у вигляді препаратів Актитропіл, Нанотропіл ново, лікарський засіб, що відноситься до групи ноотропних препаратів. Він має стимулюючу, анксіолітичну, антиастенічну, протисудомну та нейромодуляторну дію. Раніше Фонтурацетам був відомий як препарат Карфедон, ефективний для підвищення фізичної працездатності та стійкості до холоду, й застосовувався для лікування амнезії. Фонтурацетам здатний надавати виражений стимулюючий ефект щодо рухових реакцій та підвищення фізичної працездатності, тому використовується спортсменами як допінг, у зв'язку з чим включений WADA до списку заборонених засобів. Спортсмени, використовуючи дозволений засіб Фенотропіл, що також має ноотропний характер, отримували позитивний тест на допінг, що пов'язано із загальною лінією виробництва обох препаратів на фармацевтичних підприємствах і забрудненням внаслідок цього психоенергізатора фенотропілу забороненим карфедоном. Тому, з метою виключення ризиків виникнення позитивної проби на допінг, не рекомендоване застосування фенотропілу.

[8] Стимулятор, не вказаний в цій групі А, відноситься до Особливих речовин.

До ***групи Б: Особливі стимулятори,*** включаючи, але не обмежуючись, входять наступні речовини та препарати:

- 3-метилгексан-2-амін(1,2-диметилпентиламін);
- 4-фторметилфенідат;
- 4-метилгексан-2-амін (метилгексанамін 1,3-диметиламіламін, 1,3-DMAA);
- 4-метилпентан-2-амін(1,3-диметилбутиламін);
- 4-фторметилфенідат;
- 5-метилгексан-2-амін(1,4-диметилпентиламін, 1,4-DMAA);
- Бензфетамін;
- Гептамінол;
- Гідрафініл (флуоренол);
- Гідроксиамфетамін (парагідроксиамфетамін);
- Диметамфетамін (диметиламфетамін);
- Епінефрин**** (адреналін);
- Етаміван;
- Етиламфетамін
- Етиламфетамін;
- Етилефрин;
- Етилфенідат;
- Ефедрин***;
- Ізометептен;
- Катин**;
- Катінон та його аналоги, наприклад, мефедрон, метедрон та α-піролідіновалерофенон;
- Левметамфетамін;
- Меклофеноксат;
- Метилендіоксіметамфетамін;
- Метилефедрин***;
- Метилнафтидат [((±)-метил-2-(нафталін-2-іл)-2-(піперидин-2-іл)ацетат)];
- Метилфенідат;
- Нікетамід;
- Норфенефрин;
- Оксилофрин (метилсинефрин);
- Октодрин (1,5-диметилгексиламін);
- Октопамін;
- Пемолін;
- Пентетразол;
- Пропілгекседрин;
- Псевдоефедрин*****;
- Селегілін;
- Сибутрамін;
- Стрихнін;
- Тенамфетамін (метилендіоксіамфетамін);

- Туаміногептан;
- Фампрофазон;
- Фенбутразат;
- Фенетиламін та його похідні;
- Фенкамфамін;
- Фенметразин;
- Фенпрометамін.

Винятки з переліку Особливих стимуляторів становлять:

1. Клонідин[9].
2. Похідні імідазоліну для дерматологічного, назального, офтальмологічного чи вушного застосування (наприклад, Бримонідин, Індазолін, Клоназолін, Ксилометазолін, Нафазолін, Оксиметазолін, Тетризолін, Феноксазолін) та стимуляторів, включених до Програми моніторингу на 2023 рік (див. вище).
3. *Бупропіон, Кофеїн, Нікотин, Піпрадол, Синефрин, Фенілефрин, Фенілпропаноламін у 2023 році входять до Програми моніторингу та не є Забороненими речовинами.
4. **Катин (D-норпсевдоефедрин) і його L-ізомер: потрапляють до категорії заборонених, якщо їхня концентрація в сечі перевищує 5 мкг/мл.
5. ***Ефедрин і метилефедрин: потрапляють до категорії заборонених, якщо концентрація в сечі будь-якої з цих речовин перевищує 10 мкг/мл.
6. ****Епінефрин (адреналін): не заборонений при місцевому застосуванні, наприклад, назальному або офтальмологічному, чи при застосуванні у поєднанні з місцевими анестетиками.
7. *****Псевдоефедрин: заборонений, якщо його концентрація в сечі перевищує 150 мкг/мл.

Представники **Класу S7. "Наркотики"** заборонені в змагальний період. Всі заборонені речовини цього класу — особливі речовини. Речовиною зловживання в цьому розділі є діаморфін (героїн). Заборонені наступні нарко-

[9] Клонідин — гіпотензивний препарат центральної дії, агоніст імідазолінових рецепторів. Після проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр селективно стимулює α_2-адренорецептори ядер судинорухального центру довгастого мозку, за рахунок чого гальмує симпатичну імпульсацію з ЦНС, спричиняючи вазодилатацію і зниження артеріального тиску. Зниження симпатичної активності супроводжується зниженням рівня катехоламінів (особливо норадреналіну) у плазмі крові та сечі, хоча препарат не чинить прямої дії на синтез катехоламінів. Інгібує вивільнення норадреналіну з нервових закінчень за механізмом негативного зворотного зв'язку внаслідок стимуляції центральних α_2-адренорецепторів. На додаток до центральної гіпотензивної дії може чинити також стимулюючий вплив на периферичні постсинаптичні α_1-адренорецептори, призводячи до вазоконстрикції й підвищення артеріального тиску. Побічними ефектами його є гіперчутливість, депресія, виражений атеросклероз судин головного мозку, облітеруючі захворювання артерій, артеріальна гіпотензія, виражена синусова брадикардія, кардіогенний шок, одночасне застосування трициклічних антидепресантів і етанолу. Препарат є аналогом клофеліну.

тики, включаючи всі оптичні ізомери, наприклад, D- та L-, де це може бути застосовано:

- Бупренорфін;
- Метадон;
- Оксиморфон;
- Гідроморфон;
- Морфін;
- Пентазоцин;
- Декстроморамід;
- Нікоморфін;
- Петидин;
- Діаморфін (героїн);
- Оксикодон;
- Фентаніл та його похідні.

Клас S8. "Канабіноїди" вміщує заборонені у змагальний період субстанції. Всі заборонені речовини цього класу належать до особливих речовин. Речовиною зловживання в цьому класі є тетрагідроканабінол *(ТГК).* До заборонених належать всі природні та синтетичні канабіноїди, наприклад, Канабіс *(гашиш та марихуана)* та продукти канабісу; Природні та синтетичні ТГК; Синтетичні канабіноїди, що імітують ефект ТГК.

Виняток складає Канабідіол *(КБД, CBD),* який є одним з як мінімум 113 канабіноїдів, виявлених у коноплі. КБД є головним фітоканабіноїдом, і його частка в рослинному екстракті може сягати 40 %. CBD не має будь-яких психоактивних властивостей, якими володіє ТГК.

Легалізація у багатьох країнах світу Канабідіолу — рослинного екстракту канабісу, більш відомого під назвою "медична марихуана", — відбулася насамперед через його цінні лікувальні властивості. У медицині цю речовину найчастіше використовують як знеболюючий, протизапальний, заспокійливий засіб, а також для лікування судом та епілепсії, полегшення симптомів артриту, термінальних стадій онкологічних захворювань, цукрового діабету та ін. В даний час розрізняють два сорти канабісу, що отримують з марихуани та коноплі. На відміну від відомої складової марихуани тетрагідроканабінолу, який уряд більшості країн відносить до групи наркотиків першої категорії на одному рівні з героїном та кокаїном, Канабідіол є непсихотропним компонентом канабісу, не затьмарює свідомості. У марихуані концентрація ТГК вища за КБД, а коноплі — навпаки. У рамках нової загальноприйнятої системи коноплі *(медична марихуана)* не повинні містити більше 0,3 % ТГК. Будь-який сорт канабісу зі вмістом ТГК, що перевищує легальну концентрацію, вважається технічною марихуаною і не використовується в медицині. Крім цього, ТГК володіє прооксидантною активністю, що і провокує його токсичну дію на деякі клітини організму людини; Канабідіол, навпаки, має антиоксидантні властивості, тобто проявляє цитопротективний вплив. Актуальними на сьо-

годні є дослідження щодо можливості та ефективності використання КБД при симптоматичній терапії нейродегенеративних захворювань, стресу, туберкульозного склерозу, а також залежностей, пов'язаних із вживанням ТГК. Нещодавно Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США *(FDA)* схвалило використання препарату Epidiolex — перорального розчину Канабідіолу — для лікування синдрому Леннокса – Гасто або синдрому Драве — рідкісних форм епілепсії. У Канаді та Європі лікарі можуть призначати Sativex — спрей для орального застосування, що містить Канабідіол. Цей засіб використовують для лікування спастичності при розсіяному склерозі. Верховна Рада України має розглянути так званий законопроект "про медичний канабіс". Його внесли до парламенту за результатами електронної петиції, яка зібрала понад 25 тисяч підписів. Президент України пояснив, що питання легалізації канабісу *(у тому числі медичного)* "... не є актуальним" для влади, оскільки існує багато потенційних ризиків. На сьогодні статті 310 та 320 Кримінального кодексу України передбачають кримінальну відповідальність за вирощування, обіг, транспортування "технічного" та "медичного" канабісу. Крім того, незважаючи на широку популярність канабідіолу та велику кількість свідчень про його користь, жодного масштабного контрольованого дослідження його ефективності чи шкідливого впливу справді не проводилося. Одна з проблем, з якою стикаються споживачі та лікарі й паралельно одна з головних причин нелегалізації "медичної марихуани" в Україні — це відсутність стандартизованого дозування та розуміння межі, до якої доза ще є терапевтичною. На сьогодні рекомендації щодо дозування для КБД все ще залишаються невідомими. Однак, як вважає декан факультету психіатрії та директор Центру досліджень медичного канабісу у Каліфорнійському університеті Ігор Грант *(Ihor Grant),* перспективи для застосування цієї речовини в медицині, безперечно, є. Вчений посилається на кілька поки невеликих досліджень, які свідчать про те, що КБД може мати заспокійливі, протизапальні та антипсихотичні властивості і навіть сприятиме позитивному результату при лікуванні шизофренії. "Канабідіол, швидше за все, має протизапальну дію, здатний допомагати при запаленні кишечника, наприклад, при хворобі Крона, або неврологічних захворюваннях", — пояснює вчений. Якщо розглядати застосування КБД у напоях "для покращення самопочуття" або енергетоніках для спорту, які так часто рекламують, їхній вплив науково не підтверджено, як і багато інших модних тенденцій у галузі харчування, в тому числі спортивного. "Це не означає, що заяви про лише користь КБД — оманливі, оскільки сьогодні ми просто не можемо ні спростувати їх, ні підтвердити", наголошує Ігор Грант.

Речовини, *заборо*нені у змагальний період, усі без винятку належать до особливих речовин.

Представники **Класу S9. "Глюкокортикоїди"**, включаючи наведений перелік, але не обмежуючись, заборонені, якщо застосовуються ін'єкційно, перорально

(включаючи ротово-слизовий — наприклад, щічний, ясенний, сублінгвальний метод, або ректально). До заборонених субстанцій цього Класу належать[10]: Беклометазон; Бетаметазон; Будесонід; Гідрокортизон; Дексаметазон; Дефлазакорт; Кортизон; Метилпреднізолон; Мометазон; Преднізолон; Преднізон; Триамцинолону ацетонід; Флукортолон; Флунізолід; Флутиказон; Циклесонід.

Клас P1. "β-блокатори" вміщує субстанції, заборонені в окремих видах спорту. Усі заборонені речовини цього классу належать до особливих речовин.

β-блокатори заборонені тільки у змагальний період в наступних видах спорту, а також заборонені у позазмагальний період, ті, що позначені (*):

- Автоспорт (FIA);
- Більярдний спорт (всі дисципліни) (WCBS);
- Гольф (IGF);
- Дартс (WDF);
- Лижний спорт/сноубординг (FIS) (стрибки на лижах з трампліну, фристайл акробатика/хаф-пайп, сноуборд хаф-пайп/біг ейр);
- Підводні види спорту (CMAS) в усіх піддисциплінах фрідайвінгу, підводного полювання та стрільби в ціль;
- Стрільба (ISSF, IPC)*;
- Стрільба з лука (WA)*.

Перелік заборонених речовин в цьому Класі включає наступний перелік, але не обмежуючись перерахованими:

- Альпренолол;
- Атенолол;
- Ацебутолол;
- Бетаксолол;
- Бісопролол;
- Бунолол;
- Есмолол;
- Карведилол;
- Картеолол;
- Лабеталол;
- Метипранолол;
- Метопролол;
- Надолол;
- Небіволол;
- Окспренолол;
- Піндолол;
- Пропранолол;
- Соталол;
- Тимолол;
- Целіпролол.

β-блокатори *(англ. beta-blocker, β-адреноблокатори, β-блокатори, β-блокери)*, ББ — клас фармакологічних препаратів, що призначені для блокування функції β-субтипу адренорецепторів *(AP)* в організмі. β-блокатори мають антиангінальну, антиаритмічну та антигіпертензивну дію. Свої позитивні ефекти

[10] Примітка. Інші шляхи введення (включаючи інгаляційний та місцевий: дентально-інтраканальний, дермальний, інтраназальний, офтальмологічний, вушний та інші) не заборонені для використання в межах дозволених виробником доз та терапевтичних показань.

β-блокатори здійснюють за рахунок блокади β_1-адренорецепторів: зменшують силу, частоту серцевих скорочень *(негативний інотропний та хронотропний ефект),* знижують збудливість, провідність міокарда *(негативний дромотропний і баттмотропний ефекти).* За рахунок такої пригнічуючої дії зменшується потреба міокарда в кисні, що й лежить в основі передумов нелегального використання ББ у спорті. Зниження артеріального тиску відбувається за рахунок зменшенням серцевого викиду через зниження частоти серцевих скорочень і зменшення ударного об'єму серця. При використанні неселективних β-блокаторів периферичний опір судин помірно підвищується. Тонус бронхів у зв'язку з блокадою β_2-адренорецепторів підвищується. Препарати ББ підсилюють спонтанні та спричинені утеротонічними засобами скорочення матки, тому навіть за наявності терапевтичного дозволу на застосування повинні застосовуватися вагітними спортсменками з високим ступенем обережності.

Метаболізм β-блокаторів дуже різниться залежно від ступеня ліпофільності препарату.

Ліпофільні (метопролол, пропранолол, тимолол, небіволол) β-блокатори швидко і повністю всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту, але інтенсивно метаболізуються у стінці кишківника та печінці. Таким чином, їхня біодоступність під час прийому всередину залишається низькою *(10–30 %),* також вони мають короткий період напіввиведення *(1–5 год, виняток — небіволол).* Ці препарати можуть акумулюватися у спортсменів зі зниженою функцією печінки. Ліпофільні препарати мають властивість проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і тому можуть частіше викликати побічні ефекти, пов'язані з впливом на центральну нервову систему. В той же час ліпофільні ББ, проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр, запобігають виникненню аритмій центрального генезу. Кардіопротекторна активність ліпофільних β-блокаторів утричі вища, ніж гідрофільних.

Гідрофільні (атенолол, есмолол) β-блокатори після прийому всередину всмоктуються повільніше, виводяться в основному через нирки. Ці препарати мають довший період напівжиття *(6–24 год)*, не взаємодіють з іншими препаратами, які метаболізуються в печінці, і не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр. Період напіввиведення цих препаратів може збільшуватися у хворих з порушеною функцією нирок.

Існують β-блокатори *(карведилол, бісопролол),* які мають властивості як гідрофільних, так і ліпофільних препаратів *(амфіфільність)* та подвійний збалансований шлях виведення.

Для різних препаратів було показано спадкову обумовленість метаболізму та ефективності, яка варіює у дуже широких межах. Чутливість до β-блокаторів зумовлена поліморфізмом генів β-адренорецепторів. Зараз проводяться дослідження з окремими препаратами, які доводять загальну особливість. Так, період напіввиведення карведилолу не відрізняється у чоловіків та жінок, але чутливість дуже різниться залежно від етнічного походження. Ефективність буциндололу залежить від поліморфізму β-адренорецепторів.

2.2. Програма моніторингу на 2023 рік

У програму моніторингу WADA входять речовини, які не заборонені в спорті, але їх застосування перебуває під контролем, щоб запобігти зловживанню ними. Наприклад, до 2003 року псевдоефедрин був заборонений. У 2004 році псевдоефедрин було включено в Програму моніторингу WADA. Результати моніторингу тривалістю 5 років показали, що деякі спортсмени зловживали цією субстанцією: у їх пробах зафіксовані підвищені рівні псевдоефедрину. У зв'язку з цим, з 2010 року псевдоефедрин знов перебуває в Забороненому списку. Іншим прикладом може слугувати питання заборони метаболічного кардіопротектора мельдонію, який перебував у Програмі моніторингу лише 2 роки, але у зв'язку з тим, що близько 7 % спортсменів колишнього пострадянського простору використовували цей засіб як кардіопротектор, WADA внесло його в Заборонений список у 2016 році. Метаболічний кардіопротектор Триметазидин взагалі не підпадав під Програму моніторингу, але спонтанно був заборонений у 2014 році.

До Програми моніторингу на 2023 рік внесено такі речовини:

1. *Анаболічні агенти.* На змаганнях і поза ними: Екдистерон — рослинний анаболік з левзеї сафлороподібної.
2. *Пептидні гормони*, фактори росту, подібні речовини та міметики. На змаганнях і поза ними: аналоги гонадотропін-рилізинг-гормону *(GnRH)* у жінок віком тільки до 18 років.
3. *β_2-агоністи.* На змаганнях і поза ними: Сальметерол і Вілантерол нижче мінімального рівня звітності.
4. *Гіпоксен (полігідроксифенілентіосульфонат натрію).* На змаганнях і поза ними. Зазвичай цей препарат, що є актопротекторним засобом, використовується для пом'якшення проявів тканинної гіпоксії та гіпоксії навантаження; прямої ергогенної дії не має[11].
5. *Стимулятори:* лише під час змагань: Бупропіон, Кофеїн, Нікотин, Фенілефрин, Фенілпропаноламін, Піпрадрол і Синефрин. Як бачимо, серед перерахованих субстанцій є декілька, що входять до складу засобів симптоматичної терапії проявів *(нежить, кашель)* ГРВІ та грипу.

[11] Прим. авторів.

6. *Наркотики:* лише під час змагань: Кодеїн, Дерморфін[12] (та його аналоги), Гідрокодон і анальгетик Трамадол[13].

[12] Дерморфін — біологічно активний гептапептид, виявлений в органах і тканинах теплокровних тварин, у тому числі й в центральній нервовій системі, у тридцять-сорок разів сильніший за морфін.

[13] Трамадол — анальгетик центральної дії зі змішаним механізмом впливу. Є неселективним агоністом опіоїдних μ-, δ- і κ-рецепторів. Іншими механізмами, які беруть участь у забезпеченні анальгезуючої дії трамадолу (у вигляді гідрохлориду), є інгібування зворотного захоплення норадреналіну в нейронах і посилення серотонінергічного ефекту. Відкриває K^+ і Ca^{2+}-канали, викликає гіперполяризацію мембран і гальмує проведення больових імпульсів. Анальгезуючий ефект зумовлений зниженням активності ноцицептивної та посиленням антиноцицептивної системи організму. Трамадолу гідрохлорид проявляє протикашлеву дію. При застосуванні в терапевтичних дозах трамадолу гідрохлорид не пригнічує дихання і не впливає на моторику кишечника. Джерело: *https://compendium.com.ua/info/166774/#toc-0*. Прим. авторів: причина внесення трамадолу до Забороненого списку остаточно не роз'яснена.

2.3. Міжнародний стандарт з терапевтичного використання. Процес видачі дозволу на терапевтичне використання

Для того щоб спортсмени мали змогу отримувати необхідні їм фармакологічні засоби з лікувальною метою, як частина Всесвітнього антидопінгового кодексу існує Міжнародний стандарт з терапевтичного використання *(МС ТВ)* Всесвітнього антидопінгового агентства, що є обов'язковим документом, розробленим у рамках боротьби з допінгом у спорті.

Офіційний текст Міжнародного стандарту з терапевтичного використання виданий WADA англійською та французькою мовами. У випадку будь-яких розбіжностей між англійською та французькою версіями, англійська версія матиме перевагу.

Метою МС ТВ є встановлення:

- умов, за наявності яких надається дозвіл на терапевтичне використання *(ТВ),* який обґрунтовує наявність забороненої речовини в пробі спортсмена, або використання спортсменом, або спробу використання, володіння та *(або)* призначення чи спробу призначення забороненої речовини або забороненого методу з терапевтичною метою;
- обов'язку антидопінгової організації *(АДО)* щодо прийняття рішень по ТВ та інформування про них;
- процесу подання спортсменом запиту на ТВ;
- процесу отримання спортсменом визнання дозволу на ТВ, який виданий однією АДО, іншою АДО;
- процесу перегляду рішень по ТВ з боку WADA;
- положень жорсткої конфіденційності процесу подання запитів на ТВ.

Ця сфера діяльності WADA регулюється в нашій державі також Постановою КМУ Міністрів України №1300 від 22 листопада 2022 р. "Деякі питання антидопінгової діяльності та антидопінгового контролю у спорті".

Зокрема в цьому документі визначено основи діяльності державної установи "Національна лабораторія антидопінгового контролю".

1. Національна лабораторія антидопінгового контролю *(далі — Лабораторія)* є державною установою, що належить до сфери управління Мінмолодьспорту та утворюється з метою виконання відповідних програм наукових досліджень і розробок, що використовуються або можуть використовуватися для цілей запобігання застосуванню допінгу

у спорті, а також у галузі аналітичної біохімії та фармакології з метою кращого розуміння впливу різних препаратів на людський організм та їх наслідків для досягнення спортивних результатів.

2. Лабораторія у своїй діяльності керується Конституцією України, Законами України "Про фізичну культуру і спорт", "Про антидопінгову діяльність у спорті", "Про акредитацію органів з оцінки відповідності", Міжнародною конвенцією про боротьбу з допінгом у спорті, ратифікованою Законом України від 3 серпня 2006 р. №68-V, Антидопінговою конвенцією, ратифікованою Законом України від 15 березня 2001 р. № 2295-III, нормативними документами Всесвітнього антидопінгового агентства, зокрема Всесвітнім антидопінговим кодексом, Міжнародним стандартом для лабораторій, цими особливостями та іншими нормативно-правовими актами, що регулюють діяльність у цій сфері. Лабораторія повинна бути акредитована національним органом України з акредитації та/або іноземним органом з акредитації, який є повним членом ILAC — міжнародної організації зі співробітництва в галузі акредитації лабораторій, відповідно до стандартів ISO/IEC 17025:2017, ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 *(EN ISO/IEC 17025:2017, IDT; ISO/IEC 17025:2017, IDT)* або інших стандартів, якими їх замінено.
3. Основними завданнями Лабораторії є:
   - виконання програм наукових досліджень і розробок, що використовуються або можуть використовуватися для цілей запобігання застосуванню допінгу у спорті, а також у галузі аналітичної біохімії та фармакології з метою кращого розуміння впливу різних лікарських засобів на людський організм та їх наслідків для досягнення спортивних результатів;
   - опублікування нових даних, отриманих під час проведення наукових досліджень;
   - здобуття та підтримка акредитації відповідно до стандартів ISO/IEC 17025:2017, ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 *(EN ISO/IEC 17025:2017, IDT; ISO/IEC 17025:2017, IDT);*
   - здобуття та підтримка акредитації Всесвітнім антидопінговим агентством відповідно до Міжнародного стандарту для лабораторій;
   - дослідження біоматеріалів спортсменів на виявлення фактів вживання заборонених речовин та використання заборонених методів після здобуття акредитації Всесвітнім антидопінговим агентством.
4. Лабораторія має право на:
   - здійснення заходів, спрямованих на здобуття та підтримку акредитації:
     - органом з акредитації, який є повноправним членом ILAC, — на відповідність стандартам ISO/IEC 17025:2017, ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 *(EN ISO/IEC 17025:2017, IDT; ISO/IEC 17025:2017, IDT);*
     - Всесвітнім антидопінговим агентством — на відповідність Міжнародному стандарту для лабораторій;

- провадження дослідницької діяльності в напрямі антидопінгового контролю та розроблення методик визначення заборонених речовин, їхніх метаболітів та маркерів, а також маркерів використання заборонених методів;
- проведення антидопінгового дослідження біоматеріалу та/або зразків дієтичних добавок і харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання з метою визначення наявності заборонених речовин, їхніх метаболітів та маркерів, а також маркерів використання заборонених методів;
- співпрацю з відповідними іноземними організаціями в напрямі виконання програми проведення тестувань та обміну досвідом у сфері боротьби із застосуванням допінгу;
- проведення антидопінгових досліджень на високому професійному рівні з дотриманням вимог законодавства щодо правил використання засобів вимірювальної техніки, методик та строків проведення досліджень;
- удосконалення методів хімічного аналізу, освоювання нових засобів вимірювальної техніки та випробувального *(вимірювального)* обладнання, розроблення нових методик проведення вимірювань;
- залучення в установленому порядку до розгляду питань, що належать до компетенції Лабораторії, вчених і фахівців, спеціалістів органів виконавчої влади, органів місцевого самоврядування, підприємств, установ, організацій *(за погодженням з їхніми керівниками),* представників інститутів громадянського суспільства *(за згодою);*
- надання в установленому порядку платних послуг;
- співпрацю із суб'єктами сфери фізичної культури і спорту, з антидопінговими організаціями та іншими зацікавленими сторонами;
- одержання в установленому законодавством порядку необхідної для її діяльності інформації від органів виконавчої влади, органів місцевого самоврядування, суб'єктів сфери фізичної культури і спорту, громадських об'єднань фізкультурно-спортивної спрямованості, інших підприємств, установ та організацій;
- скликання нарад, утворення комісій та робочих груп, проведення семінарів, тренінгів, конференцій, форумів, інших заходів, укладення угод з антидопінговими та іншими організаціями, зокрема міжнародними, з питань, що належать до її компетенції.

5. Нагляд за діяльністю Лабораторії здійснює її Наглядова рада, яка є дорадчим органом та діє в межах повноважень, визначених Законом України "Про фізичну культуру і спорт".

Міжнародний стандарт з терапевтичного використання є окремим документом, що вміщує наступні розділи:

1.0. Вступ і сфера застосування

Метою МС ТВ є встановлення:

- умов, за наявності яких видається дозвіл на терапевтичне використання *(ДТВ),* який обґрунтовує наявність забороненої субстанції в пробі спортсмена або використання спортсменом чи спробу використання, володіння і *(або)* призначення або спробу призначення забороненої субстанції чи забороненого методу в терапевтичних цілях;
- обов'язків антидопінгових організацій з ухвалення рішень по терапевтичного використання *(ТВ)* та інформування про нього;
- процесу подачі спортсменом запиту на ДТВ;
- процесу отримання спортсменом визнання ДТВ, виданого однією антидопінговою організацією, іншою антидопінговою організацією;
- процесу перегляду рішень по ДТВ зі сторони WADA;
- положень суворої конфіденційності процесу подачі запиту на ДТВ.

2.0. Положення Кодексу.

Наступні статті Кодексу прямо відносяться до Міжнародного стандарту з ТВ:

4.4. Дозвіл на терапевтичне використання *(ДТВ).*

4.4.1. Наявність забороненої субстанції або її метаболітів, або маркерів, та/або використання чи спроба використання, володіння або призначення чи спроба призначення забороненої субстанції або забороненого методу, що відповідають дозволу на терапевтичне використання, який був виданий на основі Міжнародного стандарту з терапевтичного використання, не повинні вважатися порушенням антидопінгового правила.

4.4.2. Спортсмен, який не є спортсменом міжнародного рівня, повинен звертатися до своєї Національної антидопінгової організації для отримання ДТВ. Якщо Національна антидопінгова організація відмовляє у видачі ДТВ, спортсмен має право подати апеляцію виключно до апеляційного органу національного рівня.

4.4.3. Спортсмен міжнародного рівня повинен подати запит до своєї Міжнародної федерації.

4.4.3.1. Якщо спортсмен уже має ДТВ, виданий його Національною антидопінговою організацією на відповідну субстанцію або метод, і якщо ДТВ відповідає критеріям Міжнародного стандарту з терапевтичного використання, то Міжнародна федерація повинна його визнати. Якщо Міжнародна федерація вважає, що ДТВ не відповідає критеріям Міжнародного стандарту з терапевтичного використання, і відмовляється визнавати його, то Міжнародна федерація повинна негайно, вказавши причину відмови, повідомити спортсмена та його НАДО. У цьому випадку спортсмен або НАДО можуть протягом 21 дня з дати такого повідомлення передати справу на розгляд WADA. Якщо справа була передана WADA для розгляду, ДТВ, виданий НАДО, залишається чинним для тестування на змаганнях та для позазмагального тестування

національного рівня *(але є недійсним для змагань міжнародного рівня)* до прийняття рішення WADA. Якщо справа не була передана WADA на розгляд, ДТВ стає недійсним для будь-яких цілей по закінченні 21-денного терміну, передбаченого для подачі ДТВ на розгляд.

4.4.3.2. Якщо спортсмен не має ДТВ, виданого своєю НАДО щодо відповідної субстанції або методу, спортсмен повинен подати запит на ДТВ до своєї Міжнародної федерації, як тільки виникне така необхідність. Якщо Міжнародна федерація *(або НАДО, у випадку якщо вона погодилась розглянути запит від імені Міжнародної федерації)* відмовляє спортсмену, вона повинна негайно повідомити спортсмена про це, вказавши причину відмови. Якщо Міжнародна федерація надає спортсмену ДТВ, вона повинна повідомити про це не лише спортсмена, але й його НАДО, і якщо НАДО вважатиме, що ДТВ не відповідає критеріям, встановленим Міжнародним стандартом з терапевтичного використання, то вона має право протягом 21 дня з дати повідомлення передати цю справу на розгляд до WADA. Якщо НАДО передає справу на розгляд WADA, ДТВ, виданий Міжнародною федерацією, залишається чинним для змагань міжнародного рівня та для позазмагального тестування *(але не поширюється на змагання національного рівня)* до прийняття рішення WADA. Якщо НАДО не передає справу на розгляд WADA, дозвіл на ДТВ, виданий Міжнародною федерацією, стає чинним також для змагань національного рівня по закінченні 21-денного строку, передбаченого для подачі ДТВ на розгляд[14].

4.4.4. Організатор великого спортивного заходу може вимагати від спортсменів подавати запити на ДТВ, у випадку якщо вони мають намір використати заборонену субстанцію або заборонений метод у зв'язку зі змаганням. У такому випадку:

4.4.4.1. Організатор великого спортивного заходу повинен забезпечити доступний процес подання спортсменом запиту на ДТВ, якщо в нього ще немає відповідного ДТВ. Якщо ДТВ видано, він чинний лише на цьому змаганні.

4.4.4.2. Якщо у спортсмена вже є ДТВ, виданий його НАДО або Міжнародною федерацією, і якщо цей ДТВ відповідає критеріям Міжнародного стандарту з терапевтичного використання, організатор великого спортивного заходу повинен визнати такий ДТВ. Якщо організатор великого спортивного заходу вважає, що ДТВ не відповідає даним критеріям, і відмовляється його визнавати, він повинен поінформувати про це спортсмена негайно і з поясненням причин відмови.

[14] Коментар до статті 4.4.3: Якщо Міжнародна федерація відмовляється визнавати ДТВ, виданий НАДО, тільки тому, що не вистачає медичних документів або іншої інформації для виконання критерію Міжнародного стандарту з терапевтичного використання, справа не повинна передаватися до ВАДА. Натомість, пакет документів повинен бути доповнений і повторно переданий до Міжнародної федерації на розгляд. Якщо Міжнародна федерація обрала для тестування спортсмена, який не є спортсменом міжнародного рівня, то вона повинна визнати ДТВ, виданий такому спортсмену його НАДО.

4.4.4.3. Рішення організатора великого спортивного заходу визнавати чи не визнавати ДТВ може бути оскаржено спортсменом тільки в незалежному органі, створеному або призначеному для цієї мети організатором великого спортивного заходу. Якщо спортсмен не подає апеляцію *(або якщо рішення по апеляції приймається не на його користь),* він не може використовувати відповідну заборонену субстанцію або заборонений метод по відношенню до спортивного заходу, проте будь-який дозвіл, виданий його НАДО чи Міжнародною федерацією на дану субстанцію або метод, залишається дійсним за межами спортивного заходу[15].

4.4.5. Якщо АДО обирає для тестування спортсмена, який не є спортсменом міжнародного чи національного рівня, який використовує заборонену субстанцію або заборонений метод для терапевтичних цілей, АДО може дозволити йому подати запит на ретроактивний ДТВ.

4.4.6. WADA повинне переглядати рішення Міжнародної федерації не визнавати ДТВ, виданий НАДО, передане їй на перегляд спортсменом або НАДО спортсмена. Крім того, WADA повинне переглядати рішення Міжнародної федерації про видачу ДТВ, яке було направлене до WADA НАДО спортсмена. WADA може переглянути будь-яке рішення щодо ДТВ у будь-який час на прохання зацікавлених сторін або за власною ініціативою. Якщо рішення про видачу ДТВ відповідає всім критеріям, встановленим Міжнародним стандартом з терапевтичного використання, WADA не буде його змінювати. Якщо рі шення не відповідає вказаним критеріям, WADA відкличе його[16].

4.4.7. Будь-яке рішення Міжнародної федерації щодо ТВ *(або НАДО, яка погодилась розглянути запит від імені Міжнародної федерації),* яке WADA не переглядало, або, яке WADA переглядало, але не скасувало за результатами перегляду, може бути оскаржено спортсменом та/або НАДО виключно в CAC[17].

4.4.8. Рішення WADA про скасування ДТВ може бути оскаржене спортсменом, Національною антидопінговою організацією та/або Міжнародною федерацією виключно в CAC.

[15] Коментар до статті 4.4.4.3: Наприклад, підрозділ Ad Hoc CAC або подібний орган може діяти як незалежна апеляційна інстанція для окремих спортивних заходів, або ВАДА може погодитися виконувати цю функцію. Якщо ані CAC, ані ВАДА не виконують цю функцію, у ВАДА залишається право (але не обов'язок) переглядати у будь-який час рішення по ТВ, винесені у рамках спортивного заходу, відповідно до статті 4.4.6.

[16] Коментар до статті 4.4.6: ВАДА має право призначити плату для відшкодування витрат на: (а) перегляд, що проводиться відповідно до статті 4.4.6; (б) будь-який перегляд, який воно здійснило, якщо переглянуте рішення було скасовано.

[17] Коментар до статті 4.4.7: У таких випадках рішенням, на яке подається апеляція, є рішення Міжнародної федерації по ТВ, а не рішення ВАДА не переглядати рішення по ТВ або, розглянувши матеріали справи, не скасовувати його. Проте строк на подачу апеляції починається тільки після прийняття рішення ВАДА. У будь-якому випадку, розглядало ВАДА цю справу чи ні, воно повинне бути поінформоване про апеляцію на випадок, якщо вважатиме необхідним брати участь у розгляді апеляції.

4.4.9. Нездатність прийняти рішення щодо правильно поданого запиту на видачу/визнання ДТВ або про перегляд рішення по ТВ протягом розумного строку вважатиметься відмовою у задоволенні запиту.

Апеляція з приводу рішень по терапевтичному використанню може подаватися виключно в порядку, передбаченому статтею 4.4.

3.0. Визначення і трактування

3.1. Терміни, визначені у Кодексі, які використовуються в МСТВ:

АДАМС *(скор. від Система антидопінгового адміністрування і управління)*, або *ADAMS (скор. від Anti-Doping Administration&Management System)* — це система, призначена для керування базою даних, розміщеною в Інтернеті, шляхом введення, зберігання, поширення даних і складання звітів, розроблена для надання допомоги зацікавленим сторонам і WADA в їх антидопінговій діяльності за умови дотримання законодавства про захист персональних даних.

Антидопінгова організація *(Anti-Doping Organization)* — сторона-підписант, відповідальна за ухвалення правил, спрямованих на започаткування, впровадження і виконання будь-якої частини процесу допінг-контролю. Зокрема, антидопінговими організаціями є Міжнародний олімпійський комітет, Міжнародний параолімпійський комітет, інші Організатори великих спортивних заходів, які проводять тестування на своїх спортивних заходах, WADA, Міжнародні федерації та Національні антидопінгові організації.

Використання *(Use)* — використання, нанесення, ковтання, введення ін'єкційним шляхом або споживання будь-яким іншим способом будь-чого, що належить до Заборонених речовин або Заборонених методів.

Володіння *(Possession)* — фактичне фізичне володіння, або презюмоване володіння *(яке має місце, тільки якщо особа має виключний контроль або має намір набути контроль над забороненою речовиною або методом чи допуск до приміщення, в якому знаходиться заборонена речовина або заборонений метод);* за умови, однак, якщо особа не має виключного контролю над забороненою речовиною чи забороненим методом або допуску до місцезнаходження забороненої речовини чи методу, презюмоване володіння має місце тільки тоді, коли особа знала про наявність забороненої речовини або забороненого методу і мала намір заволодіти ними. Однак порушенням антидопінгових правил не вважаються ті випадки, коли особа просто володіє забороненою речовиною або методом, якщо перед тим, як вона отримає будь-яке повідомлення про порушення антидопінгових правил, вона здійснить конкретні дії з метою показати, що вона ніколи не намагалася володіти ними та відмовиться від володіння, заявивши про це антидопінговій організації. Одна будь-яка дія, протилежна вказаному у цьому визначенні, купівля *(включаючи через будь-які електронні або інші засоби)* забороненої речо-

вини або забороненого методу, становить володіння особою, яка здійснює покупку[18].

Дозвіл на терапевтичне використання *(TB) (Theurapeutic Use Exemption — TUE)* — дозвіл на терапевтичне використання, передбачений статтею 4.4.

Заборонена речовина *(Prohibited Substance)* — будь-яка речовина або клас речовин, наведених в Забороненому списку. Заборонений метод *(Prohibited Method)* — будь-який метод, включений до Забороненого списку. Заборонений список *(Prohibited List)* — список, який встановлює перелік заборонених речовин і заборонених методів.

Змагання *(Competition)* — одиничний забіг, заплив, гонка, матч, гра чи одинична дисципліна. Наприклад, баскетбольний матч або фінали Олімпійських спринтів на 100 метрів у легкій атлетиці. Для багатоетапних гонок та інших спортивних дисциплін, коли нагороди присуджуються щоденно або на інших проміжних підставах, відмінності між спортивною подією і змаганням встановлюються у відповідності до правил, ухвалених відповідною Міжнародною федерацією.

Змагальний період *(In-Competition).* Якщо інше не зазначено в правилах Міжнародної федерації або керівного органу відповідного спортивного заходу, "змагальний період" означає період, що починається за дванадцять годин до Змагання, в якому Спортсмен заявлений на участь і до кінця такого Змагання і процесу забору Проб, що відноситься до такого Змагання. Міжнародна федерація або керівний орган спортивного заходу може встановити "змагальний період", що відрізняється від періоду проведення спортивного заходу.

Національна антидопінгова організація (НАДО, *National Anti-Doping Organization)* — організація, визначена кожною країною, яка має повноваження і відповідає за ухвалення та впровадження антидопінгових правил, здійснення забору проб, обробку результатів тестування, проведення слухань на національному рівні. Якщо це призначення не було зроблено компетентними органами державної влади, такою структурою мають бути Національний олімпійський комітет або уповноважена ним організація.

Несприятливий результат аналізу *(Adverse Analytical Finding)* — повідомлення з лабораторії, акредитованої WADA, або іншої лабораторії, санкціонованої WADA, що відповідно до Міжнародного стандарту для лабораторій і відповідних Технічних документів у пробі виявлено наявність Забороненої речовини,

[18] За цим визначенням стероїди, виявлені в автомобілі спортсмена, становитимуть порушення, крім тих випадків, коли спортсмен доведе, що хтось інший користувався його автомобілем. У такому разі антидопінгова організація має довести, що, навіть якщо спортсмен не мав повного контролю над автомобілем, він знав про стероїди і мав намір встановити контроль над ними. Таким самим чином, якщо в домашній аптечці спортсмена, до якої мали доступ спортсмен та його подружжя, виявлено стероїди, антидопінгова організація має довести, що спортсмен знав про наявність стероїдів в аптечці і мав намір встановити над ними контроль. Сам акт купівлі Забороненої речовини становить Володіння, навіть коли продукт не доставлено, отримано іншою особою або відправлено на адресу третьої особи.

або її Метаболітів, або Маркерів *(включно з підвищеною кількістю ендогенних речовин)*, або отримано докази Використання Забороненого методу.

Організатор великого спортивного заходу *(Major Event Organizations)* — континентальні асоціації національних олімпійських комітетів та інші міжнародні організації, що об'єднують декілька видів спорту і виступають як керівні органи для континентальних, регіональних та інших міжнародних спортивних заходів.

Призначення *(Administration)* — надання, постачання, контроль, сприяння, інший вид участі у використанні або спробі використання іншою Особою Забороненої речовини або Забороненого методу. Проте дане визначення не поширюється на добросовісні дії медичного персоналу по використанню Забороненої речовини або Забороненого методу з реальною виправданою терапевтичною метою або з іншим прийнятним поясненням та не поширюється на дії по застосуванню Заборонених речовин, які не заборонені у позазмагальний період, якщо тільки обставини в цілому не вказують на те, що Заборонені речовини не призначалися для використання з реальною виправданою терапевтичною метою або були спрямовані на покращення спортивних результатів.

Спортсмен *(Athlete)* — будь-яка особа, яка займається спортом на міжнародному *(як це встановлено кожною Міжнародною федерацією)* або національному рівні *(як це встановлено кожною Національною антидопінговою організацією)*. Антидопінгова організація має право на власний розсуд застосовувати антидопінгові правила до спортсмена, який не є спортсменом ані міжнародного, ані національного рівня, поширюючи визначення "спортсмен" і на них. Стосовно спортсменів, які не є спортсменами ані міжнародного, ані національного рівня, антидопінгова організація може діяти наступним чином: провести неповне тестування або не проводити тестування взагалі, аналізувати проби не на весь перелік Заборонених речовин; вимагати надання меншої кількості інформації про місцезнаходження або взагалі не вимагати її надання; не вимагати завчасного подання запитів на ТВ[19].

Спортивний захід *(Event)*. Серія окремих змагань, що проводяться разом однією керівною організацією (наприклад, Олімпійські ігри, чемпіонати світу FINA або Панамериканські ігри).

[19] Проте, якщо спортсмен, який перебуває під юрисдикцією антидопінгової організації і виступає на рівні нижче міжнародного і національного, вчиняє порушення антидопінгових правил, передбачене статтями 2.1, 2.3 або 2.5, до нього застосовуються наслідки, передбачені Кодексом (за винятком статті 14.3.2). Для цілей статті 2.8 і статті 2.9, а також для проведення інформаційних і освітніх програм спортсменом визнається будь-яка Особа, яка займається спортом під юрисдикцією будь-якої сторони-підписанта, фінали Олімпійських спринтів на 100 метрів у легкій атлетиці. Для багатоетапних гонок та інших спортивних дисциплін, коли нагороди присуджуються щоденно або на інших проміжних підставах, відмінності між спортивною подією і змаганням встановлюються у відповідності до правил, ухвалених відповідною Міжнародною федерацією.

Сторони-підписанти *(Signatories)* — ті організації, що підписали Кодекс і погодилися виконувати його, як це визначено у статті 23 Кодексу.

Тестування *(Testing)* — частини процесу допінг-контролю, включаючи складання плану збору проб, збір проб, поводження з ними, а також доставку проб до лабораторії.

3.2. Терміни і визначення з Міжнародного стандарту по захисту приватного життя та персональних даних, що використовуються в Міжнародному стандарті з ТВ:

Особиста інформація *(Personal Information):* Інформація, включаючи, без обмежень, будь-яку конфіденційну особисту інформацію, що стосується ідентифікованого учасника або учасника, особу якого можливо встановити, або що стосується інших осіб, інформація про яких оброблюється лише в рамках антидопінгової діяльності антидопінгових організацій[20].

3.3. Викладені нижче терміни застосовуються тільки в Міжнародному стандарті з терапевтичного використання:

Терапевтичний *(Therapeutic):* Лікування або пов'язане з лікуванням будь-якого медичного стану, застосування відновлювальних речовин або методів, забезпечення або надання допомоги у лікуванні.

Комітет з терапевтичного використання *(або "КТВ") (Therapeutic Use Exemption Committee (or "TUEC")):* Структура, створена Антидопінговою організацією для розгляду запитів на ТВ.

КТВ *WADA (WADA TUEC)*: Колегія, створена Антидопінговою організацією для розгляду запитів на ТВ, прийнятих іншими антидопінговими організаціями.

Стандарти і процес видачі дозволу на терапевтичне використання

4.0. Отримання ДТВ

4.1. Спортсмену може бути видано ДТВ, якщо *(й тільки якщо)* він/вона продемонструє, що дотримано кожну з таких умов:

- заборонена субстанція або заборонений метод необхідний для лікування гострого або хронічного захворювання, і що незастосування

[20] Коментар до 3.2: Має на увазі, що особиста інформація включає,але не обмежується наступним: ім'я спортсмена, дата народження, контактна інформація, належність до спортивних організацій, інформація про місцезнаходження, інформація про видані дозволи на ТВ (якщо є), результати тестування, інформація, що стосується обробки результатів (включаючи відомості про слухання, накладені санкції та апеляції). Особиста інформація також містить особисті дані і контактну інформацію, що стосується інших Осіб, а саме: медичного персоналу й інших осіб, відповідальних за роботу зі спортсменом, його лікування та надання йому допомоги в рамках антидопінгової діяльності. Така інформація вважається особистою інформацією і її використання регулюється даним Стандартом протягом усього періоду її обробки, незалежно від того, чи залишається вказана особа задіяною в організованому спорті.

даної забороненої субстанції або забороненого методу призведе до значного погіршення здоров'я спортсмена;

- терапевтичне використання забороненої субстанції або забороненого методу малоймовірно може призвести до додаткового покращення спортивного результату, крім очікуваного покращення стану здоров'я спортсмена, після проведеного лікування гострого або хронічного захворювання;
- відсутність розумної терапевтичної альтернативи використанню забороненої субстанції або забороненого методу;
- необхідність використання забороненої субстанції або забороненого методу не є наслідком, повністю або частково, попереднього використання *(без ДТВ)* субстанції або методу, заборонених на момент їх використання[21].

4.2. Спортсмен, якому потрібно використати заборонену субстанцію або заборонений метод з терапевтичних причин, повинен отримати ДТВ до початку використання або володіння відповідною субстанцією або методом, якщо тільки до нього не застосовується один з винятків, вказаних у статті 4.3.

4.3. Спортсмену може бути видано ретроактивний ДТВ забороненої субстанції або забороненого методу в таких випадках:

- була необхідність у наданні невідкладної медичної допомоги або лікуванні гострого медичного стану;
- з огляду на інші виняткові обставини у спортсмена не було достатньої кількості часу або можливості для того, щоб подати запит, а у КТВ — для того, щоб розглянути запит до забору проби;
- застосовувані правила вимагали від спортсмена або дозволяли спортсмену подати запит на ретроактивний ДТВ[22];
- WADA й антидопінгова організація, до якої надійшов або має надійти запит на ретроактивний ДТВ, домовились, що принцип справедливості вимагає видачі ретроактивного ДТВ[23].

[21] Коментар до статті 4.1: Коли Комітет з видачі дозволів на терапевтичне використання заборонених субстанцій вирішує, чи визнавати ДТВ, виданий іншою АДО, і коли ВАДА переглядає рішення щодо видачі дозволу на ТВ, питання буде однаковим, як для КТВ, який розглядає запит на дозвіл відповідно до статті 6, чи демонстрував спортсмен баланс вірогідності того, що виконані всі умови статті 4.1. Документи "Медична інформація на підтримку рішень КТВ", розміщені на сайті ВАДА, повинні використовуватися для застосування вказаних критеріїв стосовно конкретних захворювань.

[22] Коментар до 4.3(в): Таким спортсменам настійно рекомендується мати готовий повний комплект медичних документів, що підтверджують відповідність умовам видачі ДТВ, передбаченим статтею 4.1, у випадку виникнення необхідності подачі запиту на ретроактивний ДТВ після здачі проби.]

[23] Коментар до 4.3(д): Якщо ВАДА та/або антидопінгова організація не згодні із застосуванням статті 4.3 (д), це не може бути оскаржено ані в якості захисту протягом провадження щодо можливого порушення антидопінгового правила, ані шляхом подачі апеляції, ані іншим чином.

5.0. Відповідальність Антидопінгових організацій щодо ДТВ

5.1. Стаття 4.4 Кодексу визначає:

- які антидопінгові організації мають повноваження з прийняття рішень, що стосуються ТВ;
- як дані рішення по ТВ повинні визнаватися і виконуватися іншими антидопінговими організаціями;
- коли рішення по ТВ можуть бути переглянуті та/або на них може бути подано апеляцію.

Стаття 4.4.2 Кодексу визначає повноваження Національної антидопінгової організації щодо прийняття рішень по ДТВ стосовно спортсменів, які не є спортсменами міжнародного рівня. У випадку виникнення питання про те, яка Національна антидопінгова організація повинна розглядати запит на ДТВ від спортсмена, який не є спортсменом міжнародного рівня, вирішуватиме WADA. Рішення WADA є остаточним і таким, що не підлягає оскарженню. У випадку, коли вимоги і вказівки національної політики змушують Національну антидопінгову організацію під час складання плану розподілу проб виокремлювати деякі види спорту як пріоритетні *(як це передбачається статтею 4.4.1 Міжнародного стандарту з тестування і розслідувань),* Національна антидопінгова організація може відмовитися розглядати запити на ДТВ, подані до здачі проби, від спортсменів, які виступають у деяких або всіх видах спорту, що не відносяться до пріоритетних. Проте в такому випадку вона повинна дозволити будь-якому спортсмену, який здав пробу, подати запит на ретроактивний ДТВ. Національна антидопінгова організація повинна публікувати свою політику стосовно ДТВ на своєму веб-сайті з метою дотримання прав зацікавлених спортсменів.

5.2. Кожна Національна антидопінгова організація, Міжнародна федерація і організатор великого спортивного заходу повинні створити КТВ для розгляду відповідності запитів на видачу або визнання ДТВ критеріям, встановленим у статті 4.1[24].

- КТВ повинен складатися як мінімум з трьох лікарів, які мають досвід у лікуванні та відновленні спортсменів, а також володіють ґрунтовними знаннями в галузі клінічної та спортивної медицини та медичного контролю. У тих випадках, коли йдеться про спортсменів з обмеженими фізичними можливостями, хоча б один із членів КТВ повинен володіти досвідом лікування та догляду за спортсменами з обмеженими фізичними можливостями або мати досвід лікування захворювання, пов'язаного з обмеженням фізичних можливостей даного спортсмена;

[24] Коментар до статті 5.2: Хоча організатор великого спортивного заходу може піти шляхом автоматичного визнання виданих раніше ДТВ, повинен все одно бути створений механізм подачі і розгляду запитів на ДТВ від спортсменів, які беруть участь у спортивному заході, якщо у них виникне така необхідність. На свій розсуд організатор великого спортивного заходу може створити власний КТВ для цих цілей або за договором передати ці функції третій стороні (такий як SportAccord). Мета в кожному випадку завжди одна — спортсмени, які беруть участь у даному спортивному заході, повинні мати можливість отримати ДТВ до початку своєї участі в змаганнях.

- для забезпечення відповідного рівня незалежності під час прийняття рішень більшість членів КТВ не повинні залежати від антидопінгової організації, яка їх призначила. Усі члени КТВ повинні підписати декларацію про відсутність конфлікту інтересів і конфіденційності *(зразок даної заяви доступний на веб-сайті WADA).*

5.3. Кожна Національна антидопінгова організація, Міжнародна федерація й організатор великого спортивного заходу повинні розробити чіткий процес подачі запиту на ДТВ у свої КТВ, який би відповідав вимогам даного Міжнародного стандарту. Дана організація, як мінімум, зобов'язана опублікувати детальну процедуру подачі запиту на ДТВ на своєму веб-сайті та надіслати її WADA. WADA може опублікувати цю інформацію на власному сайті.

5.4. Кожна Національна антидопінгова організація, Міжнародна федерація й організатор великого спортивного заходу повинні негайно інформувати *(англійською або французькою мовами)* про всі прийняті рішення КТВ про видачу або відмову у видачі ДТВ, а також про рішення визнавати чи не визнавати ДТВ, виданий іншою антидопінговою організацією, через систему АДАМС або іншу схвалену WADA систему. По відношенню до виданих ДТВ повідомлення повинні включати *(англійською або французькою мовами):*

- не тільки схвалену до вживання субстанцію або метод, а й дозу(и) препарату, частоту прийому, дозволений шлях уведення, термін дії ДТВ і будь-які інші умови, встановлені у зв'язку з видачею ДТВ;
- форму запиту на ДТВ і відповідну клінічну інформацію *(перекладені англійською або французькою мовами),* що підтверджує, що стосовно даного ДТВ дотримано умови статті 4.1 *(вся інформація буде доступна тільки для WADA, Національної антидопінгової організації, Міжнародної федерації й організатора великого спортивного заходу, що організував спортивний захід, у якому спортсмен хоче взяти участь)*[25].

5.5. У випадку, коли Національна антидопінгова організація видає спортсмену дозвіл на ТВ, вона повинна попередити його/її письмово, що:

- виданий ДТВ діє тільки на національному рівні;
- якщо спортсмен стає спортсменом міжнародного рівня або бере участь у Міжнародному спортивному заході, то ДТВ не діятиме для цього рівня, поки дозвіл не буде визнано Міжнародною федерацією або організатором великого спортивного заходу відповідно до статті 7.1.

Згодом Національна антидопінгова організація повинна допомогти спортсмену визначити, коли йому/їй необхідно подати запит на визнання ДТВ в Міжнародну федерацію або організатору великого спортивного заходу, а також повинна надати необхідну допомогу в процесі визнання, виданого нею ДТВ.

[25] Коментар до 5.4: Процес визнання ДТВ значно полегшується, якщо використовується система АДАМС.

5.6. Кожна Міжнародна федерація і організатор великого спортивного заходу повинні опублікувати інформацію *(як мінімум, на видному місці на своєму веб-сайті, а також відіславши інформацію у WADA)*, у якій чітко буде описано:

- які спортсмени, що потрапляють під їх юрисдикцію, повинні подавати запити на ДТВ і коли;
- які рішення по ДТВ інших антидопінгових організацій вони автоматично визнають в силу поданого запиту відповідно до статті 7.1*(а);*
- які рішення по ДТВ інших антидопінгових організацій вимагають визнання, відповідно до статті 7.1*(б).* WADA може опублікувати таку інформацію на своєму веб-сайті.

5.7. Якщо спортсмен, який має ДТВ, виданий Національною антидопінговою організацією, стає спортсменом міжнародного рівня або бере участь у Міжнародному спортивному заході, то даний ДТВ не матиме сили, поки не буде визнаний відповідною Міжнародною федерацією, відповідно до статті 7.0.

Будь-який ДТВ, виданий Міжнародною федерацією спортсмену, який бере участь у Міжнародному спортивному заході, організованому організатором великого спортивного заходу, не вважатиметься дійсним, якщо тільки і до тих пір, поки відповідний організатор великого спортивного заходу не визнає виданий ДТВ, відповідно до статті 7.0.

Як результат, якщо Міжнародна федерація або організатор великого спортивного заходу *(залежно від обставин)* відмовляються визнавати ДТВ, то *(з урахуванням прав спортсмена на подачу апеляції і перегляд)* даний ДТВ не може виправдати наявність, використання, володіння або призначення забороненої субстанції чи забороненого методу, вказаного в ДТВ, по відношенню до даної Міжнародної федерації або організатора великого спортивного заходу.

6.0. Процес подачі запиту на ДТВ

6.1. Спортсмену, якому потрібний ДТВ, слід подати запит заздалегідь. Для отримання дозволу на використання субстанцій, заборонених тільки у змагальний період, спортсмену слід подати запит не менш ніж за 30 днів до початку змагання, якщо не йдеться про екстрені або виняткові ситуації. Запит слід подавати в його/її Національну антидопінгову організацію, Міжнародну федерацію та/або організатору великого спортивного заходу *(залежно від обставин),* використовуючи встановлену форму запиту на ДТВ. Антидопінгові організації повинні розмістити форму запиту на ДТВ, яку вони хочуть, щоб спортсмени використовували у вільному доступі для скачування на своїх сайтах. Форма може бути змінена антидопінговими організаціями шляхом включення запитів про надання додаткової інформації, але жоден з розділів або пунктів, представлених у шаблоні, не може бути видалений.

6.2. Спортсмен повинен подавати запит на ДТВ у відповідну антидопінгову організацію через систему АДАМС або в іншому порядку, як це встановлено антидопінговою організацією. Форма повинна супроводжуватися:

- заявою лікаря, який має відповідну кваліфікацію, яка свідчить, що спортсмен потребує використання забороненої субстанції або забороненого методу з терапевтичними цілями;
- докладною історією хвороби, включаючи документи від лікарів, які спочатку поставили діагноз *(у випадках, коли це можливо),* і результати лабораторних та клінічних досліджень, а також дослідження із зображеннями *(КТ, МРТ, рентгенографія),* що стосуються даного запиту[26].

6.3. Спортсмен повинен зберігати копії запиту на ДТВ і всіх документів і матеріалів, поданих на підтримку даного запиту на ДТВ.

6.4. Запит на ДТВ буде розглядатися КТВ тільки після отримання відповідним чином заповненого запиту разом з усіма супутніми документами. Не повністю заповнений запит буде повернений спортсмену для заповнення та повторного надання.

6.5. КТВ може запитати у спортсмена або його/її лікаря будь-яку додаткову інформацію, аналізи, дослідження із зображеннями *(КТ, МРТ, рентгенографія)* та іншу інформацію, яку вважатиме необхідною для розгляду запиту спортсмена; та/або звернутися за допомогою до інших медичних чи наукових експертів, якщо буде вважати це за потрібне.

6.6. Будь-які витрати, що виникли в ході подання запиту на ДТВ і надання додаткових матеріалів на вимогу КТВ, несе спортсмен.

6.7. КТВ повинен прийняти рішення про видачу або про відмову у видачі ДТВ у якомога коротші строки, зазвичай *(якщо тільки не виникають виняткові обставини)* рішення приймається протягом 21 дня з дати отримання повністю оформленого запиту. Коли запит на ДТВ зроблено завчасно до початку спортивного заходу, КТВ повинен докласти всіх зусиль для прийняття рішення до початку даного спортивного заходу.

6.8. Рішення КТВ має бути повідомлено спортсмену письмово і має бути доступне WADA та іншим антидопінговим організаціям через систему АДАМС або іншу систему, схвалену WADA, відповідно до статті 5.4;

- рішення видати ДТВ повинне обов'язково містити дозування, частоту прийому, шлях введення і тривалість введення забороненої субстанції або забороненого методу, прийом якого дозволяється КТВ, із зазначенням клінічних обставин, а також будь-яких умов, встановлюваних у зв'язку з видачею ДТВ;
- рішення про відмову у видачі ДТВ повинно включати пояснення причин відмови.

6.9. Кожний ДТВ має суворо обумовлений термін дії, встановлений у рішенні КТВ, по закінченні якого ДТВ втрачає чинність. Якщо спортсмену необхідно продовжувати використання забороненої субстанції або забороненого методу після закінчення терміну дії ДТВ, він/вона повинні подати новий за-

[26] Коментар до 6.2(б): Інформація стосовно діагнозу, лікування та терміну дії документів повинна відповідати документам ВАДА, розміщеним у розділі "Медична інформація на підтримку рішень КТВ".

пит на ДТВ до закінчення терміну дії попереднього ДТВ так, щоб у КТВ було достатньо часу для прийняття рішення до того, як попередній ДТВ втратить чинність[27].

6.10. ДТВ може бути відкликаний до закінчення терміну дії, якщо спортсмен не виконує вимоги або умови, встановлені антидопінговою організацією, яка видала даний ДТВ. Також ДТВ може бути змінений після розгляду WADA або апеляції.

6.11. Коли несприятливий результат аналізу оголошується незабаром після скасування або закінчення терміну дії ДТВ, виданого на використання виявленої забороненої субстанції, антидопінгова організація, проводячи попереднє розслідування несприятливого результату аналізу *(стаття 7.2 Кодексу),* повинна з'ясувати, чи є факт виявлення забороненої субстанції результатом використання даної субстанції до закінчення терміну дії, відкликання або перегляду ДТВ. У разі позитивної відповіді, таке використання (і відповідно наявність забороненої субстанції в пробі спортсмена) не є порушенням антидопінгового правила.

6.12. У випадку, коли після отримання спортсменом ДТВ йому/їй буде потрібно істотно змінити дозування, частоту, шлях або тривалість введення забороненої субстанції чи забороненого методу, зазначених у ДТВ, він/вона повинні подати новий запит на ДТВ. Якщо наявність, використання, володіння або призначення забороненої субстанції або забороненого методу не відповідає умовам виданого ДТВ, то факт наявності у спортсмена ДТВ не завадить вважати дані дії порушенням антидопінгових правил.

7.0. Процес визнання ДТВ

7.1. Стаття 4.4 Кодексу вимагає визнання антидопінговими організаціями ДТВ, виданих іншими антидопінговими організаціями, які відповідають вимогам статті 4.1. Відповідно, якщо у спортсмена, на якого поширюються вимоги Міжнародної федерації або організатора великого спортивного заходу, вже є ДТВ, то йому/їй не треба подавати запит на новий ДТВ у Міжнародну федерацію або організатору великого спортивного заходу. Замість цього:

- Міжнародна федерація або організатор великого спортивного заходу можуть опублікувати повідомлення про автоматичне визнання рішень щодо ДТВ, прийнятих відповідно до статті 4.4 Кодексу *(або певних категорій таких рішень, наприклад, прийнятих певними антидопінговими організаціями, або тих, що стосуються певних заборонених субстанцій)*, за умови, що повідомлення про такі рішення робляться відповідно до статті 5.4, і тому вони доступні для розгляду WADA. Якщо ДТВ спортсмена потрапляє в категорію ДТВ, автоматично визнаваних

[27] Коментар до 6.9: При визначенні терміну дії ДТВ слід керуватися документами ВАДА, розміщеними в розділі "Медична інформація на підтримку рішень КТВ".

вищевказаним чином при його видачі, то йому/їй не треба вчиняти ніяких подальших дій[28];

- за відсутності автоматичного визнання ДТВ, спортсмен повинен подати запит на визнання ДТВ у відповідну Міжнародну федерацію або організатору великого спортивного заходу через систему АДАМС або в іншому порядку, встановленому Міжнародною федерацією чи організатором великого спортивного заходу. Запит повинен містити копію ДТВ, першу форму запиту і супутні медичні документи, зазначені в статтях 6.1 та 6.2 *(за винятком тих випадків, коли Національна антидопінгова організація, яка видала ДТВ, вже внесла даний ДТВ і супутню медичну інформацію в АДАМС або іншу систему, схвалену WADA відповідно до статті 5.4).*

7.2. Не повністю заповнені запити на визнання ДТВ будуть повернуті спортсмену для подальшої доробки і повторного подання. Крім того, КТВ може запитати у спортсмена або його/її лікаря будь-яку додаткову інформацію, аналізи, дослідження із зображеннями *(КТ, МРТ, Рентген),* та іншу інформацію, яку вважатиме необхідною для розгляду запиту спортсмена; та/або звернутися по допомогу до інших медичних чи наукових експертів, якщо вважатиме це необхідним.

7.3. Будь-які витрати, що виникли в ході подання запиту на визнання ДТВ і надання додаткових матеріалів на вимогу КТВ, несе спортсмен.

7.4. КТВ повинен прийняти рішення про видачу або про відмову у видачі ДТВ у якомога коротші строки; зазвичай *(якщо тільки не виникають виняткові обставини)* рішення приймається протягом 21 дня з дати отримання повністю оформленого запиту. Коли запит на ДТВ зроблений завчасно до початку спортивного заходу, КТВ повинен докласти всіх зусиль для прийняття рішення до початку даного спортивного заходу.

7.5. Рішення КТВ повинне бути повідомлене спортсмену письмово і бути доступним WADA та іншим антидопінговим організаціям через систему АДАМС або іншу систему, схвалену WADA. Рішення не визнавати ДТВ повинне містити пояснення причин.

8.0. Перегляд рішень щодо ДТВ WADA

8.1. Стаття 4.4.6 Кодексу передбачає, що WADA в низці випадків повинне переглядати рішення Міжнародних федерацій з ДТВ, а також може перегля-

[28] Коментар до 7.1(a): Для зменшення навантаження на спортсменів, настійно рекомендується автоматично визнавати ДТВ, повідомлення про які висилаються відповідно до статті 5.4. Якщо Міжнародна федерація або організатор великого спортивного заходу не хочуть автоматично визнати всі ДТВ, то їм слід автоматично визнати стільки ДТВ, скільки можливо, наприклад, шляхом опублікування списку антидопінгових організацій, чиї рішення по ДТВ будуть визнаватися автоматично, та/або списку заборонених субстанцій, ДТВ на які будуть автоматично визнаватися. Опублікування повинне відбуватися у порядку, визначеному у статті 5.3, а саме: оголошення повинне бути розміщене на сайті Міжнародної федерації і відправлене до ВАДА і Національних антидопінгових організацій.

дати будь-яке інше рішення по ДТВ, у кожному випадку визначаючи відповідність вимогам статті 4.1. Для здійснення перегляду рішень WADA має створити КТВ WADA, що відповідає вимогам статті 5.2.

8.2. Кожен запит на перегляд рішення по ДТВ у WADA повинен бути представлений письмово і супроводжуватися оплатою збору, встановленого WADA, а також інформацією, зазначеною у статті 6.2 *(у разі перегляду відмови у ДТВ, всю інформацію, яку спортсмен надавав під час першої подачі запиту на ДТВ).* Копія запиту на перегляд повинна бути направлена організації, рішення якої підлягає перегляду, та спортсмену *(якщо він/вона не вимагає перегляду).*

8.3. У разі, якщо запит на перегляд зроблений відносно рішення, яке WADA не повинне переглядати, то WADA повинне повідомити спортсмена в найкоротші строки про своє рішення направляти запит на перегляд до КТВ WADA чи ні. Якщо WADA прийме рішення не передавати справу на розгляд КТВ WADA, то збір за подачу запиту буде повернений спортсмену. Будь-яке рішення WADA не направляти запит на перегляд є остаточним і не підлягає оскарженню. Однак відповідно до статті 4.4.7 Кодексу, саме рішення по ДТВ може бути оскаржене.

8.4. У тих випадках, коли подано запит на перегляд рішення Міжнародної федерації, яке WADA зобов'язане переглянути, WADA все ж може повернути рішення назад до Міжнародної федерації:

- для уточнення (наприклад, якщо причини нечітко вказані в рішенні);
- для перегляду рішення самою Міжнародною федерацією *(наприклад, якщо у видачі ДТВ було відмовлено тільки на тій підставі, що були відсутні медичні дослідження й інша інформація, що підтверджує відповідність вимогам статті 4.1).*

8.5. У разі, якщо запит був направлений у КТВ WADA, КТВ WADA може запитати в антидопінгової організації та/або спортсмена будь-яку додаткову інформацію, передбачену статтею 6.5, та/або звернутися за допомогою до інших медичних чи наукових експертів, якщо буде вважати це необхідним.

8.6. КТВ WADA повинен скасувати будь-який виданий ДТВ, що не відповідає вимогам статті 4.1. Якщо скасовується проспективний ДТВ *(а не ретроактивний ДТВ),* то відкликання набуває чинності з дати, зазначеної WADA *(яка не повинна бути раніше дати повідомлення спортсмена).* Таке відкликання не має зворотної сили, і результати спортсмена до дати його повідомлення не повинні бути анульовані. Відкликання ретроактивного ДТВ має зворотну силу.

8.7. КТВ WADA має скасувати будь-яку відмову у видачі ДТВ, якщо поданий запит відповідає вимогам статті 4.1, тобто він повинен видати ДТВ.

8.8. У тому випадку, якщо КТВ WADA переглядає рішення по ДТВ Міжнародної федерації, яке було передано йому у відповідності зі статтею 4.4.3 Кодексу *(тобто обов'язковий перегляд),* він може вимагати від антидопінгової організації, яка "програла" *(тобто антидопінгова організація, чию точку зору він не підтримав):*

- відшкодувати збір на подання запиту стороні, яка подала такий запит *(у тих випадках, де це доречно);*
- відшкодувати витрати WADA, понесені в ході такого перегляду, в межах, в яких вони не покриваються сумою збору за звернення.

8.9. Якщо КТВ WADA скасовує рішення по ДТВ, яке WADA вирішило переглянути з власної ініціативи, WADA може вимагати відшкодування витрат WADA з розгляду даної справи антидопінговою організацією, яка прийняла таке рішення.

8.10. WADA повинне негайно повідомити мотиване рішення КТВ WADA спортсмену та його/її Національній антидопінговій організації та Міжнародній федерації *(та, коли необхідно, організатору великого спортивного заходу).*

9.0. Конфіденційність інформації

9.1. Збір, зберігання, обробка, розкриття та збереження особистої інформації у процесі розгляду запиту на ДТВ повинні здійснюватися антидопінговими організаціями та WADA у відповідності до вимог Міжнародного стандарту про захист приватного життя та персональних даних.

9.2. Спортсмен, що подає запит на видачу ДТВ або на визнання рішення по ТВ, повинен дати письмову згоду:

- на передачу всієї інформації, що відноситься до запиту, членам усіх КТВ, які відповідно до даного Міжнародного стандарту уповноважені розглядати запит, іншим незалежним медичним або науковим експертам, а також усім співробітникам *(включаючи співробітників WADA),* залученим до обробки, розгляду або оскарження запиту на ДТВ;
- на розкриття лікарем спортсмена членам КТВ будь-якої інформації, яка стосується його здоров'я, яку КТВ вважатиме необхідною для розгляду та прийняття рішення за запитом спортсмена;
- повідомлення про рішення щодо запиту усім антидопінговим організаціям, які володіють повноваженнями з тестування спортсмена та/або на обробку результатів тестування спортсмена[29].

9.3. Запит на ТВ повинен розглядатися із дотриманням принципів суворої лікарської таємниці. Члени КТВ, незалежні експерти і відповідні співробітники антидопінгової організації повинні виконувати всі свої дії, дотичні до процесу, у суворій конфіденційності і повинні підписати належні угоди про дотримання конфіденційності. Зокрема, вони повинні тримати конфіденційною наступну інформацію:

- усю медичну інформацію та дані, надані спортсменом та лікарем(-ями), які залучені до лікування спортсмена;

[29] Коментар до 9.2: До початку збору особистої інформації або отримання згоди спортсмена антидопінгова організація повинна довести до відома спортсмена інформацію, викладену в статті 7.1 Міжнародного стандарту, про захист приватного життя та персональних даних.

- усіх даних, зазначених у запиті, включаючи прізвище та ім'я лікаря(-рів), залучених у процес.

9.4. Якщо спортсмен забажає відкликати право КТВ на отримання будь-якої інформації стосовно його здоров'я від його/її імені, спортсмен повинен письмово повідомити свого лікаря про це, беручи до уваги те, що в результаті відкликання запит спортсмена на ДТВ абозапит на визнання діючого ДТВ буде вважатися відкликаним без прийняття рішення про надання/визнання ДТВ.

9.5. Антидопінгові організації повинні використовувати інформацію, надану спортсменом під час подачі запиту на ДТВ, тільки з метою розгляду запиту й в контексті розслідування можливого порушення антидопінгового правила і подальшого провадження.

2.4. Перспективи вирішення проблеми допінгу у спорті

Незважаючи на всі досягнення у розробці та впровадженні найсучасніших методів виявлення допінгу, є всі підстави вважати, що впровадження у практику спортивної підготовки нових допінгових речовин та методів завжди випереджатиме можливості допінг-контролю. Навіть якщо просто зіставити фінансову міць *(і науковий потенціал, що з неї випливає)*, з одного боку — ВАДА, а з іншого — сучасної фармацевтичної індустрії, то з цього вже стає зрозуміло — допінг-контроль завжди відставатиме на роки, а то й на десятиліття.

Сучасний рівень розвитку фармакологічної науки на основі квантово-механічних розрахунків, аналізу стереохімії сполук, з'ясування електронної структури та активних зон препаратів, здатних вступати у взаємодію з рецепторами для фармакологічних засобів, а також застосування вже добре відпрацьованих математичних програм спрямованого синтезу та дослідження первинних і вторинних фармакологічних реакцій дозволяє створити теоретичну модель і незабаром здійснити синтез нового допінгу, який би відрізнявся як за хімічною структурою, так і за механізмами дії. Тому в принципі можна припустити, що будуть синтезовані нові хімічні сполуки, які володіють заданими властивостями, що дозволить використовувати їх як допінги.

У різних країнах, особливо в США, Німеччині, Японії, Великобританії та інших, на рік проходить скринінговий аналіз тисяч нових хімічних сполук щодо виявлення засобів, якими можна було б лікувати онкологічні захворювання, цукровий діабет і багато інших хвороб. Серед них, напевно, є не один десяток речовин з допінговою дією. Але жодна країна не зможе дозволити собі створення глобальної служби, яка займатиметься пошуком нових допінгів: це дуже дорого, з одного боку, і довго за часом, з іншого.

Однак уже встановлено закономірності зв'язку хімічної структури з дією в певних гомологічних рядах хімічних сполук дозволяють з певною часткою ймовірності знайти препарат, який не буде зареєстрований методами допінгової експертизи, що застосовуються в даний час.

Таким чином, існують всі теоретичні передумови для наступного прогнозу: розробка та впровадження у практику спортивної підготовки нових допінгових речовин та методів завжди випереджатиме розробку та впровадження у практику допінг-контролю способів виявлення зазначених речовин та методів. Практика повністю підтверджує цей висновок. Яскравим прикладом такого підтвердження є випадок з анаболічним стероїдом тетрагідрогестриноном *(THG)*. Про випадки його застосування заявила Міжнародна федерація легкоатлетичних асоціацій *(ІААФ)*, яка виступила з публічною заявою після того, як отримала від Антидопінгового агентства США відомості, що в пробах низки аме-

риканських спортсменів було виявлено "новий" стероїд. "Новий" не тому, що він насправді новий, а просто тому, що донедавна він не був відомий фахівцям з допінг-контролю. Причому в невіданні фахівці антидопінгової служби, а отже, і світова громадськість, могли б перебувати і зараз, якби не інкогніто, за деякими даними, якийсь тренер-американець не передав у допінгову лабораторію Каліфорнійського університету шприц із залишками препарату. Отримавши це завдання, фахівці виявили дизайнерський стероїд THG. Пізніше експерти Антидопінгового агентства США піддали повторному дослідженню проби майже 400 спортсменів і дійшли висновку, що кілька десятків людей, у тому числі й видатних спортсменів, використовували цю заборонену речовину.

У будь-якому випадку, поява нових допінгових препаратів йтиме попереду порівняно з розробкою методів їх застосування. Перспективними в плані використання як допінг можуть виявитися речовини, які відповідають таким критеріям:

- близькість за хімічною структурою до природних метаболітів;
- включення в основні метаболічні реакції та прискорення їх *(аналогічно вітамінам та гормонам)*;
- вплив на обмін речовин у м'язовій тканині, на синтез білка та ферментів за аналогією з анаболічними стероїдами;
- оптимізуючий *(у ряді випадків — стимулюючий)* вплив на фізіологічні та біохімічні процеси в центральній нервовій системі, гангліях та нервово-м'язових синапсах;
- можливо, подібність із короткими амінокислотними залишками: дипептидами, трипептидами, тетрапептидами тощо, багато з яких уже вивчені;
- можливо, подібність з похідними піридину і піримідину, які складають основу нуклеїнових кислот, а самі мають потужну фармакодинамічну дію;
- можливо, подібність до ендорфінів, енкефалінів, простагландинів або впливу на їхнє вироблення в організмі.

Таким чином, на сьогодні проблема допінгу у спорті досить складна і штучно заплутана. У своїй монографії *(2002)* Л. А. Остапенко та М.В. Клєстов пишуть: "У спорті ж допінги існуватимуть доти, доки ціннісні орієнтації суспільства будуть зосереджені у сфері матеріальних інтересів. Поки спорт відображає соціальні процеси, знайдуться люди, які заради перемоги представника своєї країни, федерації чи клубу стануть напихати атлета всім, що необхідно для перемоги, і знайдуться спортсмени, які погодяться приймати будь-які, навіть найнебезпечніші речовини; тільки при повній зміні шляхів розвитку людства, що призведе до переважання духовних цінностей, можна буде звільнитися від проблеми допінгів у спорті та житті».

Підводячи такий сумний підсумок, ми зовсім не намагаємося принизити чи образити спортсменів. На вершині спорту знаходяться ті, хто своєю наполегливою працею щодня доводить свою перевагу над суперниками та самими собою. Вони відрізняються від кожного з нас саме тим, що поставили собі

за мету перемогу і віддають цій меті всі найкращі роки. І прагнення краще відновлюватися та прогресувати в результативності приводить їх до необхідності шукати максимально ефективні засоби та методи, включаючи, зрозуміло, медикаментозні".

Не можна не згадати, що оскільки ВАДА є гранично комерціалізованою структурою, для неї поява нових заборонених препаратів *(зокрема, внесення до списку заборонених препаратів відомих фармакологічних засобів)* є свого роду бізнесом, і бізнесом високоприбутковим. Крім того, рекомендації ВАДА щодо використання для процедури допінг-контролю аналітичного обладнання тільки будь-якої конкретної фірми наводять на думку про відрахування певного обсягу прибутків цієї фірми на рахунки ВАДА.

Тому, ймовірно, вирішення проблеми допінгу в спорті лежить не в площині нескінченного розширення списків заборонених препаратів, посилення санкцій щодо спортсменів, обмеження, по суті, прав спортсменів на отримання кваліфікованої медичної допомоги з використанням найефективніших сучасних лікарських засобів з адекватним ефектом, і отже, обмеження можливостей спортивних лікарів належним чином виконувати свої професійні обов'язки. Вирішення цієї гострої проблеми може полягати лише у переважанні наукового підходу до неї. Для цього необхідні відповідні дослідження в галузі спортивної фармакології з метою визначити, що із "забороненої фармакології" насправді завдає лише шкоди здоров'ю спортсмена, а що *(зрозуміло, за умови раціонального застосування, лікарського контролю тощо)* може сприяти покращенню переносимості екстремальних психофізичних навантажень, відновлення організму після них тощо. Такий підхід може призвести до скорочення, на підставі отриманих даних, Списку заборонених речовин і методів, перегляду системи санкцій щодо порушників *(перегляду, зрозуміло, не в бік їх простого зменшення, що саме по собі неприпустимо, а в бік здорового глузду)*. У цьому плані довічна дискваліфікація професійного спортсмена, для якого спорт — єдиний спосіб заробляння коштів для існування, є не тільки невиправданою, але й з юридичної точки зору необґрунтованою.

Немає сумнівів, що доти, доки підхід до проблеми допінг-контролю не буде реалізований на таких засадах, триватиме брудний бізнес на допінгових препаратах, їх безконтрольний та некваліфікований прийом спортсменами *(зрозуміло, здебільшого з явною шкодою для здоров'я, а інколи й з оберненим очікуваним спортивним результатом)* тощо. Зрозуміло, до вирішення проблеми допінгу у спорті мають бути залучені не лише хіміки-аналітики та фізики-аналітики, як це має місце на сьогодні, а й фармакологи, фахівці у галузі методики спортивної підготовки, спортивної медицини, спортивної фізіології та біохімії. Тим не менш, ті препарати, які віднесені до допінгових і заборонені до застосування в спорті, хай навіть і без достатнього наукового обґрунтування, не повинні на сьогодні рекомендуватися спортивними медиками до вживання спортсменами, оскільки це порушує етичні принципи спорту.

ЧАСТИНА 3

МЕТАБОЛІТОТРОПНІ ПРЕПАРАТИ У СПОРТІ ТА РЕАБІЛІТОЛОГІЇ

- Метаболітотропні ДД та препарати на їхній основі



3.1. Метаболітотропні дієтичні харчові добавки та препарати на їхній основі

3.1.1. Загальні принципи дії метаболітотропних засобів

Основними методами виявлення метаболітотропних властивостей метаболітних препаратів є ті, які дозволяють констатувати наявність у лікарських засобів можливостей запобігти виникненню оборотних та необоротних порушень метаболізму життєво важливих органів, а в деяких випадках зменшити вираженість проявів. У зв'язку з вищевикладеним можна виділити наявність у препаратів профілактичного та лікувального ефектів. Іноді вплив медикаментів на метаболізм можна вважати первинним. У разі зміни обміну речовин вони передують зрушенням функціональних показників. Так здійснюється первинна фармакологічна реакція під час введення триметазидину.

У більшості метаболітних препаратів є лише незначний інтервал між констатацією коливань метаболізму та зміною функції міокарда, печінки, нервової системи. Таким чином, метаболітні препарати, впливаючи на вищевказані органи та системи, можуть мати кардіо-, нейро- та гепатотропні ефекти. В одних метаболітних препаратів протекторна дія щодо життєво важливих систем та органів проявляється рівною мірою, в інших переважає вплив на один субстрат. Деякі метаболітні препарати також впливають на імунну систему і кровотворення.

Метаболітні нейропротектори можуть включатися у фармакотерапію широкого спектра захворювань центральної нервової системи, починаючи зі зменшення проявів хронічної втоми, астенії, погіршення пам'яті, так і при лікуванні хворих з алкогольною, наркотичною залежністю, в результаті токсичного впливу ксенобіотиків, іонізуючого опромінення, при явищах і станах при помірній церебральній недостатності, у тому числі вікового характеру. Для підвищення стійкості мозкової тканини проти впливу хімічних та фізичних ушкоджуючих факторів, особливо при гіпоксії мозку. регулюватися повинні ті біохімічні шляхи, які позначені в методичних рекомендаціях Державного фармакологічного центру МОЗ України для ноотропів *(Головенко Н. Я., 2002, Чекман І. С., Бєлєнічєв І. Ф., Горчакова Н. А., 2016)* і за основними положеннями збігаються з міжнародними. При пошуку та підборі метаболітних засобів нейро-психотропної спрямованості рекомендується виявляти їхню здатність стимулювати синтез білків ядерної та цитоплазматичної РНК у нейронах, оці-

нюючи можливість впливу на пластичний обмін у мозковій тканині, а також вплив на нейрохімічні реакції, синаптогенез.

Слід також з'ясувати забезпечення адекватного енергетичного постачання нейронів при пошкодженнях, можливості посилення активності гексозофосфатного циклу, зниження активності гліколізу *(співвідношення лактат / піруват; активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази)*, вивчити вплив препаратів на глікогеноліз та глюконеогенез, функціонування системи циклічних нуклеотидів та інозитолмонофосфату. Важливе значення приділяється вмісту аденілових нуклеотидів та обігу АТФ, стану малат-аспартатного шунта, активності протеїназ.

Певний внесок робить дослідження впливу метаболітних засобів на систему дихальних нікотинамідних коферментів та НАД-Н, а також НАДФ-Н дегідрогеназ. Вплив на функцію центральної нервової системи опосередковано внаслідок стабілізації мембран клітин, органел, збереження контролю мітохондрій, активності АТФ-аз, інгібіції активності лізосомальних ферментів, зниження активності екзоглікозидів та активації синтезу фосфоліпідів. Слід вивчити вплив нейрометаболічних препаратів на показники оксидативного і нітрозуючого стресу *(маркери окисної модифікації білка, нітротирозин, експресія iNOS)*, а також оксидантної системи (глутатіон відновлений, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіонтрансфераза).

Маркери окисної деструкції білків є найбільш інформаційними маркерами окисного ушкодження функціональних макромолекул. Обговорення можливої окиснювальної деструкції білків в організмі досі мало переважно теоретичний характер. У ряді досліджень цей процес розглядався як одна з можливих причин інактивації ферментів, зміни структурної організації білків при стані окиснювального стресу.

Наразі розроблено методи оцінки спонтанного окислення білка, що характеризує окиснювальний потенціал організму, та стимульованого, яке характеризує ступінь резервно-адаптаційних можливостей організму. Окислені білки здатні виступати як джерело вільних радикалів, виснажувати запаси клітинних антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота та глютатіон. *In vitro* показано, що продукти вільнорадикального окиснення білків опосередковують окисні пошкодження ДНК. Окислювальна модифікація білка також призводить до зниження функції білків у ланцюзі переносників електронів, активності АТФ-ази, вибірковості дії транспортних пор. Зміна окисно/відновного потенціалу мітохондріальної мембрани може спричинити дисфункцію каскаду дихального ланцюга. Отже, окислені протеїни є не лише "свідками", а й активними учасниками оксидативного стресу. Таким чином, окисна модифікація білків відіграє ключову роль у молекулярних механізмах окисного стресу і є пусковим механізмом до окисної деструкції інших молекул *(ліпіди, ДНК)* клітини. Оскільки окиснювальна модифікація білків носить вибірковий та специфічний характер, а її продукти є маркерами раннього оксидативного стре-

су, то подальше дослідження цього процесу сприятиме вдосконаленню заходів діагностики та лікування нейродеструктивних патологій. Нітротирозин є специфічним маркером окиснювального стресу головного мозку. Посилення продукції нітротирозину в головному мозку при ішемії призводить до порушення здатності мембран генерувати, проводити та відтворювати нервовий імпульс, порушенням рецепторних, медіаторних, енергетичних, секреторних та метаболічних систем нейрона. Маркер окисної деструкції нуклеїнових кислот-8-гідроксигуаніну (8-OHG)-є доведеним маркером окисного стресу. Підвищення концентрації 8-OHG корелює з тривалістю ішемічного пошкодження головного мозку. Визначення 8-ізопростану *(8-ІП)* у плазмі крові, сечі є чутливим методом визначення інтенсивності окиснювального стресу. Будучи продуктом метаболізму арахідонової кислоти, 8-ІП може служити надійним маркером рівня окисного стресу і при нейродеструктивних захворюваннях та ефективності фармакологічної корекції.

Тіоредоксин (Trx) був виявлений різними дослідниками як: IL-1-подібний цитокін, що продукується лімфобластними В-клітинами, інфікованими вірусом Епштейна – Барр *(EBV);* фактор, що продукується клітинами Т-клітинного лейкозу; І L_2-рецептор, який індукує фактор, що продукується Т-клітинами, інфікованими Т-лімфотропним вірусом 1 типу; частина комплексу фактора ранньої вагітності, що виявляється у сироватці вагітних, який підвищує комплементзалежне пригнічення зв'язування лімфоцитів з гетерологічними клітинами крові *(розеткоутворення)*.

Тіоредоксини ссавців — це сімейство невеликих *(Мм = ~12 кДа)* окисновідновних білків, які піддаються NADPH-залежному відновленню тіоредоксинредуктазою, і у свою чергу відновлюють окислений цистеїн у складі білків. Основними тіоредоксинами є тіоредоксин-1 *(Trx1) — цитозольна та ядерна форма, та тіоредоксин-2 (Trx2)* — мітохондріальна форма.

Тіоредоксин-1 — це глобулярний білок, який складається зі 104 амінокислот з молекулярною масою 12 кДа. Trx-1 утворює ковалентно пов'язані гомодимери, особливо при високій його концентрації або в присутності сильного окиснювача. Промотор гена Trx містить багато регуляторних мотивів, сумісних як з конститутивною, так і з індуцибельною експресією, а також елемент, що відповідає на окиснювальний стрес. Безліч стимулів підвищують експресію Trx-1, зокрема гіпоксія, *S. aureus*, ліпополісахариди, O_2, H_2O_2, форболовий ефір, вірусні інфекції, окисний стрес, рентгенівське та УФ-випромінювання, ретинол *(вітамін А)*. Показано залежність експресії Trx-1 від клітинного циклу. Trx-1 є переважно цитоплазматичним білком, але виявляється і в ядрах різних типів клітин.

Показано, що транслокація Trx-1 із цитоплазми в ядро може відбуватися під дією таких факторів, як перекис водню, форболміристатацетат *(PMA),* УФ-випромінювання, гіпоксія, цисплатин. Тіоредоксини проявляють свою активність поза клітинами *(стимуляція клітинного росту та хемотаксису),*

в цитоплазмі *(як антиоксидантний та відновлювальний кофактор),* в ядрі *(регуляція активності факторів транскрипції)* та в мітохондріях.

Продемонстровано взаємодію позаклітинного Trx-1 із цитоплазматичними мембранами. Тіоредоксин-1 — це функціональний білок. Він виявляє широкий спектр біологічних функцій. Trx є постачальником відновних субстратів для тіоредоксинпероксидаз і рибонуклеотидредуктаз. Він містить консервативний каталітичний сайт *(-Trp-Cys-Gly-Pro-Cys-Lys-),* який піддається оборотному окисленню з утворенням дисульфідного зв'язку *(Trx-S2)* при переносі відновних субстратів від цистеїнів, що містяться в цьому сайті, на субстрат-акцептор *(X-S2).* Окислений Trx потім відновлюється назад до Cys-форми [Trx-(SH)2] тіоредоксинредуктазою в NADPH-залежній реакції. Trx-1 діє як фактор росту.

Механізм проліферативної дії Trx-1 є нетиповим для факторів росту. Передбачається, що він сенсибілізує клітини до ростових факторів. В експериментах *in vitro* показано, що Trx-1 перешкоджає апоптозу. Trx-1 селективно активує зв'язування з ДНК багатьох транскрипційних факторів, одним з яких є NF-κB, що відіграє важливу роль у клітинній відповіді на окислювальний стрес, апоптоз.

Trx-1 підвищує зв'язування NF-κB з ДНК сильніше, ніж L-цистеїн, відновлений глутатіон або нефосфорильовані відновлювальні агенти *(N-ацетилцистеїн, 2-меркаптоетанол, дитіотріетол).* Іншим транскрипційним фактором, активність якого регулюється Trx-1, є глюкокортикоїдний рецептор *(ГР).* Окислення ГР веде до зниження його ліганд-та ДНК-зв'язувальної активності. У ядрі Trx-1 взаємодіє з ДНК-зв'язуючим доменом ГР, що веде до підвищення взаємодії ГР-ДНК. Крім того, Trx-1 посилює зв'язування з ДНК й інших транскрипційних факторів — AP-2, рецептора естрогену та PEBP2/CBF. В експериментах показано, що каскад подій, які розвиваються під дією Trx-1 та Ref-1, веде до посилення експресії таких білків, як еритропоетин. Таким чином, *in vivo* Trx-1 сприяє і виживанню, і росту клітин, на відміну від Bcl-2, що сприяє лише виживанню і потребує додаткових генетичних змін стимуляції росту.

Безпосередньо антиоксидантною властивістю Trx-1 є видалення перекису водню. Інший клітинний механізм видалення перекису водню за допомогою селеноцистеїнвмісної глутатіонпероксидази використовує відновлений глутатіон як відновлювальний субстрат. Вважається, що окисно-відновні системи глутатіону та тіоредоксину не пов'язані.

Селен має різну дію на окисно-відновні системи, підвищує активність тіоредоксинредуктази і не змінює активність тіоредоксинпероксидази. І, навпаки, він підвищує активність глутатіонпероксидази, але не підвищує активність глутатіонредуктази. Це означає, що у присутності великої кількості перекису збільшення доступного селену призведе до підвищення рівня відновленого Trx порівняно з рівнем відновленого глутатіону.

Тіоредоксин-1 може безпосередньо реактивувати білки, що втратили функцію в результаті окисного пошкодження, наприклад, гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу та ін. Рівень Trx-1 негативно корелює *(p < 0,001)* з рівнем нейроапоптозу. Показано, що екзогенний Trx-1 захищає ендотеліальні клітини церебральних судин від реперфузійного ушкодження та від ушкодження сітківки, спричиненого ішемією/ реперфузією. Trx-1 перешкоджає NO-залежній нейродеструкції.

Показано, що у пацієнтів з хворобою Альцгеймера після гострого порушення мозкового кровообігу рівень тіоредоксину-1 у тканинах мозку *(мигдалеподібній залозі та гіпокампі)* знижені на тлі зменшення активності тіоредоксинредуктази. Передбачається, що ці зміни можуть сприяти окисному стресу та розвитку нейродегенеративного процесу.

α-токоферол — найбільш вивчений ендогенний антиоксидант — є ліпофільною сполукою, здатною інактивувати вільні радикали безпосередньо у гідрофобному шарі мембран і таким чином запобігати розвитку ланцюга перекисного окиснення. Розрізняють 8 типів токоферолів, але токоферол найактивніший, α-токоферол віддає атом водню вільному радикалу пероксиду ліпіду *(ROO), відновлює його до гідропероксиду (ROOH)* і таким чином зупиняє розвиток процесів ліпопероксидації.

Вільний радикал α-токоферолу, що утворився в результаті реакції, стабільний і не здатний брати участь у розвитку ланцюга. Навпаки, радикал α-токоферолу безпосередньо взаємодіє з радикалами ліпідних перекисів, відновлюючи їх, а сам перетворюється на стабільну окислену форму — токоферолхінон. Численними дослідженнями показано, що зниження рівня α-токоферолу і токотрієнолів на тлі ішемії головного мозку призводить до активації оксидативного стресу та нейроапоптозу.

Крім антиоксидантних властивостей, α-токоферол чинить модулюючу дію на процеси активації внутрішньоклітинного Ca^{2+} та глутаматних рецепторів, а також їх відстрочений вплив, пов'язаний з роботою генного апарату.
γ-CEHC (2,7,8-триметил-2-(β-карбоксіетил)-6-гідроксихроман), метаболіт вітаміну Е γ-токоферол — найпоширеніша форма вітаміну Е, що володіє АТ-властивостями. Його метаболіт — γ-CEHC (2,7,8-триметил-2-(β-карбоксіетил)-6-гідроксихроман), продукується печінкою під дією ферментів системи цитохрому Р450 і виводиться із сечею. Рівень екскреції γ-CEHC перевищує концентрацію всіх інших метаболітів токоферолу. У плазмі токоферол здатний нейтралізувати RNS. Так само як токоферол, γ-CEHC інгібує активність циклооксигеназ макрофагів та епітеліальних клітин. Концентрація γ-CEHC у плазмі може бути використана для оцінки ступеня тяжкості гіпоксичного пошкодження ЦНС.

Наразі дослідження системи глутатіону при клінічній оцінці дії нейропротекторів дуже актуальне у зв'язку зі з'ясуванням ролі глутатіону в багатьох фізіологічних функціях нервової системи:

- антиоксидантна — пряма взаємодія з радикалами в неензиматичних реакціях;
- донор електронів у реакціях відновлення перекисів, що каталізуються глутатіонпероксидазами;
- забезпечує підтримку тіолового статусу клітини шляхом збереження сульфгідрильних груп у відновленому стані;
- учасник процесу детоксикації ксенобіотиків, кофактор у реакціях ізомеризації, форма зберігання і транспортування цистеїну;
- участь у регуляції апоптозу;
- є нейротрансмітером та нейромодулятором *(у мікромолярних концентраціях є агоністом глутаматних рецепторів; у мілімолярних концентраціях модулює SH-групи NMDA-рецепторів)*.

Для дослідження стану тіол-дисульфідної системи доцільно вивчати не тільки вміст її окислених продуктів, а й концентрацію її відновлених тіольних інтермедіатів *(цистеїн, метіонін)*. Ці дослідження необхідно проводити з метою оцінки впливу потенційних нейропротекторів на дисфункцію тіол-дисульфідної системи головного мозку.

Великий інтерес клініцистів викликає роль механізмів нейродегенерації та нейропротекції Л3 молекулярного месенджера **монооксиду азоту** *(NO)*, що є поліфункціональним фізіологічним регулятором. Молекула NO синтезується у відповідь на фізіологічну потребу ферментом NO-синтазою *(NOS)* з його метаболічного попередника — амінокислоти L-аргініну.

Властивість NO викликати біологічний ефект у великому ступені визначається малою величиною його молекули, високою реактивністю та здатністю до дифузії в тканинах, у тому числі в нервовій. Конститутивна NO-синтаза зумовлює посилення синтезу NO при наростанні рівня внутрішньоклітинних іонів кальцію. Тому будь-які процеси, що ведуть до накопичення іонів кальцію в клітині *(енергетичний дефіцит, зміни активного іонного транспорту, глутаматна "ексайтотоксичність", оксидативний стрес)*, супроводжуються підвищенням рівня NO. Як міжклітинний, так і внутрішньоклітинний месенджер NO бере участь у регуляції різноманітних метаболічних реакцій, що забезпечують життєздатність і функціональну активність клітин і організму в цілому, але за певних умов він бере участь і в перебігу патологічних процесів. Така "дволика" дія NO визначається хімічними властивостями молекули і реалізується тим чи іншим способом залежно від його концентрації, часу впливу та умов обміну в різних типах клітин і тканин організму. NO є нейтральним радикалом з неспареним електроном. Він має найвищий порівняно з іншими молекулами організму коефіцієнт дифузії *(навіть більший, ніж у O_2 та CO_2)* і безперешкодно проникає крізь клітинні мембрани. Численні дослідження показали, що при гострому порушенні мозкового кровообігу, гіпоксичній енцефалопатії, пренатальній гіпоксії NO покращує кровопостачання мозку за рахунок вазодилатації, зниження агрегації тромбоцитів та пристінкової адгезії

нейтрофілів, пригнічує активність NMDA-рецепторів і знижує "ексайтотоксичний" ефект глутамату. Однак при реперфузії переважає шкідливий ефект NO, що посилює процеси руйнування вмираючих нервових клітин. Доведено, що NO здатний запускати програму загибелі нейрона завдяки унікальній хімічної природі та великій кількості мішеней у клітині, його фізіологічно активні окисно-відновні форми запускають ушкоджуючий вплив на нейрон в умовах ішемії. Численними дослідженнями показано безпосередню участь NO в деструкції нейрона при призначенні Л3 із властивостями інгібіторів нейрональної та індуцибельної ізоформ NO-синтази *(NOS)*. Є дані про зростання концентрації NO у мозку тварин з фокусною та глобальною ішемією. Концентрація NO збільшується з перших хвилин ішемії, досягаючи максимуму на 1–3 добу. Активність NOS різко збільшується у зоні ішемії та пенумбри, але однозначно говорити про певний тип ферменту не можна. Водночас є відомості, що саме нейрональна NOS утворює NO, який викликає та ускладнює ушкодження нейронів, у той час як ендотеліальна NOS покращує кровопостачання у зоні ішемічної півтіні. Це підтверджує роль NO у пошкодженні та загибелі нейрона і свідчить про специфіку ізоформ NOS. Доведено, що на початкових етапах ішемії превалює експресія конститутійної кальційзалежної NOS, обумовлена трансмітерним аутокоїдозом. Загибель нервової клітини, за умов гіперпродукції NO, починається з механізмів активації фосфоліпаз, гіперпродукції гідроксил-радикалу, модуляції роботи NMDA-рецепторів. Але у відстроченому постішемічному періоді реєструється гіперпродукція NO як результат активності індуцибельної NOS-активованої глії, макрофагів та нейтрофілів. Незалежність індуцибельної форми NOS від кальцію дає можливість підтримки високої активності цього ферменту тривалий час. Експресія даної форми при гіпоксії настає через 6 годин, на відміну від конститутійної кальційзалежної NOS, що пов'язано з пізнішими термінами появи активованої астроглії, макроглії, клітин запалення. У зв'язку з цим, вивчення механізмів регуляції активності NOS є перспективним для розробки стратегії лікування не тільки ураження ЦНС при пренатальній гіпоксії, але й гострих порушень мозкового кровообігу, визначаються активність та експресія nNOS та iNOS, нітротирозин, L-аргінін, нітрити та нітрати. Подібна багатогранна роль системи оксиду азоту у нейродеструктивних процесах нейронів пояснює необхідність вивчення здатності потенційних Л3 впливати на систему оксиду азоту.

Специфіка ефекту препаратів залежить від стану ГАМК-ергічної системи головного мозку. Про стан ГАМК-ергічної системи головного мозку в умовах ішемії можна побічно судити з концентрації гліцину, ГАМК, глутамату, а також активності ключового ферменту — глутаматдекарбоксилази *(ГДК)* — ферменту, відповідального за утворення ГАМК із глутамату.

Гостра або хронічна ішемія мозкової тканини зумовлює цілий каскад патобіохімічних реакцій, які зрештою призводять до розвитку осередкового неврологічного дефіциту, дисциркуляторної енцефалопатії або загибелі хворого. Тісний взаємозв'язок порушень енергетичного та пластичного обміну,

їхній вплив на перебіг та прогноз захворювання нерідко не враховуються при розробці схем лікування, а основою патогенетичної терапії вважається відновлення гемодинаміки.

Останнім часом порушенням енергетичного метаболізму та можливостям його корекції приділяється велика увага. Багато вчених вважають, що корекція енергетичного метаболізму головного мозку, що здійснюється як у гострий період ішемії, так і у відновлювальний період, є потужним превентивним фактором по відношенню до інвалідизації хворих та їх загибелі. У зв'язку з цим виправданим при оцінці нейропротективної дії Л3 є визначення основних показників енергетичного метаболізму головного мозку — АТФ, АДФ, АМФ, глюкози, глікогену, глюкозо-6-фосфату.

Необхідним також є визначення інтермедіатів циклу Кребса *(малат, ізоцитрат),* пірувату, лактату, малату. Враховуючи, що уявлення про домінуючу роль сукцинатоксидазного механізму сформоване на узагальненні результатів дослідів з ізольованими органами, культурами тканин при ішемії та гіпоксії різного ступеня вираженості, видалося доцільним вивчити стан лімітуючих ланок енергетичного обміну та компенсаторних метаболічних шунтів і механізмів. Причому одночасне дослідження різних метаболічних процесів і рівень білків теплового шоку — *HSP70 та фактора, що індукується гіпоксією (HIF-1a),* дає інформацію про спрямованість та ступінь змін цих процесів.

Важливою ідеєю, що розвивається в останні десятиліття, є уявлення про існування при нейродеструктивних захворюваннях так званої "нейроваскулярної ланки", що включає кровоносні судини, нервові клітини та міжклітинну речовину, які функціонують спільно, використовуючи різні біохімічні сигнали. Зниження кровотоку в тканинах головного мозку призводить до нестачі кисню, ініціюючи ішемічний каскад, що включає приплив кальцію, гіперстимуляцію нейромедіаторів і посилену продукцію вільних радикалів. Ішемія ініціює запальну відповідь у тканинах мозку, призводить до біохімічних порушень, що виявляються у зміні рівня різних маркерів у кровотоку.

У початковий етап розвитку запалення залучені молекули адгезії *(селектини та молекули адгезії ендотелію),* які експресуються ендотеліоцитами та зв'язуються з глікопротеїновими рецепторами на поверхні нейтрофілів. Активовані клітини мікроглії, макрофаги та лейкоцити спільно з нейронами та астроцитами виділяють медіатори запалення, такі як синтаза оксиду азоту, циклооксигеназа-2, IL-1 та моноцитарний хемоатрактантний білок-1. Внаслідок двоїстої природи продуктів активованої мікроглії — деструктивної *(вільні радикали)* та протективної *(чинники росту)* — роль мікроглії у церебральній ішемії носить комплексний характер.

Транзиторна активація генів, що кодують фактори транскрипції *(c-fos, c-jun),* виникає в перші кілька хвилин від початку інсульту і запускає другу хвилю експресії генів білків теплового шоку *HSP70*, що наростає в перші 1–2 години захворювання і знижується за 1–2 дні. Протягом 6–24 год від початку інсульту вивільняються IL-1, -6, -8 та TNF-α. Зростає рівень нейротрофічного

фактора мозку BDNF та циліарного нейротрофічного фактора *(CNTF)* з олігодендроцитів.

Судинний ендотеліальний фактор росту *(VEGF)* посилює набряк речовини мозку у гострій фазі інсульту та відповідає за судинне реомоделювання у пізній стадії. Крім локального дисбалансу імунної системи, інсульт уражує насамперед нейроваскулярну ланку. Важливим фактором є порушення базальних мембран, що підтримує нейроваскулярний гомеостаз. Маркери, пов'язані з ішемічним каскадом та наступною запальною відповіддю, є сильними прогностичними факторами. Ці маркери асоційовані з ознаками ранніх неврологічних порушень, обсягом ушкоджень, раннім та пізнім клінічним результатом.

Gold Dot *(визначення антитіл до NR2)* — надмірна секреція глутамату, викликана церебральною ішемією, призводить до гіперреактивності рецепторів NMDA. Надмірна кількість рецепторів NMDA *(особливо субодиниці NR 2)* відщеплюється сериновими протеазами, що призводить до утворення пептидних фрагментів NR2.

Ефективність визначення антитіл до NR2:

- рівень антитіл до NR2 є незалежним сироватковим маркером, що визначає церебральну ішемічну подію;
- антитіла до NR2 є маркером нейротоксичності;
- моніторинг рівня антитіл до NR2 дозволяє контролювати ефективність фармакокорекції ішемічного ураження головного мозку.

Нейронспецифічна енолаза (NSE) — є нейроспецифічним маркером. Належить до внутрішньоклітинних ферментів ЦНС, що дозволяє використовувати NSE для визначення постішемічних ушкоджень мозку.

Основний білок мієліну (MBP) — виділяється за будь-якого пошкодження нервової тканини. Також рівень MBP підвищується протягом кількох днів після моделювання ішемії та відображає деструкцію мієлінових оболонок.

Білок S-100 є специфічним білком астроцитарної глії, здатним зв'язувати кальцій, у високих концентраціях присутній в нервовій тканині. Збільшення концентрації S-100(αβ) та S-100(ββ) у та плазмі є маркером ушкодження головного мозку. Визначення вмісту S-100 відображає ступінь ушкодження мозку. Дослідження S-100 корисні як для моніторингу, так і для визначення прогнозу перебігу патології. Підвищення S-100 у сироватці крові при порушеннях мозкового кровообігу та гіпоксії зумовлене активацією мікроглії. Було показано, що на ранні терміни ішемічних пошкоджень головного мозку мікрогліальні клітини в периінфарктній зоні експресують S-100 і активно проліферують, причому експресуються білки не більше трьох днів після моделювання ішемії. Це свідчить про те, що активація постійної популяції мікроглії

є ранньою відповіддю мозкової тканини на ішемію і може бути використана як ранній маркер ушкодження центральної нервової системи.

Галанін — пептид, що містить 30 амінокислотних залишків, є нейропептидом, маркером функціональної активності нервової тканини. Синтезується в центральній та периферичній нервовій системі, інгібує секрецію трансмітерів з нейронів, відіграє трофічну роль у нервовій системі, покращує виживання нейронів після пошкодження, є нейропротектором.

Фосфорильований нейрофіламент Н (pNF-H) — чутливий маркер ушкоджень аксонів. Нейрофіламенти складають основну частину цитоскелета нейронів. Трьома основними білками нейрофіламентів є NF-L, -M та -H. Особливо висока їхня концентрація в аксонах. Білок NF-H має деякі унікальні властивості. В аксональних нейрофіламентах серинові залишки цього білка, що містяться в повторах лізин-серин-пролін, сильно фосфорильовані. Фосфорильовані форми NF-H *(pNF-H)* стійкі до дії протеаз після виходу з пошкоджених аксонів. Отже, визначення цього білка у плазмі може надавати інформацію про ступінь аксонального ушкодження.

Гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP) — є членом сімейства білків цитоскелета і є основним 8–9 нм проміжним філаментом у зрілих астроцитах ЦНС. Це високоспецифічний білок мозку, який виявлено поза ЦНС. Було показано, що GFAP дуже швидко вивільняється в кров після ішемічного ушкодження головного мозку *(може бути маркером тяжкості ушкодження та прогностичним фактором)*. У ЦНС після ушкодження астроцити внаслідок типової поведінки відповідають астрогліозом. Астрогліоз характеризується швидким синтезом GFAP. Завдяки високій специфічності та ранньому вивільненню з ЦНС після ішемічного пошкодження мозку, GFAP може виявитися дуже корисним раннім маркером деструкції.

Нейротропін-3 (NT3) та **нейротропін-4/5 (NT4/5)** — сімейство нейротропінів включає: фактор росту нервів *(NGF),* нейротрофічний фактор головного мозку *(BDNF),* NT3 та NT4/5. Вони підтримують різні популяції нейронів. NT — це секретовані білки, що виявляються в кровотоку, які здатні подавати окремим клітинам сигнали на виживання, диференціювання або ріст. NT діють, запобігаючи ініціації апоптозу в нейроні. Вони також індукують диференціювання клітин-попередників, утворення нейронів. NT відіграють важливу роль у функціонуванні нервової системи, у регенерації пошкоджених нейрональних структур. Хоча у мозку ссавців переважна більшість нейронів формується в процесі ембріонального розвитку, мозок дорослих частково зберігає здатність до нейрогенезу — утворенню нових нейронів з нейрональних стовбурових клітин. NT контролюють та стимулюють цей процес. Трофні *(забезпечення виживання)* і тропні *(напрямок росту аксонів)* власти-

вості NT служать основою їх можливого використання у лікуванні різних типів нейродеструктивних захворювань, і навіть периферичних нейропатій різного генезу. NT3 — це фактор росту з м. м. 13,6 кДа *(м. м. активної форми димера-27. 2 кДа).* NT3 відіграє роль у розвитку симпатичної нервової системи. У мишей підвищені рівні NT3 виявлено в симпатичних гангліях та органах при гіперіннервації та при спонтанній гіпертензії. NT3 здатний стимулювати найбільшу кількість популяцій нейронів, тому що він активує два з трьох тирозинкіназних рецепторів NT *(TrkC і TrkB)*. NT4/5 попереджає загибель рухових нейронів у перинатальному та постнатальному періодах. Вплив NT4/5 здійснюється в основному через TrkB-тирозинкіназний рецептор.

Експресія білка c-fos, c-jun — відноситься до так званих генів раннього реагування. Активується в перші години ішемії. Гіперекспресія даних генів — одна з перших реакцій геному. Білки c-fos та c-jun як безпосередньо, так і опосередковано беруть участь у процесі фрагментації ДНК та ініціювання процесів апоптичної загибелі клітини. Рядом експериментальних досліджень виявлено прямий зв'язок експресії генів c-fos, c-jun з індукцією механізмів апоптозу нейрональної клітини, за рахунок впливу даних фактора транскрипції на індуцибельну експресію NO-синтази, і як наслідок — гіперпродукцію NO. NO, у свою чергу, стимулює процеси апоптозу за рахунок свого активуючого впливу на фактори p53, Bax, каспази та кінази JNK. Крім того, c-fos був одним із перших генів, для продукту якого було показано участь у регуляції транскрипції. Цей ядерний ген є однією з основних ядерних мішеней передачі сигналів регуляції клітинного росту і трансформації, залучений у безліч клітинних функцій, зокрема у процеси клітинної проліферації і диференціювання. Визначення даних факторів транскрипції дозволяє прогнозувати перебіг патологічного процесу, а також оцінити дію нейрометаболітотропних ЛЗ.

Експресія/концентрація білків теплового шоку

В еволюційному відношенні Hsp відносяться до висококонсервативних білків та виявляються у всіх організмах — від бактерій до людини. Це свідчить про те, що вони виконують фундаментальні клітинні функції. Як цитопротекторні властивості стрес-білків, так і їхня роль у процесах нормальної життєдіяльності клітини багато в чому визначається тим, що ці білки є шаперонами. Шаперони — це білки, які полегшують формування вторинної та третинної структури інших білків. Hsp також беруть участь у процесах репарації або елімінації неправильно згорнутих або денатурованих білків. Згідно з сучасною класифікацією, виділяють сім *(останнім часом говориться навіть про вісім)* типів sHsp, які поділяють або за м. м., або за функціями, що виконуються в клітині. Розрізняють малі Hsp *(small Hsp, sHsp)* з м. м. 25/27 кДа, 22 і 20 кДа, а також високомолекулярні Hsp110, 100, 90, 70, 60, 40. За характером синтезу Hsp *(подібно до NO-синтази)* поділяються на конститутивні та індуцибельні. Конститутивні Hsp синтезуються в клітині постійно, і для їх активації

не потрібно впливу на клітину ушкоджуючого фактора, тобто синтез їх при стресі не збільшується. Синтез індуцибельних Hsp починається незабаром після впливу на клітину ушкоджуючого агента.

Індуцибельний Hsp70 — це білок, експресія якого активується при попаданні клітини чи організму в умови стресу. Hsp70 необхідний нейрональним клітинам для клітинного відновлення, виживання та забезпечення нормальних клітинних функцій. Він також є молекулярним шапероном, який запобігає агрегації білків та відновлює пошкоджені білки у відповідь на клітинний стрес, викликаний несприятливими впливами навколишнього середовища, ішемією. В даний час проводиться пошук потенційних нейропротекторів, здатних посилювати експресію HSP. з метою застосування їх нейропротективних можливостей для терапевтичних цілей

Гіпоксія-індуцибельний фактор 1α (HIF-1α) — є транскрипційним фактором. Вперше його було ідентифіковано як регулятор експресії еритропоетину. HIF вважається провідним транскрипційним регулятором генів ссавців, відповідальних за реакцію на нестачу кисню, й активується у фізіологічно важливих місцях регуляції кисневих шляхів, забезпечуючи швидкі та адекватні відповіді на гіпоксичний стрес.

Нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF) — зріла молекула BDNF ссавців має молекулярну масу 13 кДа і складається зі 119 амінокислотних залишків. Функціональна активність BDNF досить велика. У період розвитку він бере участь у диференціюванні нейронів, дозріванні, виживанні та формуванні синапсів. У дорослому організмі основна функція BDNF — нейропротекція, захист нейронів головного мозку від ішемічних атак і мотонейронів від загибелі, що індукується видаленням аксонів.

Циліарний нейротрофічний фактор (CNTF) відноситься до обмеженого сімейства нейропоетичних цитокінів, яке включає інгібуючий фактор лейкемії (LIF) та онкостатин М *(OSM)*. CNTF розглядається як ключовий фактор диференціювання для нейронів і гліальних клітин, що розвиваються в ембріона. CNTF забезпечує трофіку та бере участь у захисті пошкоджених або аксонотомованих нейронів при гіпоксії. Інтерес до вивчення CNTF викликаний його властивістю сприяти виживанню нейронів.

Пігментний фактор епітеліального походження (PEDF) — це глікопротеїн з м. м. ~50 кДа, що має безліч біологічних функцій. Це нейропротективний та нейротрофічний фактор, який впливає на різні типи нейронів. Показано, що PEDF є сильним активатором нейронального диференціювання клітин ретинобластоми. Він забезпечує виживання і диференціювання рухових нейронів спинного мозку, що розвиваються, підтримує нормальний роз-

виток фоторецепторного нейрона і експресію опсину без клітин пігментного епітелію сітківки *(RPE)*. PEDF є фактором виживання зернистих нейронів мозочка, захищаючи їх від апоптозу та нейротоксичності глутамату. Він також захищає рухові нейрони і нейрони гіпокампа, що розвиваються, від дегенерації, індукованої глутаматом. Показано, що він оберігає нейрони сітківки ока від загибелі після перинатальної гіпоксії.

Анексин V — відомий як плацентарний антикоагулянтний протеїн *(PAP I),* не тільки належить до сімейства Са-залежних білків, що зв'язують фосфоліпіди, але також є можливим судинним антикоагулянтним протеїном. Біохімічні зміни при апоптозі включають транслокацію фосфатидилсерину *(PS)* з внутрішньої сторони плазматичної мембрани. Локалізація S на поверхні мембрани спостерігається, починаючи з ранньої стадії апоптозу до повної деградації клітини. Анексин V з високою афінністю зв'язується з експонованим на поверхні апоптотичних клітин PS та інгібує прокоагулянтну і прозапальну активність клітин, що гинуть.

Каспаза-3 розщеплює субстрат на карбоксильному кінці по залишках аспартату. Активна каспаза-3 має два активні сайти і складається з двох однакових великих *(~20 кДа)* і двох однакових малих *(~10 кДа)* субодиниць, що походять з двох поліпептидів-попередників. Каспаза-3 протеолітично активується іншими каспазами. Вона, разом із каспазами-8 і -9, належить центральному комплексу шляхів апоптозу.

Катепсини — група протеаз, представлена як мінімум 15 білками. Більшість протеаз виявлено в лізосомах різних типів клітин, вони активуються при низьких значеннях pH і відповідають за деградацію білкових молекул.

Прокатепсин складається з 339 АК-залишків: сигнального пептиду *(1–17),* ділянки ланцюга попередника *(18–79)* і основного ланцюга *(80–333).* Активна форма катепсину активує каспази, проренін, інактивує секреторний інгібітор лейкоцитарних протеаз *(SLPI).* До найважливіших біологічних функцій катепсину-В відносять активацію апоптозу, регуляцію ангіотензин-ренінової системи. Катепсин-В і -L відводиться ключова роль у формуванні ЦНС; так, дефіцит цих протеаз характеризує нейрональну недостатність, атрофію головного мозку та є прогнозом ранньої постродової загибелі.

DR5 (Death Receptor) "Рецептори смерті" **(DR)** — містять цитоплазматичні домени смерті DD *(death domain),* які, зв'язуючись із лігандом смерті, залучають адапторні білки, що містять домени DD та домен виконавця смерті — DED *(death eff ector domain).* Взаємодія DED-доменів адаптора та прокаспази призводить до аутопротеолітичної активації та включення каспаду.

Сімейство клітинних білків Bcl-2 налічує 17 членів. Білки сімейства Bcl-2 виявляють широкий спектр активності від пригнічення апоптозу до його індукції. Сімейство включає субсімейства, що відрізняються функціонально і структурно: субсімейство найближчих гомологів Bcl-2 *(Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w тощо)* — інгібіторів апоптозу; білки субсімейств Bax і BH3, що промотують апоптоз. Апоптоз асоціюється з різними змінами у мітохондріях, включаючи вивільнення цитохрому-С у цитоплазму. Bcl-2-родинні білки включені в регуляцію цих змін шляхом формування каналів у мембрані, крізь які цитохром-3 надходить у цитоплазму. При цьому Bcl-2 і Bcl-XL пригнічують викид цитохрому-С, а Bax-стимулює. Однак Bcl-2 може пригнічувати здатність Bax формувати канали. Крім того, Bcl-2 і Bcl-XL можуть зв'язувати цитохром-С безпосередньо і витісняти його з апоптосоми, запобігаючи цим активації каспаз.

Цитохром-С, білок з молекулярною масою 15 кДа, синтезується як апо-цитохром-С і надходить у мітохондрію, де зв'язується з внутрішньою поверхнею мембрани. Потім він виходить у цитоплазму крізь канали, які для нього відкривають білки сімейства Bcl. Цитохром-С необхідний для утворення апоптосоми, де відбувається активація каспази-9, яка потім активує каспазу-3. Так завершується сигнальний шлях апоптозу, спричинений пошкодженням ДНК.

Поняття **"метаболічна терапія"** у широкому значенні включає спрямовані на обмін речовин у клітинах і тканинах природними медіаторами нервової та гуморальної регуляції метаболізму, самими метаболітами та їхніми аналогами. У плані раціональної класифікації лікарських засобів цього типу дії заслуговує на увагу їх підрозділ на засоби регуляції метаболізму, що реалізують свій ефект через посередників, та препарати, ідентичні або близькі за структурою до біосубстратів — постійним учасникам обміну речовин. Остання група засобів, що впливають на енергетичний та пластичний обмін у мембранних структурах, цитоплазмі та органелах клітини на молекулярному рівні і може бути позначена як метаболіти та їх аналоги. До них відносяться продукти метаболізму, які є субстратами енергетичного обміну та синтезу структурних елементів клітини або регуляторами цих процесів. Під метаболітами розуміють проміжні продукти обміну речовин та кофактори ферментів. Кінцеві продукти обміну речовин та ензими, що каталізують реакції, у строгому сенсі не відносяться до цієї категорії лікарських засобів.

3.1.2. Основні аспекти використання метаболітів у клінічній та спортивній медицині

Розрізняють три основні напрямки застосування метаболітів у лікувальній практиці:

- замісна терапія *(введення біосубстрату при його дефіциті)*;

- регуляція *(стимуляція, гальмування)* метаболізму, у тому числі при спадкових порушеннях обміну речовин *(галактоземія, фенілкетонурія тощо)*;
- застосування метаболітів для вибіркової доставки активного компонента препарату *(кондукторна функція)*, модифікування його фармакокінетики або зниження токсичності.

Замісна терапія забезпечує заповнення нестачі метаболітів, необхідних для енергетичного та пластичного обміну клітини, хоча багато з метаболітних сполук не стали препаратами. Зокрема, при порушеннях біоенергетики міокарда в останні 10–15 років виявлено позитивний ефект субстратів гліколізу *(фруктозо-1,6-дифосфат фосфоенолпірувat, гексозофосфат тощо)*, циклу трикарбонових кислот (сукцинат-, малат-, альфа-, глутамінової та аспарагінової амінокислот та інших препаратів типу метаболітів У метаболічній терапії досить широко застосовуються такі амінокислоти, як метіонін, цистеїн, продукт його перетворення таурин, аргінін, лізин, гліцин, триптофан, гістидин, а також глутамінова та аспарагінова амінокислоти, γ-аміномасляна. Гідролізати та суміші амінокислот знайшли застосування у складі розчинів для парентерального харчування. Для біосинтезу білка використовуються лише L-амінокислоти. Правообертальні ізомери амінокислот у переважній більшості своїй біологічно інертні, і через різкі відмінності стереоструктури не можуть включатися в обмінні процеси. Є відомості про ефективність в експериментах препаратів DL-амінокислот, наприклад, суфан, що має кардіотоксичну активність, містить DL-триптофан.

Для синтезу нуклеїнових кислот та скорочувальних білків міокарда відомі спроби використання як пластичного матеріалу пуринових та піримідинових основ, попередників та стимуляторів синтезу нуклеїнових кислот *(фолієва кислота, ціанокобаламін) та засобів енергозабезпечення синтезу (АТФ, КФ)*. Певну групу засобів замісної терапії складають кофактори ферментів. Коферменти являють собою низькомолекулярні органічні сполуки, які зазвичай включають гетероатоми і систему π-зв'язків. Виділяють умовно дві основні функції коферментів:

- каталіз перетворень субстрату специфічним ферментним білком, з негайною регенерацією коферменту *(ФАД, ФМН, тимінфосфат та ін.) або участю його в ролі косубстрату (НАДФ, НАД та ін.)*, з подальшою регенерацією коферменту іншим ферментом у сполученій реакції;
- активацію субстрату з утворенням реакційноздатної сполуки типу ацетил-коферменту-А та перенесення його до іншої ферментної системи з регенерацією коферменту.

За хімічною структурою коферменти поділяються на три основні групи:

- коферменти гетероциклічного ряду *(тетрагідрофолієва кислота, нуклеозидфосфати та їх похідні НАД, ТРЕБА, ФАД, ФМН, Ко-А та ін.)*;

- коферменти ароматичної структури — убіхінони;
- коферменти аліфатичного ряду — ліпоєва кислота, глутатіон та ін.

При ряді захворювань спостерігається виражене локальне зниження рівня коферментів, у зв'язку з чим правомірними є спроби застосування з лікувальною метою таких коферментів, як *фолієва кислота, кокарбоксилаза, ціанокобаламін, ліпоєва кислота* тощо.

3.1.3. Огляд сучасних метаболітних засобів у спортивно-медичній практиці

Метаболічні препарати займають сьогодні значне місце у спільній клінічній практиці. Більшість із них є малотоксичними сполуками, що дозволяє проводити лікування, варіюючи дози в широкому діапазоні та забезпечуючи зазвичай одночасний вплив на різні системи організму. Єдиної класифікації метаболічних препаратів досі немає. Разом з тим, усі безліч лікарських засобів, що використовуються в експериментальній та клінічній фармакології, доцільно розділити на наступні групи, хоча поділ є умовним, той самий препарат може належати до різних груп.

Препарати метаболічного типу

Субстрати енергетичного обміну

Макроергічні сполуки та їх компоненти: АТФ, АТФ-Лонг, аденозин, інозин *(рибоксин),* креатинфосфат *(неотон)* та ін.

Метаболіти гліколізу та пентозофосфатного циклу: гліцеральдегід-3-фосфат, фруктоза-1.6-дифосфат, гексозофосфат, фосфо-енолпіруват та ін.

Субстрати циклу трикарбонових кислот:

- бурштинова кислота та її похідні;
- піровиноградна кислота та її похідні;
- яблучна кислота та її похідні;
- лимонна кислота та її похідні;
- α-кетоглютарова та фумарова кислоти.

Ферменти енергетичного обміну:

- нікотинамід;
- нікотинамід динуклеотид *(експеримент)*.

Компоненти дихального ланцюга:

- Рибофлавін;
- Нікотинамід;
- Цитохром С;
- Убіхінон *(коензим Q)*;
- субстрати та модулятори ліпідного обміну;

- субстрати обміну ліпідів: фосфоліпіди, ліпін;
- модулятори ліпідного обміну: карнітин та його препарати.

Засоби корекції білкового обміну

Пуринові й піримідинові основи та їх похідні *(метилурацил, фолієва та оротова кислоти, калію оротат, магнерот, нуклеїнат натрію, інозин).*

Амінокислоти та їхні препарати містять: аспаркам, метіонін, ацетилцистеїн, таурин, триптофан, аргінін, гліцин, ГАМК, L-лізин.

Дипептиди та інші амінокислоти і їх похідні: карнозин.

Аденілові нуклеотиди — високоенергетичні сполуки, що виконують роль переносників фосфорильних груп АТФ, яка необхідна для різних реакцій, у тому числі синтезу білків та нуклеїнових кислот, є джерелом енергії при скороченні м'язових волокон, а також забезпечує роботу трансмембранних насосів. Роботи останніх років підтвердили лікувальну ефективність АТФ та пояснюють цю дію безпосереднім впливом АТФ на аденозинові або пуринергічні рецептори — пуринові рецептори. АТФ бере участь у процесах нейрональної та нервово-м'язової передачі імпульсу, виконуючи роль модулятора синаптичної передачі. Медіаторна функція АТФ детально розглянута у ряді фундаментальних оглядів останніх років. Негативний міотропний та хронотропний ефекти аденозину та стимуляція глікогенолізу в міокарді — основні фактори, що забезпечують захист міокарда. Одним із перших у клінічну практику було впроваджено препарат аденілових нуклеотидів — **натрію аденозинтрифосфат (АТФ).** АТФ бере участь у синтезі білків та нуклеїнових кислот, служить джерелом енергії при скороченні м'язових, у т. ч. міокардіальних волокон, бере участь у процесах нейрональної та нервово-м'язової передачі імпульсу, виконуючи роль модулятора синаптичної передачі. Є також дані про стимуляцію аденозином синтезу простагландинів з подальшою вазодилатуючою дією, зокрема на коронарні судини. **АТФ-лонг** — оригінальний препарат, що є координаційною сполукою. За своєю хімічною структурою він не має аналогів у світі і захищений патентами України та Російської Федерації. Препарат був отриманий шляхом спрямованого синтезу таким чином, що макроергічний фосфат, іон магнію, амінокислота гістидин та іони калію, що входять до його складу, скоординовані так, що молекула легко вбудовується в різні ланки метаболічних процесів і має спорідненість до рецепторів мембран клітин. Саме цим визначається багатостороння фармакологічна дія АТФ-лонгу.

АТФ-лонг має наступні фармакологічні ефекти:

- кардіопротекція в умовах ішемії та робочої гіпоксії;
- підвищення енергетичних ресурсів клітин, у т. ч. м'язів та міокарда;
- пригнічення інтенсивності оксидативного стресу;
- підвищення активності іонотранспортних систем, Na^+, K^+-АТФ-ази та Ca^{2+}-АТФ-ази, підвищення кальційзв'язуючого потенціалу мембрани;

- нормалізація рівня калію та магнію в міокарді;
- покращення показників центральної та периферичної гемодинаміки, коронарного кровотоку;
- оптимізація функціонального стану лівого шлуночка в умовах ішемії; зниження споживання кисню міокардом;
- створення умов для відновлення синусового ритму у хворих з мерехтінням та тріпотінням передсердь, усунення пароксизмальної надшлуночкової тахікардії, зменшення числа ектопічних комплексів *(передсердні та шлуночкові екстрасистоли).* АТФ-лонг використовується для підготовки спортсменів високої кваліфікації. Ергогенні властивості харчових добавок АТФ виявляються виключно при курсовому прийомі, починаючи з дози 400 мг/добу, та в комбінації з постійними силовими тренувальними навантаженнями. АТФ при одноразовому пероральному прийомі в діапазоні доз 150–225 мг/день має слабкий ергогенний ефект щодо м'язової сили. Харчові добавки АТФ у дозі 400 мг/день протягом 15 днів сприяють зниженню м'язової втоми і підвищують показники виконання повторюваних циклів, виснажливих фізичних вправ за рахунок поліпшення виконання низькоефективних рухів. Це може спричинити підвищення загального рівня фізичної підготовки. Ергогенний ефект курсового 12-тижневого прийому АТФ у дозі 400 мг/день у поєднанні з високоінтенсивними силовими регулярними навантаженнями має універсальний характер: підвищення сили та потужності скелетних м'язів *(від 30 % і вище);* гіпертрофія м'язових волокон; гальмування розпаду білка під впливом фізичних навантажень; зниження суб'єктивного відчуття втоми на пізніх стадіях дії навантажувального фактора; збільшення посттренувального кровотоку в скелетних м'язах, що може спричиняти зменшення м'язової втоми і запобігання зниження сили м'язів при циклах високоінтенсивних навантажень, що повторюються. На початкових *(ранніх)* стадіях навантаження харчові добавки АТФ підвищують збудливість м'язів, а на пізніх стадіях (в кінці періоду навантаження) — запобігають її зниженню. Такі властивості пероральної форми АТФ можуть мати найбільше практичне значення в ігрових видах спорту *(наприклад, хокей, баскетбол, футбол тощо).* Застосування високих доз АТФ при курсовому застосуванні терміном від 14 днів до 12 тижнів є не тільки ефективним, але й безпечним. Ергогенний ефект прийому харчових добавок АТФ розвивається не внаслідок підвищення рівня АТФ у крові за рахунок зовнішнього джерела, а через включення та прогресивне наростання синтезу ендогенного АТФ як відповіді на біохімічні сигнали з рецепторів зовнішньої поверхні мембрани клітин. Такий сигнальний механізм стимуляції синтезу ендогенного АТФ має полімодальний характер і, теоретично, може включати: 1) відому в науковій літературі *gut-muscle axis" (вісь "кишечник – ске-*

летна мускулатура") — концепцію, при якій процеси, що відбуваються в кишечнику, нейрогуморальним шляхом активують/гальмують тканинні метаболічні процеси, включаючи енергетичні, у м'язових волокнах; 2) активацію метаболітами АТФ пуринергічних рецепторів на мембрані м'язових клітин, збільшення при курсовому прийомі АТФ внутрішньоклітинних процесів синтезу нуклеотидів, прискорення анаболічних реакцій. Реалізація даних пускових механізмів відбувається лише в умовах інтенсивного фізичного навантаження з усіма супутніми фізіологічними та біохімічними зрушеннями *(гіпоксія, сенсибілізація ряду рецепторних процесів тощо).* Універсальний характер ергогенної дії харчових добавок АТФ послужив основою для створення комбінованих форм АТФ з іншими фармаконутрієнтами, такими як β-гідрокси-β-метилбутират *(HMB)* та його вільна кислотна форма *(HMB-FA),* лейцин, ізолейцин і валін 2 : 1 *(BCAA),* L-карнітин, і включення до складу сумішей з електролітами для посилення ергогенних властивостей *(синергізм)* та розширення спектра фармакологічної активності. Найбільший ступінь доказовості має комбінація АТФ з HMB. Комбіноване застосування HMB-FA *(3 г/день)* та АТФ *(400 мг/день)* протягом 12 тижнів у тренованих спортсменів високого рівня у поєднанні з силовими постійними тренуваннями синергічно збільшує тонку масу тіла, силу та потужність скелетних м'язів. Ці ефекти доповнюються здатністю даної комбінації перешкоджати падінню м'язової сили і навіть забезпечувати її подальше зростання за умов граничних фізичних циклових навантажень. Ергогенні властивості комбінації HMB-FA і АТФ можуть бути використані в тренувальній та змагальній діяльності професійних спортсменів та військовослужбовців частин спеціального призначення.

Фосфокреатин (неотон) є ключовим субстратом у системі транспорту макроергів до місць їх утилізації. Фосфокреатин покращує енергетичний метаболізм міокарда, внутрішньоклітинний транспорт енергії, гальмує деструкцію сарколеми ішемізованих кардіоміоцитів. Стимулює мікроциркуляцію, зменшує розміри й перешкоджає розширенню зони некрозу та ішемії. В умовах ішемії та постішемічної реперфузії виявляє антиаритмічний ефект: пригнічує ектопічну активність шлуночків без порушення провідності по волокнах Пуркіньє. Біохімічний механізм фосфокреатину:

- інгібування агрегації тромбоцитів шляхом видалення АДФ у ході позаклітинної креатинкіназної реакції;
- проникнення фосфокреатину всередину клітин та участь у системі транспорту енергії шляхом підтримки високих локальних концентрацій АТФ;
- інгібування деградації аденілнуклеотидів на рівні 5-нуклеотидазної реакції, що перебігає в сарколемальній мембрані кардіоміоцитів;

- інгібування накопичення лізофосфогліцеридів у міокарді при фізичних навантаженнях та забезпечення збереження структури сарколеми міокардіоцитів;
- захист мембран кардіоміоцитів і клітин скелетних м'язів, внаслідок електростатичної взаємодії між молекулою препарату та фосфоліпідами у присутності Ca^{++}. У спортивній медицині фосфокреатин застосовується для профілактики розвитку синдрому фізичного перенапруження і поліпшення адаптації до екстремальних фізичних навантажень, а також як ефективний кардіопротектор при гіпоксичних і метаболічних порушеннях міокарда.

Креатин. Згідно з сучасними уявленнями, креатин відноситься, з одного боку, до групи інгібіторів міостатину, з іншого — до протекторів функції мітохондрій. Міостатин — позаклітинний цитокін, найбільшою мірою представлений у скелетних м'язах, і відіграє критичну роль у негативній регуляції м'язової маси. Пригнічує ріст і диференціювання клітин скелетної мускулатури. Збільшення вмісту креатину в м'язах за допомогою харчових добавок креатину може збільшувати доступність фосфокреатину та прискорювати швидкість ресинтезу АТФ у процесі та після високоінтенсивних коротких тренувань. Фармакокінетичні дослідження перорального одноразового введення креатину моногідрату в дозі 5 г та багаторазового (4 рази/день протягом 6-ти днів) встановили наступні параметри: доза 5 г/добу – C_{max} 620–1300 мкмол/л, T½ 0,75–1,6 год; 10 г/добу – C_{max} 1000 мкмол/л, T½ 2,25 год; 15 г/добу – C_{max} 2100 мкмол/л, T½ 3 год; 20 г/добу – C_{max} 2200 мкмол/л, T½ 3–4 год Таким чином, перевищення дози 15 г/добу недоцільне. При ентеральному призначенні креатину (8 г/добу протягом 16 тижнів) рівень креатину в мозку зростав на 7,5–13 %, однак збільшення дози креатину до 20 г/добу не призводило до підвищення його концентрації в головному мозку. У 2007 році сформульовано 9 основних положень щодо застосування харчових добавок креатину у спорті, схвалених Науковою Радою ISSN:

1. Креатину моногідрат — найефективніша ергогенна харчова добавка, доступна спортсменам у плані підвищення здатності переносити високоінтенсивні тренування та збільшувати тонку масу тіла *(ТМТ)* у процесі таких тренувань.
2. Креатину моногідрат має високий профіль безпеки для спортсмена при тривалому застосуванні.
3. Креатину моногідрат при дотриманні запобіжних заходів та лікарського контролю КМ може служити альтернативою потенційно небезпечним і забороненим WADA стероїдам.

В даний час КМ — найбільш екстенсивно досліджувана та клінічно ефективна форма креатину для застосування як харчової добавки для підвищення м'язової сили та здатності переносити фізичні навантаження.

У поєднанні з вуглеводами або вуглеводами/протеїнами харчові добавки КМ сприяють утриманню креатину в м'язах, хоча сумарний вплив на фізичну готовність при застосуванні таких комбінацій може бути не вищим, ніж використання одного лише КМ.

Найшвидший метод підвищення м'язових запасів креатину — прийом навантажувальної дози КМ приблизно 0,3 г/кг/день протягом 3 днів з наступним прийомом підтримуючої *(запаси креатину в м'язах)* дози КМ 3–5 г/день. Прийом менших доз КМ *(2–3 г/день)* вимагатиме приблизно 3–4 тижні для збільшення депо креатину в м'язах, проте така схема підготовки має меншу підтримку в наукових колах.

Продукти, що містять креатин, доступні у вигляді харчових добавок, а їхній обіг регулюється FDA *(США).* Спеціальний закон 1994 року *(law the Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA)*, суворо забороняє вказувати конкретні захворювання або синдроми як показання для харчових добавок.

КМ, як зазначено у ряді публікацій, має позитивний вплив у деяких клінічних ситуаціях, що є окремим науковим напрямом та потребує спеціального дослідження.

Рибоксин. Діюча речовина — інозин — це частина макромолекул РНК, які здійснюють доставку кисню до м'язових клітин. Також він бере участь у продукції молекул АТФ, які забезпечують енергією всі внутрішньоклітинні процеси, зокрема скорочення м'язових волокон. Завдяки здатності інозину збільшувати вироблення АТФ він виявляє протиішемічні, кардіопротективні та актопротективні властивості. При його прийомі: нормалізується серцевий ритм, зникає аритмія, покращується кисневий режим тканин міокарда, збільшується сила скорочень, зростає об'єм крові, що викидається за одне скорочення, стає повнішим розслаблення серцевого м'яза у проміжки між ударами, що є найбільш сприятливим і для серця, і для кровопостачання всіх органів, активізується обмін речовин у тканинах серця та прискорюється їхня регенерація, знижується ризик утворення тромбів за рахунок зменшення агрегації тромбоцитів. Відомі анаболічні властивості рибоксину, які використовують для підготовки важкоатлетів. При прийомі підвищує коефіцієнт білок/вільні амінокислоти. Сприяє включенню амінокислот до синтезу білка. Не виявляє властивостей стероїдних гормонів. Позитивно впливає на репаративну регнерацію тканин, прискорює загоєння ран. Виявляє властивість імуномодулятора. Підвищує синтез інтерферону. Знижує експресію прозапальних цитокінів. У тренувальному процесі у важкоатлетів не тільки сприяє підвищенню м'язової маси, але й захищає серце від перевантажень, виявляючи властивості кардіопротектора. Рекомендована добова доза рибоксину складає від 0,6 г/добу (1 таблетка 0,2 г 3 рази/день) до 2,4 г/добу (4 таблетки 0,2 г 3 рази/день) залежно від мети.

Для відчутного анаболічного ефекту прискорення приросту сили та м'язової маси — до 0,2–0,3 г на 10 кг маси тіла спортсмена. У цьому випадку

дозу підвищують ступінчасто через кожні 2–3 дні, додаючи по 0,2 г на кожен прийом.

Аденозин (аденокор) має також позитивний вплив на метаболізм міокарда, але більше значення має його здатність надавати негативну хронотропну та дромотропну дію, а отже, антиаритмічний ефект.

Є дані про кардіопротективну дію препарату **ритмокор,** що містить калієву та магнієву солі глюкуронової кислоти. **Калію хлорид** бере участь у регуляції збудливості, провідності, автоматизму та скоротливості міокарда, підвищує рівень ацетилхоліну, знижує кардіотоксичний ефект серцевих глікозидів. Препарат має помірну діуретичну дію.

Застосовують калію хлорид при гіпокаліємії, в тому числі обумовленій застосуванням салуретиків або серцевих глікозидів, неперебornим блюванням, профузним проносом, міастенією, надсильними фізичними навантаженнями. В/в крапельно вводять зі швидкістю 20–30 крапель/хв, розводячи 50 мл 4 % розчину препарату для ін'єкцій до 500 мл. Зазвичай призначають таблетки пролонгованої дії калій-нормін або каліпоз пролонгатум.

Інші показання до застосування має **калію оротат,** який належить до засобів, що впливають на метаболічні процеси завдяки вмісту оротової кислоти, що стимулює білковий обмін і певною мірою нормалізує ліпідний та вуглеводний. Препарат застосовують у комплексному лікуванні хворих на ІХС, серцеву недостатність, при аритміях, що потребують стимуляції анаболічних процесів. Препарат призначають внутрішньо за 1 годину до або через 4 години після їди 2–3 рази/день до добової дози 0,5–1,5 г.

Іони магнію беруть участь не менше ніж у 300 метаболічних реакціях, і таким чином виявляють позитивну дію як безпосередньо, так і опосередковано. Крім того, у пацієнтів з ураженням ЦНС або серцево-судинної системи спостерігається його дефіцит, який потребує корекції. Дефіцит магнію в організмі — явище, характерне для населення всього сучасного світу.

Найчастіше застосовується **сульфат магнію.** Випускається він у вигляді порошку та 25 % розчину в ампулах по 5, 10 та 20 мл. Ампульований препарат вводиться під час гіпертонічних кризів внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 10–20 мл у вигляді 25 % розчину магнію сульфату. Це дорівнює при розрахунку середньої людини з масою 70 кгдо 71 мг/кг. Такі ж дози застосовують для знеболювання пологів та при судомах. Враховуючи наведене вище, видно, що препарати магнію в медицині застосовуються в дуже значних дозах.

Протягом понад 50 років вітаміни **групи В** включають до схем лікування ішемічної хвороби серця завдяки їх антиоксидантній та енергозабезпечувальній дії. Ці властивості вітамінів групи В проявляються у препаратів есенціале, крапель Береша та ін., які є в аптечній мережі України протягом тривалого часу.

Встановлено виражені кардіопротекторні властивості у двох вітчизняних полівітамінних препаратів — **вітаму та кардонату.** Вітам містить вітаміни B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, а також мікроелементи *(залізо, цинк, марганець, мідь, кобальт, хром)* у формі координаційних сполук, що входять до активного центру металоферментів, які беруть участь у синтезі білків та нуклеїнових кислот.

Кардіопротективний ефект *(відновлення вмісту аденілових нуклеотидів, креатинфосфату, нікотинамідних коферментів у міокарді в умовах гіпоксії, ішемії)* відзначений у похідних бурштинової кислоти *(Натрію сукцинат, Калію сукцинат, Мексидол, Суфан).*

Було вивчено вплив неглікозидного кардіотоніка з кардіопротекторними властивостями **суфану** при внутрішньовенному та ректальному введенні в дозі 50 мг/кг на кардіогемодинаміку у інтактних кролів та у кролів з гемічною гіпоксією. Встановлено, що при різних шляхах введення суфан викликає помірну активацію скоротливої здатності міокарда. При гемічній гіпоксії покращуються показники кардіогемодинаміки, не порушується ритм серцевих скорочень, вибірково покращується розслаблення міокардіальних волокон. Тривалість дії препарату досить велика. Дія суфану ідентична як при внутрішньовенному, так і при ректальному введенні.

Кардіопротекторна дія виявлена у препаратів **глюкозаміну, гліциризової кислоти.** Препарати увійшли до клінічної практики на підставі того, що при ішемії в клітинах міокарда знижується вміст глікогену, який ці засоби відновлюють.

Першим препаратом, що містить комплекс амінокислот та коферментів вітамінів, є **кардонат** у формі капсул. До складу однієї капсули кардонату входить 100 мг L-карнітину, 50 мг лізину, 50 мг кокарбоксилази *(коферменту Е),* 50 мг піридоксал-5-фосфату *(коферменту B_6)* та 1 мг кобаламіду *(коферменту B_{12}).* Необхідно підкреслити, що високий метаболічний потенціал коферментних складових кардонату обумовлений їхніми вихідними кофакторними властивостями, що виключають, на відміну від прототипів *(вітаміни групи В)*, необхідність попередньої біотрансформації в клітинах печінки. Така вдала сполука в одному препараті лікувальних властивостей незамінних амінокислот та коферментів сприяє посиленню їх різноманітних лікувальних ефектів.

L-карнітин, що відноситься до засобів з анаболічною дією, виконує функцію головного кофактора метаболізму жирних кислот у серці, печінці та скелетних м'язах, відіграє роль основного переносника жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їхнє β-окислення до ацетил-КоА, який є субстратом для утворення АТФ у циклі Кребса. Сприяє виділенню із цитоплазми метаболітів і токсичних речовин, покращує метаболічні процеси, підвищує працездатність, апетит, прискорює ріст, спричиняє збільшення маси тіла, знижує функціональну активність щитоподібної залози, сприяє нормалізації основного обміну при гіпертиреозі. L-карнітин також зменшує

симптоми фізичного та психічного перенапруження, виявляє нейро-, гепато- і кардіопротекторну дію, знижує в організмі вміст холестерину, сповільнює утворення судинних атеросклеротичних бляшок, сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню постінфарктної зони, стимулює клітинні системи у хворих хронічним алкоголізмом та іншими неврологічними захворюваннями. Карнітин проявляє актопротективну дію за рахунок стимуляції використання жирів для енергопродукції, зниження швидкості використання глікогену в м'язах, стимуляції використання глюкози в м'язах як субстрат енергії на тлі зниження лактат-ацидозу, зменшення м'язової втоми та збільшення витривалості. Про птимальними вважаються дози карнітину від 500 мг 2 г/добу *(зазвичай разова доза становить 500 або 750 мг на 3 прийоми, або 1000 мг на 2 прийоми)*. Перевищувати 2 гнемає сенсу, оскільки дослідження не виявили жодних переваг вищих доз. Приймайте L-карнітин за 30 хвилин перед тренуванням та вранці на голодний шлунок. У дні, вільні від тренінгу, приймайте також вранці та вдень — між прийомами їжі й натщесерце. Саме в ранкові години і під час фізичних навантажень L-карнітин має найбільшу активність.

Лізин — незамінна амінокислота, бере участь у всіх процесах асиміляції та росту, сприяє осифікації й росту кісткової тканини, стимулює мітоз клітин, підтримує жіночу статеву функцію. L-лізин підвищує афінність гальмівних ГАМК-рецепторів і виявляє протисудомні, анксіолітичні, нейропротективні та стреспротективні властивості. Також L-лізин нормалізує співвідношення eNOS/iNOS та сприяє ендотеліопротекції. L-лізин нормалізує мікроциркуляцію і має капіляропротективну дію. дозволяє прискорити відновлення м'язів після силового тренінгу. Модулюючий вплив лізину підтримує позитивний азотистий обмін та побудову м'язових білків. Захист та живлення м'язів — це дві основні функції лізину у спорті. Крім того, лізин зміцнює сухожильний корсет і кісткову систему, що знижує ризик травмування, а також прискорює відновлення. Дози: до 1000 мг/добу під час їди.

Таурин здатний стимулювати ріст аксонів та аксонний транспорт макромолекул. Подібно до ГАМК, таурин сприяє передачі нервових імпульсів у синапсах. Таурин при фізичному навантаженні обмежує зростання продуктів перекисного окислення ліпідів та попереджає зниження показників антиоксидантного захисту. Препарат сприяє покращенню кортикальних функцій мозку, пам'яті, розумової працездатності, концентрації уваги, прискоренню редукції неврологічних порушень.

Таурин значно зменшує гормонально-метаболічні порушення при стресі. Таурин — необхідний субстрат для нормального функціонування печінки завдяки підвищенню синтезу білків *(альбуміну, білкових факторів зсідання крові)*, посилює екскреторну функцію печінки, зменшує вміст білірубіну у хворих з патологією гепатобіліарної системи. Препарат покращує атріовентрику-

лярну провідність, скорочує рефрактерний період серцевого м'яза, нормалізує показники кардіогемодинаміки на фоні фізичного навантаження. У спортивному харчуванні доза таурину від 400–1000 мг.

Глутамінова кислота бере активну участь в енергетичному, білковому та жировому обмінах. Захисна дія глутамінової кислоти обумовлена також її впливом на біосинтетичні процеси та підвищення м'язової маси. Антигіпоксичний вплив глутамінової кислоти реалізується з її дією насамперед на рівень енергетичного гомеостазу та зміну метаболічних властивостей мітохондрій. Значну роль відіграє перетворення глутамінової кислоти в регуляції енергетичного обміну мітохондрій, оскільки глутамат може бути джерелом енергетично найактивнішого субстрату — бурштинової кислоти і запускати окисне фосфорилювання, а з іншого боку — використовувати енергетичні та відновлювальні еквіваленти в синтетичних реакціях.

Превентивну дію глутамінової кислоти в умовах гіпоксії пов'язують також із збільшенням концентрації кетоглутарової кислоти, з наступним накопиченням у тканинах щавлевої кислоти, що створює умови для залучення до циклу Кребса лактату та інших недоокислених продуктів. Уведення глутамінової кислоти при гіпоксії та фізичних навантаженнях перешкоджає накопиченню в крові молочної та піровиноградної кислот, зберігає на вищому рівні вміст глікогену в печінці та м'язах.

Антиоксидантна активність глутамінової кислоти пов'язана не тільки з участю в обміні глутатіону, інтенсивним перетворенням останнього через янтарний напівальдегід на β-оксимасляну кислоту, зниженням рівня холестерину, корекцією кислотно-основної рівноваги. Глутамінова кислота має актопротективну, анаболічну та кардіопротективну дію. Кардіопротективна дія спостерігається за фізичних навантажень.

Дозування — 10–15 гр *(спортивна доза),* 1 гр/добу *(терапевтична доза)*.

Є препарати кальцію з глутамінової кислоти. Кальцій-магнієва сіль глутамінової кислоти рекомендована для лікування нервово-психічних захворювань та нормалізації показників периферичної крові. **Метилоротату глутамат** проявляв виражений протизапальний та регенеруючий ефект. Подвійні глутамінати хелатного типу *(динатріймонокобальту глутамінат)* є стимуляторами еритропоезу при надвисоких фізичних навантаженнях. Препарат **калію та магнію глутамату** виявився ефективним при аритміях, гіпоксії при фізичних навантаженнях. На основі аргініну та глутамінової кислоти розроблено препарат глутаргін, який випускають у вигляді розчину для ін'єкцій 4 % та 40 % по 5 мл в ампулах і таблетках по 0,25 г.

Гепатопротекторні ефекти препарату реалізуються завдяки перетворенню аміаку на сечовину в орнітиновому циклі, у позитивному впливі на білковий, енергетичний обмін, корекції кислотно-основного стану, антиоксидантній, мембраностабілізуючій дії та поліпшенню кровообігу в органах.

Аспарагінова кислота позитивно впливає на колатеральний коронарний кровообіг і pO_2 при ішемії міокарда Захисна дія аспартату, при дії на організм факторів замкнутого простору, пов'язана з його швидким включенням до метаболізму тканин. Аспарагінова кислота може включатися в малат-аспартатний шунт енергії та сприяє значному прискоренню темпу ліквідації показників ішемічного ушкодження органів та тканин при ішемії, робочій гіпоксії та більш суттєвому підвищенню скорочувальної функції серця. Аспарагінова кислота посилює швидкість міжнейрональної взаємодії та збільшує швидкість реакції. Специфіку нейротропної дії аспарагінової кислоти пояснюють тим, що в синаптичних закінченнях знаходяться ферментні системи її синтезу та системи, що забезпечують їхнє вивільнення в синаптичну щілину під дією певних стимулів. Аспарагінова кислота починає участь у регуляції ендокринної системи. Так, L-форма аспарагінової кислоти здатна в організмі конвертуватися в D-форму, яка взаємодіє з деякими ділянками гіпоталамуса і до посилення секреції гонадотропін-рилізинг-гормону, який у свою чергу посилює вироблення тестостерону, опосередковано через експресію гонадотропіну. D-аспарагінова кислота залучена до процесу вивільнення тестостерону та прогестерону яєчками. Аспарагінова кислота приймається в дозі 3 г на добу, розділеній на 2–3 прийоми, протягом 3–5 тижнів.

Аргінін L — аргінін є основним джерелом молекулярного месенджера — монооксиду азоту *(NO).* Синтез NO відбувається під впливом трьох форм NO-синтетази *(NOS):* двох конституційних — ендотеліальних (eNOS) і нейрональної (nNOS) та однієї індукованої *(iNOS).* Вазодилатуючий ефект L-аргініну опосередкований NO і відіграє дуже важливу роль у підтримці судинного тонусу, артеріального тиску, кардіо- та системної гемодинаміки. Аргінін виявляє ендотеліопротективну, антиоксидантну, кардіопротективну, гепатопротективну, нейропротективну дію за рахунок утворення NO. Аргінін виявляє антитоксичну дію за рахунок участі в циклі переамінування та виведення з організму кінцевого азоту, тобто продукту розпаду відпрацьованих білків. Від потужності роботи циклу "орнітин – цитрулін – аргінін" залежить здатність організму синтезувати сечовину та виводити білкові шлаки. Однак NO, що утворюється з L-аргініну, в умовах патології печінки швидко "гине" під дією вільних радикалів, що знижує клінічну ефективність L-аргініну. Безперечний інтерес представляє пошук можливостей посилення протекторних властивостей L-аргініну за рахунок комбінування з речовинами, здатними покращувати енергозабезпечення ішемізованого міокарда й підвищувати біодоступність утвореного з L-аргініну NO. До таких речовин відносять тіотриазолін. Тіотриазолін здатний посилити кардіопротективну дію L-аргініну, потенціюючи його NO-міметичний механізм. Так, тіотриазолін має унікальні властивості надавати протективну дію щодо транспорту NO за рахунок збереження відновлених тіолів. Ця важлива ланка фармакологічної дії тіотриазоліну лежить в основі його взаємопотенційного ефекту з L-аргініном, позаяк в умовах дефіциту тіольних сполук

(оксидативний стрес, ішемія, інтоксикації тощо) порушується транспорт NO, оскільки він піддається атаці таких АФ і гідроксилрадикалів із перетворенням на цитотоксичний продукт — пероксинітрит. Подібна спільна дія L-аргініну й тіотриазоліну, спрямована на синтез, стабілізацію та підвищення біодоступності NO, може використовуватися в корекції порушень, важливою ланкою яких є дефіцит NO *(фізична та психічна стомлюваність, еректильна дисфункція, зниження швидкості реакції).* Аргінін відіграє важливу роль у протеїнсинтезі, збільшенні м'язової маси, відновленні м'язів після тренувань, загоєнні травм, видаленні шлаків, імунній системі, а також збільшує продукцію соматотропного гормону. Для набору м'язової маси аргінін рекомендується приймати в дозах від 3 до 9 г на добу. Чим вища доза, тим відчутніший ефект, проте не рекомендується перевищувати дозу більше 10 г. Починайте прийом з найменшої дози, потім поступово збільшуйте її. Порошкові форми розчиняють у холодній воді *(1 склянка)*, таблетовані запивають склянкою води.

Гамма-аміномасляна кислота є основним гальмівним медіатором у нервовій системі і здатна надавати анксіолітичну, седативну, протисудомну, гіпнотичну, протиішемічну, ноотропну та вазодилатуючу дію. ГАМК посилює кровообіг у судинах головного мозку, який супроводжується зниженням тонусу артерій і артеріол і практично відсутнім впливом на венозний тонус, тому що в судинах мозку є рецептори ГАМК, на відміну від екстракраніальних судин. Екзогенне введення ГАМК сприяє покращенню функціонального стану нейронів, хоча відомо, що тільки 2 % ГАМК може проникати в тканину мозку. ГАМК збільшує рівень АТФ за рахунок включення до компенсаторного ГАМК-шунта. Як лікувальний засіб ГАМК використовують під назвою аміналон. Крім цього, ГАМК входить до структури таких препаратів, як пікамілон, фенібут *(ноофен),* пантогам. Ноофен, крім анксіолітичної, нормотимічної, протиішемічної, ноотропної та стреспротективної дії, має дофаміноміметичний ефект, що призводить до зменшення пролактину. Цей ефект ноофену можна використовувати для профілактики гінекомастій на фоні прийому стероїдних анаболіків. Дози ГАМК: щонайменше 2 г на добу. Оптимальна доза становить 3,75 гдобу *(після тренування)*. Невеликі дози ГАМК марні, оскільки лише невелика частина проникає в мозок крізь гематоенцефалічний бар'єр. Прийом ГАМК краще поєднувати з вітаміном B_6. Вітамін B_6 є обмежуючим кофактором рівня таких нейромедіаторів, як дофамін, серотонін, ГАМК, норадреналін, мелатонін. Синтез зазначених вище нейромедіаторів чутливий до рівня вітаміну B_6. При помірному дефіциті вітаміну B_6 відбувається гальмування нейрональної активності ГАМК, виникають різні порушення сну, поведінки, підвищується ризик порушення роботи серцево-судинної функції, слабшає гіпоталамо-гіпофізарний рівень гормональної секреції.

D-глюконова кислота — є субстратом пентозофосфатного шляху окислення глюкози і після фосфорилювання перетворюється на фосфорний

ефір глюконової кислоти, яка є важливим продуктом життєдіяльності клітин. D-глюконова кислота регулює відновний синтез пластичних процесів та енергетичного обміну, виявляє антигіпоксичну й антитоксичну властивості. Підсилює властивості антиоксидантів, зокрема глутатіону. Препарат також має імунотропну, ранозагоювальну та регенеруючу дію, Препарат Мембратон є представником зазначеного класу лікувально-профілактичних засобів, активними діючими компонентами якого є ГАМК і магнієві сполуки глюконової кислоти. Дози: 600–1000 мг/добу.

Гліцин — гальмівний трансмітер ЦНС, регулює нейропередачу, опосередковану NMDA-рецепторами, головному мозку. Гліцин має нейропротективні, анксіолітичні, гіпно-седативні та протиішемічні властивості. Може регулювати мозковий кровообіг впливом на α_1-адренорецептори. Гліцин посилює біотрансформацію та виведення з організму продуктів окисної модифікації білків та інших токсичних продуктів при оксидативному стресі, викликаному ішемією, гіпоксією та фізичним навантаженням.

Гліцин регулює синтез креатину, який бере участь у м'язовому скороченні при сильних навантаженнях та частих тренуваннях.

Гліцин покращує самопочуття, мотивацію, знімає психічне перенапруження, нормалізує сон при тренувальному процесі.

Дози: 100–300 мг/добу протягом 2–5 тижнів.

N-ацетилцистеїн (АЦЦ) є похідним амінокислоти цистеїну. Має муколітичну, антиоксидантну і протизапальну дію. Муколітична дія обумовлена здатністю препарату розривати дисульфідні зв'язки мукополісахаридних ланцюгів та викликати деполімеризацію мукопротеїдів мокротиння. Ацетилцистеїн чинить антиоксидантну дію, яка заснована на здатності його реактивних сульфгідрильних груп *(SH-)* зв'язуватися з окислювальними радикалами.

Ацетилцистеїн сприяє синтезу глутатіону, важливого компонента антиокислювальної системи та хімічної детоксикації організму. Гальмує експресію iNOS і чинить протизапальну дію.

N-ацетилцистеїн, за рахунок антиоксидантної дії, підвищує стійкість до м'язової втоми, що дозволяє збільшити тривалість тренувальної сесії в процесі високо- та низькоінтенсивної підготовки до змагань. Добова доза 300–600 мг.

Метіонін, завдяки його рухливій метильній групі, має ліпотропний ефект, сприяючи синтезу холіну, з недостатнім утворенням якого пов'язані порушення синтезу фосфатидилхоліну. Бере участь в утворенні адреналіну, креатину, активує гормони, вітаміни B_{12}, B_6, C.

Метіонін, як донатор метильних груп, підвищує дезінтоксикаційний потенціал печінки, і його застосовують при токсичних ураженнях та захворюваннях печінки, хронічному алкоголізмі, цукровому діабеті, радіаційній патології. Він знижує рівень холестерину. Виявляє імунотропні властивості. Підвищує то-

нус організму та сприяє швидшому відновленню після фізичних навантажень. Перша і найважливіша властивість метіоніну для людей, які відчувають фізичні навантаження, — це, звичайно ж, стимулювання імунної системи, прояв антиоксидантних властивостей, перешкода відкладенню жирів. Добова доза — 1000 мг/день при активних заняттях спортом. Допустимі й добові дозування у 1250 мг/день.

Триптофан бере участь у продукції двох біологічно активних речовин, необхідні організму для нормального функціонування. По-перше, у печінці з триптофану утворюється вітамін B_3 *(ніацин)*, який регулює метаболізм жирів та вуглеводів, відіграє важливу роль в амінокислотному обміні, бере участь в окисно-відновних реакціях. По-друге, триптофан є попередником серотоніну — сполуки, задіяної у багатьох фізіологічних процесах. Серотонін виконує функції нейромедіатора, впливає на секрецію низки гормонів, регулює тонус і проникність судин, впливає на клітинний імунітет та контролює роботу кишечника. Саме в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту знаходиться більша частина запасів серотоніну. Триптофан сприяє покращенню настрою, нормалізації апетиту, сну після максимальних навантажень. Триптофан можна використовувати на всіх тренувальних етапах з метою прискореного відновлення після силових навантажень, позбавлення від зайвого жиру та ефективного набору м'язової маси. Добова доза 600–800 мг.

Карнозин — дипептид β-аланіл-гістидин. Виявляє властивості потужного антиоксиданту, регулює експресію антиоксидантних ферментів. Зафіксовано наявність кардіопротекторного та нейропротекторного карнозину. Карнозин в умовах робочої гіпоксії підвищує скоротливу активність серця, обмежує інтенсивність оксидативного стресу, анаеробний гліколіз та глікогеноліз у серцевому м'язі. Карнозин виявляє ранозагоювальну дію — прискорює репаративні процеси шляхом активації проліферації фібробластів.

Основна сфера використання L-карнозину — це професійний спорт. Для атлетів-важковаговиків і бодибілдерів речовина становить цінність, оскільки забезпечує такі біологічні ефекти: підвищення витривалості при анаеробних навантаженнях, збільшення загальної робочої потужності тренувань, зменшення часу, потрібного для відпочинку. L-карнозин забезпечує захист м'язів при підвищених фізичних навантаженнях і підвищує їхню працездатність, посилюються скорочення стомлених м'язів, а надалі досягається тривала м'язова робота. Також L-карнозин в організмі прискорює загоєння ран, лікування кісток після травм. Під впливом препарату фізичні можливості людини зростають, особливо в екстремальних ситуаціях. L-карнозин нормалізує роботу ЦНС та виявляє нейропротекторні властивості. Препарат включають в комплексну терапію ЧМТ, а також для підвищення концентрації уваги, підвищення ККД складних розумових процесів. Курс лікування 8–10 тижнів. Доза: рекомендована добова доза L-карнозину — 500 мг. За потреби можна приймати

1000 мг капсули. Препарат приймають за 1 годину до їди, запиваючи склянкою чистої води. У деяких випадках добове дозування становить 2500 мг. Все залежить від конкретної ситуації.

Метаболічна дія нікотинаміду пов'язана з тим, що препарат є каталітично активною групою нікотинамідних коферментів, яка відіграє важливу роль практично у всіх енергетично залежних процесах. Нікотинамід так само, як його аналог — нікотинова кислота, є вітаміном РР або B_3, відіграє важливу роль у життєдіяльності організму. Нікотинамід є простатичною групою нікотинамідних коферментів — кодегідрази I *(дифосфопіридиннуклеотиду — НАД)* та кодегідрази II *(3-фосфопіридин-нуклеотиду — НАДФ)*, які переносять водень та здійснюють окисно-відновні процеси. Нікотинамід бере участь у метаболічних реакціях, пов'язаних з продукцією енергії. Слід зазначити, що нікотинамід у малих дозах збільшує утилізацію глюкози та активує глікогеназу. У великих дозах цей ефект у нікотинаміду не реалізується. Встановлено, що нікотинамід може посилювати апетит та сприяти підвищенню ваги внаслідок біфазичних коливань рівня глюкози та інсуліну в крові. Незважаючи на це, нікотинамід можна виявити в жиросжигателях і передтренувальних добавках. Нікотинамід нормалізує показники інсуліну та глюкагону при робочій гіпоксії.

Нікотинамід у великих дозах пригнічує ліполіз у жировій тканині та знижує рівень атерогенних ліпопротеїдів у крові. Може знижувати атерогенну дію стероїдів. Нікотинамід збільшує швидкість процесів мітохондріального окиснення та фосфорилювання і призводить до збільшення АТФ у м'язах. Нікотинамід може потенціювати енерготропну дію L-карнітину за рахунок регуляції активності пальмітинової пори мітохондрій. Нікотинамід спільно з ГАМК значно збільшує швидкість кровообігу в головному мозку, що призводить до поліпшення когнітивно-мнестичних функцій ЦНС. Нікотинамід за рахунок позитивного впливу на енергетичний обмін та цито протективну активність може бути корисним при заняттях бодибілдингом та іншими видами спорту, як речовина, що підвищує продуктивність тренувального процесу. Дози: 20–500 мг/добу.

Бурштинова кислота *(сукцинат).* Найважливіший учасник циклу трикарбонових кислот, або циклу Кребса. Додавання сукцинату ззовні активує цикл Кребса. Виявляє антигіпоксичну, протиішемічну, цитопротективну, адаптогенну, актопротективну та антиоксидантну дію. Бурштинова кислота забезпечує виключно високу потужність постачання електронів та протонів у мітохондрії та підвищує відновлення убіхінону. Антигіпоксичний та протиішемічний ефект бурштинової кислоти може бути пов'язаний з активацією суцинатдегідрогеназного окислення та з відновленням активності ключового ферменту окисно-відновного ланцюга мітохондрій — цитохромоксидази. Перспективною з точки зору енерготропної та протиішемічної дії є комбінація сукцинату натрію та цитохрому С. Натрієві солі сукцинату ефективні для зменшення метаболічного внутрішньоклітинного ацидозу, за рахунок

внутрішньоклітинного окислення із заміною однієї молекули водню на натрій з утворенням бікарбонату. Антиоксидатна дія сукцинатів реалізується за рахунок гальмування продукції активних форм кисню енергопродукуючими реакціями мітохондрій. Антиоксидантна дія сукцинату проявляється у зменшенні продуктів оксидативного стресу, зокрема карбонілованих білків. Активує синтез ендогенного антиоксиданту — глутатіону. Стимулює еритропоез. При використанні низьких доз близько 50 мг/добу провідним механізмом може бути активація утворення та дії адреналіну, норадреналіну і дофаміну. Завдяки цій дії у сукцинату проглядається і психостимулююча, нормотимічна та антидепресивна дія. Подібна дія найбільше виражена у сукцинату амонію. При цьому сукцинат амонію викликає прискорення відновлення після інтенсивного навантаження. Бурштинова кислота виявляє детоксикаційні та антипохмільні властивості, прискорюючи біотрансформацію ацетальальдегіду. У спортивній медицині застосовується при екстремальних фізичних та психоемоційних тренувальних і змагальних навантаженнях, у відновлювальний період тренувального процесу, за необхідності протиішемічного та антигіпоксантного ефекту. Постійні курси, які м'яко підтримують регуляторні механізми, необхідно проводити на основі доз 50–100 мг/день; при цьому використовувати переривчасті курси — кілька днів прийом, кілька днів перерва *(режим — 5–2, 7–3)*. У разових ситуаціях доза янтарної кислоти має бути збільшена до 1–2 г. З обережністю діяти при захворюваннях ШКТ.

Яблучна кислота *(малат).* Малат — це дикарбонова кислота, яка забезпечує організм необхідною енергією. Під час синтезу цієї кислоти відбувається окисне фосфорилювання та розщеплення АТФ, в організм починає надходити вільна енергія, яка так необхідна для підтримки обмінних процесів в організмі. Малат надає стимулюючий вплив на цикл Кребса. За рахунок цього знижується вміст лактату в тканинах і крові й підвищується вироблення енергії в клітинах. Крім цього, підвищується рівень АТФ і не розвивається лактатацидоз в організмі. Малат забезпечує потужність компенсаторного цитозольно-мітохондріального човникового механізму — малат-аспартатного шунта. Малат-аспартатний човник здійснює перенесення відновлювальних еквівалентів гліколітичного НАДН+, що утворюються в цитоплазмі в процесі гліколізу в умовах ішемії, в мітохондрії. НАДН+ використовується для перетворення щавлевооцтової кислоти на малат, і цей малат проникає в мітохондрію і бере участь в експорті α-кетоглутарату. Малат у мітохондріях перетворюється на щавлевооцтову кислоту з утворенням НАДН, доступного для електронотранспортного ланцюга *(із двох протонів утворюється три молекули АТФ)*. Утворена з малату щавлевооцтова кислота перетворюється на α-кетоглутарат і аспартат. α-Кетоглутарат іде з мітохондрій в обмін на малат, а аспартат обмінюється на глутамат. Перенесення відбувається за рахунок градієнта глутамату і високого внутрішньомітохондріального відношення глутамат/аспартат. Малат-аспартатний шунт забезпечує АТФ органи

і тканини в умовах ішемії та сильних навантажень. Активний у серці, м'язах та головному мозку. Завдяки цьому малат має антигіпоксичну, протиішемічну, кардіопротективну й актопротективну дію. Малат застосовується при анестенічному синдромі, після важких фізичних вправ, які викликають перевантаження організму, сильної втоми, перевтоми, емоційного виснаження, при діабетичній астенії, при астенічному синдромі у спортсменів від спортивних навантажень, при алкогольно-абстинентному синдромі, при сексуальній астенії, відчуттях після фізичних вправ; при судомах у м'язах. Для полегшення міалгії у спортсменів після інтенсивних тренувань та для корекції ацидозу. З обережністю призначають під час вагітності та при захворюваннях ШКТ.

Випускається у вигляді малату магнію, малату кальцію, цитруліну малату. Доза 400–1000 мг. Приймають залежно від показань 400–800 мг 2–3 рази/день.

Цитрат натрію створює ергогенічний потенціал завдяки збільшенню pH градієнта між кров'ю та м'язами. Цитрат натрію також має призводити до ергогенного ефекту, оскільки цитрат може взаємодіяти з іонами водню. У роботах було показано, що прийом за 90 хв до вправи цитрату натрію *(0,5 г/кг)* призводить до алкалозу до вправи та збільшення концентрації лактату в крові після вправи *(60 с).* Однак обсяг виконаної роботи статистично значуще не змінився порівняно з прийомом плацебо. Можна припустити, що цитрат може проникати крізь мембрани м'язових волокон та викликати інгібуючу дію на перебіг гліколізу. У гірськолижному спорті перед складними й тривалими тренувальними завданнями *(2-хвилинний спуск із максимальною інтенсивністю)* слід приймати цитрат натрію для зниження ступеня закислення м'язів. У препараті Регідрон один з інгредієнтів — натрію цитрат. Там на 1 л води виходить 2,9 гр натрію цитрату.

Пірувати. Випускаються у вигляді нітрієвої, калієвої та кальцієвої солей.

Піруват включається до циклу Кребса через ацетилювання ацетилкоензимом А. Сприяє активації ліполітичних ферментів. Може перетворюватися на аланін — амінокислоту, яка є джерелом глюкози. Піруват є інтермедіатом глюконеогенезу та накопичення глікогену. Кальцію піруват — добавка, яка була вперше представлена наприкінці 90-х років минулого століття і на той момент вважалася багатообіцяючою. Теоретичне обґрунтування її цінності базувалося на дослідженнях початку 1970-х, у яких прийом кальцію пірувату *(у дозі 16–25 г/день, спільно з дигідроацетонфосфатом (DHAP), а також окремо від нього)* сприяв зниженню ваги у пацієнтів, які проходили лікування від ожиріння.

Механізм дії пірувату кальцію може бути заснований на пригніченні апетиту і/або впливу на метаболізм вуглеводів та жирів. Кальцію піруват є дуже дорогою добавкою, тому деякі дослідники намагалися з'ясувати, чи можуть менші дози *(6–16 г/день)* впливати на зміни у структурі тіла. Є позитивні, обіцяючі результати впливу кальцію пірувату на зміни у структурі тіла, а саме — скорочення

жирових відкладень в організмі. Нижчі дозування *(0,5–2 г/день)* не дають позитивних результатів. Солі піруват широко використовують культуристи, велогонщики, бігуни та футболісти. Встановлено, що пірувати збільшують витривалість мускулатури при аеробному навантаженні. Це пов'язано з прискоренням ліполізу та усуненням енергетичних переваг мітохондрій у сторону жирів. Пірувати нарівні з L-карнітином підвищують активність мітохондрій і посилюють продукцію АТФ. Пірувати збільшують транспорт глукози в м'язи. Поєднання ерготропного та ліполітичного ефекту призводить до значного приросту аеробної працездатності. Як енерготропний засіб піруват знайшов застосування у тих видах спорту, де потрібна значна витривалість — біг, плавання. У пірувату виявлено антиоксидантні властивості — він перешкоджає розвитку катаракти і старінню шкіри. Виявляє протипухлинні властивості. Випускається в таблетках по 1000 мг, а також розчин калію пірувату з вітаміном С в ампулах. Піруват кальцію та піруват креатин – біодобавки, що допомагають поліпшити метаболізм, прискорити вироблення енергії. У поєднанні з циклами фізичних вправ і здоровою дієтою забезпечують перетворення їжі в енергію, підвищують обмін речовин і сприяють спалюванню калорій.

β-аланін — це амінокислота природного походження, вона міститься у складі багатьох білків. Крім цього, вона є частиною вітаміну B_5 *(пантотенова кислота).* β-аланін в організмі людини синтезується з карнозину. Також аланін може перетворюватися з лейцину, ізолейцину та валіну (комплекс BCCA). Завдяки такій хімічній реакції, як дегідратація, відбувається синтез β-аланіну в організмі. β-аланін входить до складу сполучної тканини. У спорті він позиціонується як ергогенний препарат *(поряд з креатином і аргініном)*, тобто підвищує загальну ефективність, а приймають його головним чином для збільшення м'язової витривалості. Чим вища витривалість, тим швидше м'язове зростання в бодибілдингу або вища швидкість подолання дистанції в спринті. β-аланін підвищує силу м'язового скорочення завдяки підвищеній резистентності кальцієвих каналів.

β-аланін ефективно усуває біль у м'язах після тренувань та прискорює відновлення після травм. β-аланін проявляє себе головним чином як протектор м'язової тканини і потужний буфер, тому найбільше він необхідний спортсменам, які стикаються з анаеробними навантаженнями, у тому числі й бодибілдерам, оскільки за рахунок збільшення витривалості β-аланін опосередковано сприяє збільшенню інтенсивності тренувань, а отже, й росту мускулатури. Для легкоатлетів β-аланін не становить цінності, як показали останні дослідження. β-аланін не впливає на концентрацію гормонів крові *(тестостерон, ГР, кортизол)* у атлетів, що тренуються.

Встановлено, що 4-тижневий курс прийому не впливав на розумову діяльність, проте підвищував силову витривалість, швидкість прицілювання та влучність стрільби. Доведено високу перспективність застосування β-аланіну серед військового персоналу для підвищення розумової працездатності

та фізичної витривалості. за умов стресу. Аланін бере активну участь в обміні цукрів та різних органічних кислот. Він є джерелом енергії для м'язів та ЦНС. Це відбувається після того, як аланін потрапляє в печінку; там він перетворюється на глюкозу. β-аланін є відмінним стимулятором імунної системи. Завдяки цій амінокислоті відбувається продукування антитіл. Крім цього, аланін сприяє виведенню продуктів обміну *(аміак)*, що утворилися при розпаді білка та при тривалих важких фізичних навантаженнях.

Показано, що:

1. Прийом добавки протягом 4 тижнів *(4–6 г/добу)* істотно підвищує концентрацію карнозину в м'язах і таким чином діє як внутрішньоклітинний pH-буфер.
2. β-аланін не викликає побічних ефектів у рекомендованих дозах, крім парестезій *(поколювання)*. Цей ефект може бути усунений після зниження дози до 1,6 г або при використанні форм з уповільненим вивільненням.
3. Щоденний прийом 4–6 г β-аланіну як мінімум 2–4 тижні підвищує фізичну працездатність, з особливо вираженим ефектом при піковій фізичній активності тривалістю 1–4 хв.
4. Добавка запобігає нервово-м'язовій втомі, особливо у літніх людей.
5. Вплив на силові показники, витривалість *(при тривалому навантаженні понад 25 хв)* та інші позитивні ефекти залишається під сумнівом.

Добова доза аланіну для організму осіб, які займаються бодибілдингом, фітнесом, важкою атлетикою — 36 г/добу *(дози по 1–2 г приймаються регулярно через однакові проміжки часу / 8 годин)*. Курс — 8–12 тижнів. Але при цьому для людей, які не ведуть активний стиль життя, рекомендується прийом до 1 г на день. Краще приймати β-аланін курсами 4–5 тижнів. Багато досліджень показали, що прийом навіть високих доз β-аланіну не здатний викликати будь-яких проблем зі здоров'ям.

Цитохром-С — гемопротеїн; каталізатор клітинного дихання, стимулює окисні реакції та активізує тим самим обмінні процеси у тканинах, зменшує гіпоксію тканин при різних патологічних станах. Ефект настає через кілька хвилин після внутрішньовенного введення і триває кілька годин. В експериментальних дослідженнях показано, що цитохром-С проникає в клітину при гіпоксії, сприяє нормалізації енергопродукуючого окисного фосфорилювання. Цитохром-С використовують для підвищення витривалості та працездатності організму. Цитохром у бодибілдингу застосовується як ДД, що посилює швидкість хімічних реакцій в клітинах. Рекомендується приймати цитохром-С протягом тижня до початку змагань. Бодибілдинг з підвищеними навантаженнями має стресовий вплив, а препарат, що впливає на дихальні процеси тканин, підвищує окисні реакції та допомагає перенести навантаження без наслідків для організму.

Цитохром С для спортсменів виділяється тим, що рекомендований для вживання спортсменам-початківцям, які працюють над збільшенням рівня витривалості. Особливо ефективний для відновлення при підвищеному лактаті у крові. У бодибілдингу рекомендується застосування внутрішньо по 15–20 мг 4 рази/добу протягом 50 днів. Парентерально препарат використовується після закінчення тренувань, для відновлення та прискореного відпочинку спортсмена, оскільки при підвищеному навантаженні організм не встигає самостійно відновитися до початку наступних навантажень. І тут по 15 мг протягом 10 діб. Для підвищення ефекту ліки вводяться внутрішньом'язово.

Кверцетин — один із найпотужніших антиоксидантів не тільки серед флавоноїдів, а й серед сполук інших груп. Так, за своїми антиокислювальними властивостями він перевершує α-токоферол, ретинол. У найзагальнішому вигляді можна охарактеризувати біофлавоноїд кверцетин як потужний антиоксидант, інгібітор синтезу лейкотрієнів, комплексний блокатор проведення та реалізації сигналу в кальціймобілізуючу поліфосфоінозитидну систему та активатор аденілатциклазного каскаду. Дані механізми визначають більшість фармакотерапевтичних ефектів кверцетину. Виявлено антигіпоксантну дію кверцетину, яка безпосередньо пов'язана з його антиоксидантними властивостями. Показано, що кверцетин попереджає порушення окисного гомеостазу організму, що лежить в основі гіпоксичного патогенезу синдрому. Встановлено протекторний ефект кверцетину при поєднаному впливі на організм гіпоксії та гіпертермії.

Кверцетину властива властивість вазодилататора, зумовлена декількома механізмами дії. На рівні гладком'язових клітин судини кверцетин запобігає вазоконстрикції, порушуючи вхід кальцію в клітину. Це відбувається через блокаду ним процесів протеїнкіназного фосфорилювання та виключення зрештою функції кальцієвої АТФ-ази. Діючи на рівні ендотелію, кверцетин інактивує фермент аденозиндезаміназу. Це підвищує вміст ендогенного аденозину в ендотеліальних клітинах та веде до вазодилатації. Крім того, кверцетин посилює вироблення ендотелієм оксиду азоту *(NO)* — потужного вазорелаксуючого медіатора. Можливі механізми антиагрегантної дії кверцетину: пригнічення синтезу лейкотрієнів, пригнічення притоку кальцію в тромбоцити, блокада фосфоліпази D.

Важливе значення може мати антикоагулянтний ефект кверцетину, що виявляється в інгібуванні каталітичної активності тромбіну в реакції зв'язування фібриногену. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям кверцетин використовується в спорті. Кверцетин часто використовується в бодибілдингу і включається до спортивного харчування. Недавнє дослідження показало, що кверцетин може збільшувати витрати енергії у мишей та підвищувати толерантність до навантажень. Це може свідчити про те, що його можна використовувати в жироспалюючих комплексах, а також для підвищення

продуктивності. Кверцетин рекомендується поєднувати з вітаміном С, ці речовини потенціюють корисні ефекти один одного, а також з бромелайном, який збільшує всмоктування кверцетину.

Побічних ефектів у кверцетину не виявлено.

Фіксована комбінація L-карнітину та коензиму Q10 в оригінальному співвідношенні — для нормалізації енергопродукуючої функції мітохондрій та утилізації СЖК при підвищених режимах тренування, а також частої зміни аеробних/анаеробних режимів.

Властивості. актопротективні, енерготропні, антиоксидантні, мітопротективні, кардіопротективні.

Фармакодинаміка. Фармакологічний ефект комбінованого препарату зумовлений взаємопотенціючими властивостями L-карнітину і коензиму Q10, що входять до оригінального співвідношення його складу. L-карнітин, що відноситься до засобів з анаболічною дією, виконує функцію головного кофактора метаболізму жирних кислот у серці, печінці та скелетних м'язах, відіграє роль основного переносника жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їхнє β-окислення до ацетил-КоА, який є субстратом для утворення АТФ у циклі Кребса. Коензим Q10 займає ключове місце у ряді внутрішньоклітинних антиоксидантів. Запобігає формуванню мітохондріальної дисфункції — патологічного процесу, в результаті якого мітохондрія з клітинної "електростанції" перетворюється на джерело вільних радикалів. Коензим Q10 координує роботу L-карнітину та сприяє ефективнішому утворенню АТФ. Комбінація L-карнітину та коензиму Q10 сприятлива в умовах екстремального фізичного навантаження, а також частої зміни аеробних/анаеробних режимів тренування, активації компенсаторних цитозольно-мітохондріальних шунтів і збільшення вмісту АТФ, утилізації вільних жирних кислот, запобігає накопиченню лактату і гальмує утворення вільних радикалів. Комбінація L-карнітину та коензиму Q10 виявляє мітопротективні властивості та захищає мітохондрії від пошкодження вільних радикалів.

В експерименті встановлено, що комбінація L-карнітину та коензиму Q10 в умовах фізичних навантажень підвищує експресію фактора, індукованого гіпоксією *(HIF-1)*, що відіграє ключову роль в енергетичному метаболізмі тканин в екстремальних ситуаціях і тим самим підвищує рівень АТФ у м'язах та міокарді, що приводить до збільшення тривалості плавання та бігу. Комбінація L-карнітину та коензиму Q10 в експерименті при екстремальних і тривалих фізичних навантаженнях виявляє кардіопротективні властивості — покращує скоротливіі функції серця, зменшує ішемічні ушкодження міокарда.

Комбінація L-карнітину та коензиму Q10 у період екстремального фізичного навантаження також виявляє гепатопротективні властивості, сприяючи підвищенню детоксикаційної функції печінки. Сприяє виділенню із цитоплазми метаболітів і токсичних речовин, покращує метаболічні процеси, підвищує працездатність, апетит, прискорює ріст, спричиняє збільшення маси тіла,

знижує функціональну активність щитоподібної залози, сприяє нормалізації основного обміну при гіпертиреозі. L-карнітин також зменшує симптоми фізичного та психічного перенапруження.

Застосування і дози. По 1–2 капсули перед, а також після тренування. Курс прийому залежить від виду спорту й підбирається індивідуально.

СПОРТИВНА ФАРМАКОЛОГІЯ



ЧАСТИНА 4

ШЛЯХИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ МОДУЛЯЦІЇ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ. ПЕРСПЕКТИВНІ НОВІ АНТИОКСИДАНТИ



В останні роки вчені виявляють все більший інтерес до окислювального стресу, при якому порушується прооксидантно-антиоксидантний баланс в організмі людини. Окиснювальний стрес пов'язаний із підвищеним вмістом в організмі людини реакційних кисневих та азотних сполук, у т.ч., вільних радикалів. Наукові дослідження останнього десятиліття показують, що окислювальний стрес передує або супроводжує багатьом захворюванням — серцево-судинним, онкологічним, ендокринним, запальним, ревматоїдним, нейродегенеративним *(хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера),* шизофренії, аути. Переважна більшість теорій старіння також ґрунтується на постулаті активації вільнорадикального окислення *(Яшин Я. І. та співавт., 2017)*. Інтенсивні фізичні навантаження з великим обсягом споживаного кисню повітря з наступним утворенням вільних радикалів кисню є винятком.

Підвищення загальної та спеціальної фізичної працездатності спортсменів під впливом інтенсивних фізичних навантажень за умови адекватного перебігу процесів відновлення та попередження виникнення стану перетренованості є важливими складовими не тільки реалізації спортсмена як професіонала, але й підтримки його здоров'я та якості життя *[Stephens F. B. Metabolic limitations to performance / F. B. Stephens, P. L. Greenhaff. The Olympic textbook of science in sport ; Ed. by RJ Maughan. Wiley-Blackwell, 2009. P. 324–339].* Одною з дуже важливих складових розвитку перевтоми та зниження фізичної працездатності є активація перекисного окислення ліпідів при одночасному пригніченні активності власної *(ендогенної)* антиоксидантної системи, що є постійним супутником тренувального процесу кваліфікованих спортсменів та викликає виникнення такого патобіохімічного і патофізіологічного явища, як оксидативний *(окиснювальний)* стрес *(Fisher-Wellman K., Bloomer RJ, 2009)*.

В умовах звичних стресових ситуацій і незначної відносної гіпоксії при фізичних навантаженнях помірної інтенсивності активація ПОЛ обмежена, що забезпечується постійним функціонуванням достатньо надійною антиоксидантної системи, яка протидіє ліпопероксидації у всіх ланках *(Гуніна Лариса, 2016).* Однак характерні для спорту вищих досягнень надінтенсивні фізичні навантаження у поєднанні з вираженим емоційним стресом, наприклад, під час змагань, викликають значну активацію ПОЛ, продукти якого навіть розцінюють як маркери інтенсивності попереднього фізичного навантаження *(Меньшикова Є. Б. та співавт., 2006).* Руйнування клітинних мембран накопиченими в процесі ПОЛ вільними радикалами — один з важливих факторів утоми з порушенням ресинтезу АТФ і вповільнення перебігу відновлювальних процесів. Крім того, в останні роки показано, що тривалі інтенсивні фізичні навантаження можуть викликати процес апоптозу *(клітинної смерті) клітин крові людини (Wang J-S, Huang YH., 2005)*, що неодмінно негативно позначиться на параметрах працездатності, і в першу чергу аеробної. Пригнічення активності ферментних систем, в тому числі антиоксидантних, і детоксикацій, що відбувається при фізичних навантаженнях, на рівні цілісного організму подовжує період відновлення після тренувальних занять і усклад-

нює формування необхідної напруженості адаптаційних механізмів у спортсменів *[Zhu Z. et al., 2005].* Навіть ці нечисленні факти відображають метаболічні основи необхідності застосування фармаконутрієнтів антиоксидантної дії при фізичних навантаженнях.

α-ліпоєва кислота

Історія α-ліпоєвої кислоти *(АЛК, тіоктова кислота)* налічує майже 70 років відтоді, як вона була виділена з коров'ячої печінки *(Reed LJ et al., 1951).* Однак її функції як потужного антиоксиданту стали досліджуватися порівняно недавно. АЛК — кислота аліфатичного ряду; в організмі утворюється при окисному декарбоксилюванні α-кетокислот. Як кофермент мітохондріальних мультиферментних комплексів АЛК бере участь в окисному декарбоксилюванні піровиноградної кислоти та α-кетокислот. АЛК сприяє захисту клітини від токсичної дії вільних радикалів кисню, що виникають у процесах обміну речовин, знешкоджує екзогенні токсичні сполуки, підвищує концентрацію ендогенного антиоксиданту глутатіону, що призводить до зменшення симптомів полінейропатії різного генезу. Крім того, АЛК має гепатопротекторну, гіполіпідемічну, гіпохолестеринемічну, гіпоглікемічну дію, покращує трофіку нейронів. У клінічній медицині вона має цілком визначені показання до застосування *(наприклад, препарати тіоктацид, альфаліпон, тіогама та ін.)*, зокрема, при гострому та хронічному гепатиті, діабетичній та алкогольній полінейропатії, атеросклерозі у складі комплексної терапії, при отруєннях важкими металами та ін. Результатом синергічної дії тіоктової кислоти та інсуліну є підвищення утилізації глюкози.

При одноразовому прийомі внутрішньо в дозі 600–1000 мг АЛК швидко і повністю всмоктується із шлунково-кишкового тракту, але прийом препарату одночасно з прийомом їжі може уповільнити всмоктування речовини. Максимальна концентрація АЛК у плазмі досягається через 30 хв і становить 4 мкг × мл$^{-1}$, абсолютна біодоступність становить 20 %, період напіввиведення — 25 хв. Основними шляхами метаболізму АЛК є окислення та кон'югація; переважно АЛК та її метаболіти виводяться нирками *(80–90 %)*.

В оглядовій роботі A. Bilska & L. W l odek *(2005)* наголошується, що АЛК є компонентом НМП у багатьох видах спорту і застосовується насамперед з метою підвищення стійкості до оксидативного стресу та прискорення регенерації м'язів. Однак теоретичні передумови та доведена ефективність АЛК при різних захворюваннях та патологічних станах ще не означають можливість автоматичної екстраполяції результатів даних досліджень на таку специфічну галузь, як спорт та фізичні навантаження. З моменту опублікування огляду A. Bilska & L. Wlodek *(2005)* виконано низку досліджень, що характеризують різні аспекти дії АЛК у спортсменів.

АЛК та надходження глюкози в організм при фізичних навантаженнях. Перше положення про дію харчових добавок АЛК щодо підвищення надходження глюкози в тканини організму, виявленого в експериментальних

дослідженнях і у пацієнтів з діабетом, не отримало підтвердження у здорових людей. Так було в перехресному РДСПК I. Mandic та співавторів *(2011)* у 13 здорових чоловіків *(вік 22,2 ± 2,8 року, маса тіла 76,5 ± 11,1 кг)* постнавантажувальний *(одна година на велотренажері при 75% $VO2_{макс}$ з наступними 3–4 підходами по 5 хв при 90 % $VO2_{макс}$ і п'ятьма хвилинами відпочинку між ними)* прийом двох варіантів харчових добавок *(1 г × кг$^{-1}$ вуглеводів або 1 г × кг$^{-1}$ вуглеводів + 4 мг × кг$^{-1}$ АЛК, кожні 4 години)* викликає однакові зміни концентрацій глюкози та інсуліну у плазмі крові. Автори роблять висновок, що, на відміну пацієнтів з діабетом, АЛК не посилює надходження глюкози і натомість фізичних навантажень.

АЛК як фармаконутрієнт для зменшення EIMD і DOMS, прискорення постнавантажувального відновлення. В експериментальній роботі на мишах G. V. Portari та співавтори *(2017)* вивчили вплив харчових добавок АЛК на маркери оксидативного стресу після виснажливих фізичних навантажень. В ході експерименту 60 мишей були заздалегідь треновані протягом 6 тижнів у плавальному тесті. На останньому тижні тренувань половина мишей отримувала АЛК у соєвій олії щодня у дозі 100 мг × кг$^{-1}$, інша половина — плацебо. В останній день дослідження 20 тварин із кожної групи виконували тест на фізичне виснаження. Отримані результати, на думку авторів, свідчать про захисну дію АЛК щодо оксидативного фізичного стресу, що виснажує *(зниження маркерів)*.

У РДСПК A. Zembron-Lacny та співавторів *(2009 a)* проведено порівняльне вивчення впливу короткочасного триденного прийому харчових добавок АЛК *(1200 мг/день),* N-ацетилцистеїну *(NAC, 1800 мг/день)* і таурину *(3 г/день)* у 50 мл води *(дози були поділені на три прийоми: вранці натщесерце, вдень та перед вечірнім тренуванням)* на антиоксидантний статус та маркери оксидативного стресу у 55 здорових тренованих чоловіків — велосипедистів та веслярів. Складний тест навантаження до виснаження включав силові тренування з наростаючими за величиною великими вагами *(до 120 кг)* і малими перервами між вправами. Біохімічні показники свідчать, що такі навантаження викликають EIMD. АЛК і NAC *(але не таурин)* при триденному прийомі ефективно підвищують антиоксидантний статус спортсменів, знижують рівень маркерів оксидативного стресу. Така дія АЛК та NAC потенційно здатна прискорити відновлення після інтенсивних силових тренувань.

Відомо, що харчові добавки АЛК мають про-глутатіоновий ефект, тобто сприяють підтримці неферментативної ланки захисної антиоксидантної системи організму за умов стресу. АЛК і його відновлена форма дигідроліпоат *(DHLA)* здатні реагувати з реактивними радикалами кисню і працюють як регулятори окисно-відновних реакцій. Ще одному РДСПК *(чоловіки, n=33)* A. Zembron-Lacny та співавторів *(2009 b)* проведено порівняння показників стану глутатіонової антиоксидантної системи та рівнів оксидативних пошкоджень в умовах силових тренувань у тренованих *(n=13)* та нетренованих *(n=20)* суб'єктів, а також ефективності на цьому тлі харчових добавок

АЛК *(600 мг щодня, курс 8 днів).* Оцінювалися ізометричні/ ізокінетичні показники *m. quadriceps.* Дослідження показали достовірно вищий показник рівнів відновленого глутатіону в еритроцитах, глутатіонредуктази та глутатіон-пероксидази в групі тренованих атлетів. Харчові добавки АЛК збільшували постнавантаження, вміст глутатіону *(+40 %)* та активність глутатіон-пероксидази *(+29 %), знижували активність глутатіонредуктази (–24 %)* та концентрацію маркерів оксидативного стресу (–30 %). Автори зробили висновок, що харчові добавки АЛК не мають ергогенну дію, але знижують шкідливу дію оксидативного стресу на м'язи *(EIMD)* за рахунок модуляції проантиоксидантної відповіді організму, прискорюючи тим самим відновлення після інтенсивних фізичних навантажень. При цьому АЛК не усуває відмінності у діяльності глутатіонової захисної системи, що є у тренованих та нетренованих спортсменів.

У РДСПК B. Morawin та співавторів *(2014) (здорові чоловіки, n = 16)* вивчено вплив щоденного прийому АЛК *(Тіогамма)* у дозі 600 мг 2 рази/ день протягом 10 днів порівняно з плацебо перед проведенням тесту з фізичним навантаженням: 90 хв бігу на доріжці при $VO_{2макс}$ 65 % і температурі навколишнього середовища 22–23° з наступною п'ятнадцятихвилинною фазою ексцентричних вправ при $VO_{2макс}$ 65 %. Таке навантаження збільшувало у сироватці крові концентрацію оксиду азоту *(NO),* перекису водню та маркерів оксидативного стресу. Превентивний курсовий прийом АЛК у 2 рази збільшував концентрацію перекису водню перед навантаженням, але запобігав генерації NO та маркерів оксидативного стресу через 20 хв, 24 та 48 годин після навантаження. Крім того, АЛК приводила до підвищення рівня еритропоетину *(EPO)* у сироватці крові, що добре корелювало із співвідношенням NO/H_2O_2 *(P < 0,01).* Активність креатинкінази в сироватці *(маркер м'язових пошкоджень)* досягала піку через 24 години після навантаження *(плацебо 732 ± 207 МЕ×л⁻¹, АЛК 481 ± 103 МЕ×л⁻¹),* і її концентрації корелювали з рівнем ЕРО *(0,478, P < 0.01)* у групі, що приймала АЛК. Автори дійшли висновку, що десятиденне превентивне курсове споживання АЛК у дозі 1200 мг/день є гарною нутритивною стратегією експресії ЕРО, адаптації скелетних м'язів до фізичного та метаболічного стресу та зниження EIMD при ексцентричних навантаженнях.

АЛК — стимулятор накопичення креатину в скелетних м'язах. У 2003 р. D. G. Burke та співавтори провели невелике пілотне РДСПК у 16 здорових чоловіків *(вік 18–32 роки)* з метою визначення впливу АЛК на надходження креатину в скелетні м'язи методом прямого вимірювання *(біопсія, m. vastus lateralis)* внутрішньом'язових концентрацій креатину, фосфокреатину та АТФ до і після прийому БАВ. Рандомізація була проведена в три групи:

- прийом креатину моногідрату за стандартною схемою 4 рази/день 5 г;
- КМ за тією ж схемою + сукрозу 4 рази/день 25 г;
- схема групи 2 + АЛК 4 рази/день 250 мг. Прийом ПД з розчиненням у 250 мл води проводили з інтервалами 4–6 годин протягом 5 днів.

Отримані результати показали очікуване та вже відоме збільшення маси тіла та концентрації креатину і фосфокреатину в м'язовій тканині при пероральному прийомі КМ, але додавання до складу суміші АЛК суттєво посилювало ці ефекти. Автори дійшли висновку, що такий підхід до підвищення ефективності використання КМ *(комбінування КМ та АЛК)* є перспективним для покращення фізичної підготовленості спортсменів. У той же час, на жаль, у цій роботі не вивчався вплив комбінації креатину та АЛК на результати фізичних навантажень. Подібний висновок про підвищення рівнів креатину та фосфокреатину у скелетній мускулатурі під впливом харчових добавок АЛК на тлі короткострокових фізичних навантажень зроблено й SK Powers та співавторами *(2004)*.

АЛК як компонент схеми превентивної гідратації у спорті. Відомо, що у видах спорту, які вимагають підвищеної витривалості, заміщення втрат рідини з потом має дуже важливе значення *(див. розділ 10).* Хоча на практиці основним методом відшкодування є споживання рідини в процесі фізичних навантажень, втрати з потом води та електролітів перевищують, як правило, їх надходження за рахунок періодичного прийому УЕН, що призводить до дегідратації. Крім того, прискорення фільтрації води та електролітів у нирках при надмірному споживанні УЕН знижує ефективність таких напоїв як превентивних засобів до початку тренувального заняття/змагання. В умовах високої температури навколишнього повітря дисбаланс водно-електролітного балансу *(дегідратація)* негативно впливає на стан серцево-судинної системи і терморегуляцію. Існує методика превентивної гідратації *(завчасне споживання спеціальних рідин перед тренувальним заняттям/змагальним виступом)* з використанням креатину та гліцеролу, що послаблює негативну кардіоваскулярну і терморегуляторну відповідь організму спортсмена в умовах тривалих вимотувальних навантажень *(C. et al., 2007; Beis L. Y. et al., 2011).* Вважається, що креатин утримує воду у позаклітинному просторі *(Kilduff LP et al., 2004),* а гліцерол надає гідратуючий ефект на весь організм *(Nelson JL, Robergs R. A., 2007); к*омбінація цих двох речовин дає синергічний ефект. Комплексна гіпергідратуюча суміш включає також глюкозу *(100 г на 5 гкреатину),* що збільшує концентрацію глюкози в плазмі крові та стимулює опосередковане інсуліном надходження креатину в скелетні м'язи *(ключовий фактор гіпергідратації).* АЛК є тією речовиною, яка потенціює надходження креатину в міоцити в умовах недостатньої для цього концентрації глюкози в крові *(Burke DG et al., 2003),* а також посилює дію інсуліну при мінімальній зміні концентрації глюкози в крові *(антидіабетична дія тіоктової кислоти).* Дослідженням T. P. Polyviou та співавторів (2012) проведено зіставлення двох гіпергідратуючих сумішей для превентивного використання у велосипедному спорті, що вимагає підвищеної витривалості *(n = 22):* стандартної — креатин + гліцерол + глюкоза у великій дозі *(КГГ)*, та нової — креатин + гліцерол + малій дозі + АЛК *(КМДА). Д*оза креатину та схема його прийому була стандартною — 20 г/день *(4 рази по 5 г),* гліцеролу — 150 г/день *(4 рази по 37,5 г)* та АЛК —

1000 мг/день *(4 рази по 250 мг)*. Авторами показана, за відсутності змін показників працездатності, рівна ефективність обох сумішей у поліпшенні терморегуляції та кардіоваскулярної відповіді спортсменів на фізичні навантаження в умовах підвищених температур навколишнього середовища. Використання нового складу суміші із включенням АЛК дозволяє зменшити вуглеводне навантаження на організм спортсмена.

Каротиноїди

Каротиноїди є класом природних жиророзчинних пігментів, одержуваних в основному з рослин. Вони мають антиоксидантну дію за рахунок своєї хімічної структури і взаємодії з біологічними мембранами. Каротиноїди не синтезуються в організмі людини та тварин, а надходять з їжею. Класифікуються за хімічною будовою на *каротини (β-каротин, лікопен)* та *ксантофіли (лютеїн, фукоксантин, кантаксантин, зеаксантин, β-криптоксантин, капсорубін та астаксантин) (Gammone M. A. et al., 2015).* У той же час важко пояснити фізіологічні ефекти каротиноїдів тільки їх антиоксидантною дією. В умовах фізіологічного та психологічного стресу, збільшення кількості вільних радикалів кисню, їхні концентрації у крові *(похідні від вмісту каротиноїдів у дієті)* знижуються. Слід зазначити, що, попри низку загальних рис, окремі представники каротинів і ксантофілів різняться між собою за вираженістю дії.

Астаксантин. За своєю антиоксидантною активністю астаксантин значно перевершує всі відомі антиоксиданти, зокрема, вітамін Е у 14 разів, пікногенол — у 18 разів, синтетичний астаксантин — у 21 разів, β-каротин — у 54 рази, вітамін С – у 65 разів. Природний астаксантин міститься в деяких видах риб *(наприклад, у лососі), але* для комерційного використання отримується з водоростей виду *Haematococcus,* що культивуються *pluvialis.* Застосування астаксантину як фармаконутрієнта у спортивній медицині та інших областях зумовлений кількома причинами: по-перше, підвищенням стійкості до теплового стресу, викликаного самими фізичними навантаженнями і, у певних ситуаціях, впливом зовнішніх температур; по-друге, попередженням та зниженням обсягів пошкоджень м'язової та суглобової тканини при підвищених навантаженнях *(профілактичне застосування у складі їжі);* по-третє, зменшенням накопичення лактату у м'язах; і, нарешті, по-четверте, механізмом дії астаксантину, зумовлений особливостями його хімічної структури, оскільки, на відміну від інших антиоксидантів, він вбудовується в клітинну мембрану, робить її стійкішою до агресивних радикалів кисню і підвищує внутрішньоклітинний рівень глутатіону. Астаксантин знижує запалення та м'язові ушкодження, що виникають у тренувальному процесі, зменшує запальні явища у суглобах після фізичних навантажень, включаючи гальмування больових відчуттів, підвищує рівень імуноглобуліну IgA та інших показників імунітету, знижує вміст С-реактивного білка. Паралельно зменшується частота респіраторних захворювань спортсменів. G. Spiller *(2006, a, b)* досліджував вплив астаксантину на розвиток тендинітів *(гостре, підгостре або хронічне*

запалення сухожилля через його травму та пов'язані з нею руйнування судин) — часте явище у спорті, що обмежує рухливість. Встановлено, що астаксантин при щоденному прийомі в дозі 4 мг/день протягом восьми тижнів позитивно впливає на 93 % випадків *(зниження частоти виникнення, вираженості суглобових болів тощо).* Подібні позитивні наукові результати отримані в різних видах спорту у відношенні запалення суглобів і зв'язок. У РДСПК, проведеному у молодих спортсменів *(n = 40)* у віці 17–19 років *(Malmsten CL, Lignell A., 2008),* оцінювався вплив прийому астаксантину в дозі 4 мг/день на показники сили та витривалості при прийомі протягом 6 місяців. Показано, що прийом астаксантину призводив до достовірного поліпшення показників роботи м'язів згиначів-розгиначів колінного суглоба, збільшував переносимість фізичних навантажень *(на 50 % у групі спортсменів, які приймали астаксантин, і лише на 19 % у групі плацебо).* Загалом середньою стандартною дозою астаксантину *(природного)* є 4 мг/добу при курсовому призначенні тривалістю не менше 4–8 тижнів. При цьому перші ознаки покращення стану сухожиль відзначаються вже через 2 тижні. У статті I. Baralic та співавторів, опублікованій у 2015 г., наводяться результати європейського РДСПКІ, що свідчить про позитивний вплив застосування ПД астаксантину в дозі 4 мг/день протягом 90 днів на процеси м'язового запалення та відновлення у елітних молодих добре тренованих спортсменів, викликаних інтенсивними тренуваннями. Слід пам'ятати, що синтетичний астаксантин у кілька разів менш активний за природний.

Фукоксантин. Харчовий фукоксантин у шлунково-кишковому тракті гідролізується під впливом ліпази та холестерол-естерази до фукоксантинолу і далі перетворюється в печінки на фізіологічно активну форму. Клінічний спектр фукоксантину включає можливість лікування ожиріння, діабету, гіпертензії, хронічних запальних процесів, регуляції ліпідного профілю крові *(D'Orazio N. et al., 2012).* У великому огляді M. A. Gammone та співавт., 2014, присвяченому впливу антиоксидантів морського походження на показники фізичної активності у спорті, відзначено збільшення термогенезу та утворення енергії з жирів під дією фукоксантину, що супроводжується зниженням загальної та жирової маси тіла. Це є підставою для включення фукоксантину в програми зниження маси тіла при ожирінні, а також корекції співвідношення м'язова/жирова маса у всіх категорій спортсменів. У той же час дані теоретичні передумови та результати клінічних досліджень у різних популяціях пацієнтів вимагають підтвердження в РДСПК у спортсменів.

Поліфеноли

Поліфеноли — це клас хімічних сполук, що характеризуються присутністю більш ніж однієї фенольної групи на молекулу. Ці речовини часто містяться в рослинах і поділяються на *таніни,* здатні до гідролізу, які є складними ефірами галової кислоти глюкози та інших цукрів, та *фенілпропаноїди,* наприклад, лігніни, флавоноїди та конденсовані таніни. Існує теоретичне

положення, що підвищення антиоксидантного статусу організму за рахунок поліфенольних сполук знижує реакцію на оксидативний стрес в умовах запалення, що розвивається при надмірному утворенні реактивних вільних кисневих радикалів *(Myburgh K. H., 2014).* Проте дослідження у цьому напрямі дали суперечливі результати щодо кінетики відновлення після навантажень: позитивна дія рослинних поліфенолів *(Connolly DAJ et al., 2006;. Bowtell JL et al., 2011; McLeay Y. et al., 2012)* або її відсутність *(Bryer SC, Goldfarb AH, 2006; Bailey DM et al., 2011)*. Ряд експертів пов'язує наявність або відсутність захисної дії рослинних препаратів з кількісним рівнем вмісту в них поліфенолів *(Яшин Я. І. та співавт., 2017)*.

Куркумін та його похідні. Куркумін та його похідні, відомі під загальною назвою куркуміноїди, є біологічно активними речовинами трави *Curcuma longa.* Куркумін — потужний антиоксидант, який має значну протизапальну дію щодо функції багатьох органів і тканин організму *(Aggarwal BB et al., 2006; Hewlings SJ, Kalman DS., 2017).* Куркумін знижує біль у суглобах і прискорює процес відновлення після інтенсивних навантажень. При профілактичному постійному прийомі куркумін запобігає розвитку патологічних явищ у суглобах та може бути включений до складу НМП у спорті. Куркумін пригнічує такі прозапальні ферменти, як циклооксигеназа-2 *(COX-2),* ліпооксигеназа *(LOX),* і збільшує утворення оксиду азоту *(через індукування),* синтази оксиду азоту — iNOS. Куркумін також пригнічує продукцію прозапальних цитокінів — фактора альфа некрозу пухлини *(TNF-α),* інтерлейкінів *(IL)-1, -2, -6, -8, і -12,* моноцит-хемоатрактантного протеїну *(MCP)* та деяких інших. Основна проблема куркуміну у чистому вигляді — слабка біодоступність. При пероральному прийомі пік його концентрації у плазмі крові становить від однієї до двох годин, а потім його концентрація швидко падає, і в крові, органах та тканинах залишаються лише незначні та функціонально неактивні сліди речовини, що свідчить про слабкий розподіл куркуміну у біологічних середовищах організму. Виняток у цьому випадку становить накопичення цього БАВ у слизовій оболонці кишечника, що може потенційно означати ефективність куркуміну стосовно запальних процесів у ШКТ.

Куркумін за рахунок поліфенольних сполук може запобігати та знижувати м'язові ушкодження, спричинені фізичними навантаженнями. Роботи трьох останніх років проаналізували ефект куркуміну щодо DOMS *(Tanabe Y. et al., 2015)* або кінетику відновлення м'язової функції після м'язових ушкоджень, спричинених фізичними навантаженнями *(Drobnic F. et al., 2014)*. В обох дослідженнях отримані позитивні результати у вигляді зниження частоти й вираженості патологічних процесів та їх подальшої ліквідації.

Низька біодоступність куркуміну призвела до створення нових форм та комбінацій з іншими нутрієнтами *(Purpura M. et al., 2017). До них відносяться:*

- комбіноване використання куркуміну та піперину; куркуміну та циклодекстрину *(кавакурмін);*
- спеціальні форми з підвищеною ліпофільністю та всмоктуванням у ШКТ.

Комбінація куркуміну та піперину *(активний компонент чорного перцю)* здатна зменшувати деякі показники ранніх пошкоджень — EIMD *(Delecroix B. et al., 2017).* Мета цього РДСПК полягала в аналізі впливу перорального прийому комбінації куркуміну та піперину на кінетику відновлення професійних гравців у регбі *(n = 10)* після м'язових ушкоджень у процесі фізичних навантажень. Прийом харчової комбінованої добавки *(або плацебо)* здійснювався за 48 годин до і відразу після тестуючого фізичного навантаження, яке в контролі призводило до підвищення вмісту маркерів м'язових ушкоджень та болючості м'язів. Комбінація куркуміну *(6 г/день)* та піперину *(60 мг/день)* знижувала лише частину показників, що характеризують наявність м'язових ушкоджень без зміни болючості м'язів, що не дозволяє дати остаточного висновку про доцільність такої добавки. Раніші дослідження не виявили особливої активності в цьому плані окремого застосування куркуміну. Встановлено лише, що піперин у багато разів підвищує біодоступність куркуміну *(Y. et al., 2018)*.

Екстракт лимонної вербени (Aloysia triphylla, Lemon Verbena extract). У статті S. Buchwald-Werner та співавторів, опублікованій у січні 2018 р. в журналі ISSN "International Journal of Society Sports Nutrition" викладено результати РДСПК щодо вивчення впливу екстракту лимонної вербени на зниження показників м'язової сили та розвиток втоми у чоловіків і жінок *(n = 44, вік 22–50 років)* під впливом інтенсивних тренувань. Рандомізація досліджуваних проведена у 2 групи:

1. *400 мг екстракту лимонної вербени.*
2. *Плацебо (мальтодекстрин).*

Прийом добавок здійснювався вранці у вигляді двох капсул ПД протягом 10 днів до тренувального виснажуючого тесту, в день тесту і чотирьох днів після нього. Тест включав 200 стрибків з обтяженням *(10 % від ваги тіла).* Як показники реєструвалися: м'язова сила, ушкодження м'язів *(стандартний тест активності креатинкінази у плазмі крові)*, маркери запалення, відстрочена болючість м'язів. Виявлено, що курсовий прийом екстракту лимонної вербени в дозі 400 мг/день зменшує падіння м'язової сили після тренувального навантаження *(зниження лише на 11 % порівняно з плацебо — 21 %).* Крім того, екстракт вербени гальмує процес розвитку втоми та прискорює відновлення *(повне відновлення через 48 годин проти контролю о 72 годині).* Автори пояснюють позитивний вплив екстракту лимонної вербени наявністю в її складі поліфенолів з антиоксидантною та протизапальною активністю. Передбачається, що подібну дію мають екстракти і соки чорниці *(Huang W. et al., 2018)*.

Ресвератрол. У 2013 г. вийшов систематичний огляд MW Laupheimer та його колег, присвячений науковому та клінічному базису застосування ресвератролу в спорті та спортивній медицині, і включає аналіз 962 статей з баз даних PubMed, Cohrane Library, Google Scholar та Ovid. Однак більшість робіт носить експериментальний характер і не має прямого відношення до

спортсменів, хоч і свідчить про наявність ергогенних властивостей, поліпшення відновлення та ін. Тільки в одній роботі *(Kennedy D. O. et al., 2010)* висвітлено результати перехресного РДСПК *(n = 22, здорові чоловіки)* з прийомом ресвератролу в діапазоні доз 250–500 мг. Відзначено дозо-залежне збільшення мозкового кровотоку, споживання кисню тканинами мозку без змін когнітивних функцій. Автори зробили висновок, що харчові добавки ресвератролу не користуються належною увагою спеціалістів у спорті через недостатню клінічну вивченість, хоча в загальній популяції людей ця речовина має безліч показань до застосування, серед яких є потенційно корисні у спортивній медицині. У 2013 р. L. Gliemann з великою групою співавторів було проведено серйозне паралельне плацебо-контрольоване у трьох групах дослідження, в якому показано, що тренування у літніх чоловіків на фоні прийому транс-ресвератролу в добовій дозі 250 мг не призводили до збільшення відношення просвіту капіляра до діаметра волокна та збільшення вмісту VEGF у м'язах, тоді як у групі плацебо спостерігалася виражена ангіогенна відповідь. Вміст білка м'язів TIMP-1 *(матрична металопротеїназа 1, що бере участь у процесі ангіогенезу)* був нижчим у групі учасників з тренуваннями та тренуваннями на тлі ресвератролу, ніж у групі навчання та плацебо. У групах без тренування активність матричної металопротеїнази 1 була нижчою в групі досліджуваних чоловіків, які приймали ресвератрол, ніж у групі досліджуваних, які отримували плацебо, після 8 тижнів навантажень. Автори абсолютно правильно резюмують, що тренувальні вправи мають сильну ангіогенну дію, тоді як додавання ресвератролу може обмежувати ангіогенез, модульований фізичними навантаженнями. Ця робота отримала серйозну критику з боку інших дослідників *(Smoliga J. M., Blanchard O. L., 2013),* але це не додало оптимізму в обговорюваному питанні.

У наступні роки дослідження ресвератролу у людей (переважно літніх) дещо активізувалося. L. Gliemann та співавтори *(2014)* у РДСПК у літніх чоловіків *(65±1 рік, n=43)* показали збільшення активності ангіогенезу (утворення нових дрібних кровоносних судин) у скелетній мускулатурі під впливом регулярних фізичних навантажень *(+20 % за рахунок посилення синтезу білка)*, яке усувалося на фоні прийому ресвератролу в дозі 250 мг/день, що розцінено авторами як зниження адаптивних можливостей скелетних м'язів до фізичного навантаження під час використання ДД. На наш погляд, критична позиція дослідників може бути визнана обґрунтованою, оскільки відомо, що й окислювальний стрес, і тканинна гіпоксія навантаження є факторами, що провокують активацію ангіогенезу, маркером якої виступає накопичення фактора росту ендотелію судин *(VEGF) (Гуніна Л. М., Віннічук Ю. Д., 2014)*. Зниження проявів окиснювального стресу під впливом ресвератролу може відображати зменшення активності ангіогенних стимулів. Таким чином, критиці можуть бути піддані лише висновки авторів щодо зниження інтенсивності адаптивних процесів у скелетних м'язах до фізичного навантаження при використанні ДД ресвератролу, але не зміст самої роботи.

Для отримання об'єктивних даних про взаємодію ресвератролу і тренувальних програм підтримки функції скелетної мускулатури у осіб похилого віку, в 2017 г. у США заплановано початок довгострокового РДСПК *(Layne A. S. et al., 2017)* з наступним дизайном:

- спеціальні тренувальні програми для покращення фізичних функцій літніх осіб *(старше 60 років)* — 2 дні на тиждень 12 тижнів із поєднанням аеробних та силових навантажень;
- три варіанти щоденного прийому харчових добавок *(ресвератрол 500 мг/день)*, 1000 мг/день та плацебо;
- суб'єктивна оцінка та об'єктивний вимір функції скелетних м'язів;
- оцінка функції мітохондрій м'язових клітин *(один із базових, як вважають автори, механізмів дії ресвератролу).*

Автори дослідження розраховують отримати об'єктивну картину наявності/відсутності в людини тих самих позитивних властивостей ресвератролу, які спостерігаються в експериментах на тваринах, ґрунтуючись на здатності ресвератролу посилювати мітохондріальний біогенез в експерименті.

Однак на сьогодні в клінічній медицині переважає точка зору, яка сформувалася ще в 2013–2014 рр.: ресвератрол або не впливає, або послаблює позитивну дію регулярних фізичних навантажень на стан скелетної мускулатури *(результати дискусії, відображеної в 2013 гописі). W. Buford, S. D. Anton "Ресвератрол як харчова добавка до фізичних тренувань: друг чи недруг?")*. На цьому фоні питання про застосування ресвератролу в спорті поки не ставилося в принципі, враховуючи наявність інших антиоксидантів із групи поліфенолів з більш вираженим і доведеним ефектом.

Прямі донатори оксиду азоту

До прямих донаторів оксиду азоту відносяться соки і екстракти буряків і амаранту, епікатехін *(флавонол, що міститься в какао-бобах).* Цю групу ще інакше називають NOS – незалежні донатори оксиду азоту, оскільки їхня дія не залежить від ферменту синтази. оксиду азоту *(iNOS)*. З практичної точки зору найбільше значення мають харчові добавки на основі буряків та амаранту.

Механізм дії всіх прямих донаторів окису азоту полягає у зниженні потреби організму у надходженні кисню та оптимізації витрати енергії на одиницю виконаної роботи. Харчові нітрати метаболізують в організмі до нітритів та оксиду азоту, особливо в умовах недостатнього забезпечення киснем та ацидозу, що виникають у процесі тренувань. Концентрат бурякового соку віднесений до нутрієнтів з високим ступенем доведеної ефективності, при цьому максимальні ергогенні властивості відзначаються при циклах вправ короткої тривалості, але високої інтенсивності, що чергуються з короткими відновними періодами. Ефект бурякового соку або його концентрату має дозозалежний характер: концентрація нітритів у крові зі збільшенням дози бурякового соку прогресивно зростає.

Сумарно, механізми позитивного впливу рослинних донаторів оксиду азоту на сьогодні зводяться до наступного *(Jones AM, 2014)*:

- розширення судин і поліпшення кровотоку через м'язи та інші органи;
- зниження потреби в кисні в процесі фізичного навантаження та подальша зміна енергетичного метаболізму м'язів;
- підвищення ефективності *(ККД) енергетичних процесів у мітохондріях (стимуляція мітохондріального дихання)*;
- у зменшення втрат креатину м'язами, велика економічність м'язового скорочення *(підвищення контрактильної здатності м'язових волокон при менших витратах енергетичного субстрату — АТФ);*
- активація та оптимізація внутрішньоклітинних екстрамітохондріальних процесів, пов'язаних з обміном та перенесенням кальцію.

У пізнішій роботі AM Jones та співавтори *(2016)* провели докладне дослідження в експериментальних умовах та у людини впливу нітратів на конкретні типи м'язових волокон. Як добре відомо, тип м'язового волокна *(I тип — повільноскоротливі, II тип — швидкоскоротливі)* визначає відмінність у параметрах функціональної активності м'язів і може робити внесок у кінцевий результат дії харчових добавок, що впливають на показники сили, потужності та витривалості. Автори показали переважну спрямованість впливу нітратів на II тип м'язових волокон, що має безпосереднє прикладне значення: застосування при тих видах фізичного напруження, де стан "швидких" м'язових волокон найважливіший.

Однак було б неправильним розглядати механізм дії рослинних ДД — донаторів оксиду азоту *(за класифікацією)* — лише з позицій зміни функціонування системи NO. Більше того, дуже часто неможливо пояснити якісні та кількісні зміни в організмі спортсменів при прийомі рослинних соків та екстрактів з нітратами лише втручанням у метаболізм NO.

Буряковий сік та його екстракти. З практичної точки зору виділяють гострі *(при одноразовому застосуванні)* та хронічні *(при курсовому призначенні)* ефекти бурякового соку та його різних форм. До складу бурякового соку входить ряд компонентів, які не просто супроводжують дію NO, але й мають самостійне значення у підвищенні фізичної форми спортсменів.

Роль фенолів (флавоноїди, фенолові кислоти, аміди фенолів) у фізіологічній дії бурякового соку. Дослідники звертають увагу насамперед на антиоксидантні властивості фенолів *(Озоліна Н. В. та співавт., 2014; Vasconcellos J. et al., 2016).* За останні 15–16 років виконано ряд оглядів літератури щодо фізіологічної ролі фенолів у підвищенні фізичної підготовленості різних категорій осіб — від професійних спортсменів до людей, які ведуть активний спосіб життя *(Garcia JAV, Daoud R., 2002; Ormsbee MJ et al., 2013)*. Фізіологічні властивості фенолів бурякового соку зводяться до кількох положень:

- пригнічення перекисного окиснення ліпідів у біологічних системах;

- зв'язування реактивних кисневих радикалів в умовах їх надмірного утворення в процесі стресу, включаючи тренувальний та змагальний процес;
- оптимізація профілю жирних кислот у плазмі крові;
- гальмування освіти та функції медіаторів запалення *(зниження посттравматичних м'язових змін та прискорення відновлення)*;
- регулювання транспорту глюкози та низки інших активних речовин.

Роль бетаціанінів та бетаксантинів у фізіологічній дії бурякового соку. На сьогодні обидві ці групи речовин, сумарно званих беталаїни (*betalains),* що є основними пігментами бурякового соку *(бетаціанін — червоний, бетаксантин — жовтий)*, так само як і феноли, розглядаються як антиоксиданти, що захищають організм в умовах фізичного та психологічного стресу дії кисневих радикалів *(Kanner J. та співавт., 2001).* Ці властивості визначаються наявністю в структурі беталаїнів фенольної та циклічної аміногруп, які є донаторами електронів та протонів. Нейтралізація супероксидних радикалів збільшує біодоступність NO з подальшим зростанням кровотоку та доставки кисню. Беталаїни також виявляють протизапальні властивості за рахунок зниження концентрації протизапальних цитокінів — TNF-α та IL-6 *(Pietrzkowski Z. et al., 2010).* Зовсім недавно з'явилися дані про здатність беталаїнів *(Bell P. G. et al., 2014)* знижувати прояви оксидативного стресу та запалення, що виникають у процесі фізичних навантажень, і тим самим підвищувати фізичну підготовленість. JS Van Hoorebeke та співавтори *(2016)* вивчили дію беталаїн-збагаченого концентрату буряків на показники фізичної готовності чоловіків-бігунів на дистанції 5 км та виявили зниження приросту ЧСС під час навантаження на 3 %, зменшення накопичення лактату крові на 14 %. У 10 із 13 піддослідних зменшився час проходження дистанції в середньому на 36 сек. Спільно з фенолами при тривалому застосуванні, тобто курсовому призначенні вони можуть потенційно забезпечувати підвищення стійкості організму до тривалих навантажень. Однак прямих досліджень ефективності у спорті як фенолів, так і беталаїнів явно недостатньо, щоб робити будь-які остаточні висновки.

Вплив бурякового соку на показники фізичної готовності при аеробних фізичних вправах. KE Lansley та співавтори *(2011b)* провели дослідження у 9 здорових чоловіків, коли дві групи протягом 6 днів поперемінно приймали або 0,5 л бурякового соку, що становить 6,2 ммоль/день NO_3 — або буряковий сік з віддаленими нітратами *(плацебо).* Наприкінці періоду дослідження проводився навантажувальний тест — кілька бігових спринтів субмаксимальної та високої інтенсивності *(до виснаження),* та вправи згинання-розгинання у колінних суглобах наростаючим темпом. Порівняно з плацебо в дослідній групі концентрація нітритів у плазмі збільшувалася на 105 % і знижувалася на 7 % потреба в кисні в умовах бігу середньої та високої інтенсивності. Крім того, під впливом бурякового соку на 15 % збільшувалася тривалість бігу до виснаження, і на 5% — здатність до виконання тесту зі згинанням-розгинанням. Ці дані розглядаються авторами як здатність бурякового соку збільшувати ви-

тривалість та економічність виконання фізичних вправ, а також вказують на зв'язок цих позитивних зрушень із підвищенням концентрації NO у плазмі крові. M. Murphy та співавтори *(2012)* у подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні у 11 чоловіків і жінок *(фітнес)* використовували запечені буряки та, як плацебо, ізокалоричну журавлинну закуску, що вживаються за 75 хв до виконання тестового завдання *(доріжці 5 км).* Виявлено тенденцію зменшення часу проходження дистанції *(прискорення в середньому на 41 секунду — 12,3±2,7 км×годину$^{-1}$ проти 11,9±2,6 км×годину$^{-1}$ у контролі; P = 0,06).* При цьому найбільша перевага виявлялася наприкінці дистанції 5 км — на останніх 1,8 км *(5% збільшення швидкості групи з буряковим соком).* Автори роблять висновок, що ергогенні переваги харчових добавок бурякового соку найбільш виражені в останній фазі бігу, де потрібна підвищена витривалість. Сумарні дані досліджень, виконаних у цьому напрямку до 2013 р., представлені у *таблиці 32.*

Таблиця 32. Дослідження впливу бурякового соку (СВС) на показники фізичної готовності людини, виконані за період 2009–2013 років (цит. за: Ormsbee MJ et al., 2013)

Автори	Дизайн дослідження	Дози СВС	Отримані результати (зміни під впливом СВС)
SJ Bailey et al., 2009	ДС-ПК-ПР n = 8	0,5 лСВС (5,5 ммоль NO 3)	Зниження амплітуди повільного компонента; підвищення на 16% виконання роботи за високої інтенсивності навантажень
SJ Bailey et al., 2010	Р-ДС-ПР n = 7	0,5 лСВС (5,5 ммоль NO3)	25% збільшення часу роботи повністю; 25% зниження приросту легеневого VO_2 від відпочинку до низькоінтенсивного тренування; на 52% зниження амплітуди повільного компонента VO_2 при високоінтенсивному тренуванні; значне зниження VO_2 наприкінці тренування низької інтенсивності та середнього VO_2 наприкінці; 36% зниження стомлюваності при розгинальних вправах; 59%зниження стомлюваності при високоінтенсивних тренуваннях
A. Vanhatalo et al., 2010	БС-ПР n = 8	0,5 лСВС (5,2 ммоль NO3)	Збільшення показників швидкості виконання роботи та потужності, пов'язані з анаеробним порогом при прийомі протягом 15 днів
A. Vanhatalo et al., 2011	Р-ДС-ПР n = 9	0,75 лСВС (9,3 ммоль NO3)	Зниження гіпоксії м'язів при високоінтенсивних тренуваннях та повернення переносимості тренувань до рівня "нормоксії".
KE Lansley et al., 2011b	Р-ДС-ПР n = 9	0,5 лСВС (6,2 ммоль NO_3)	Зниження VO_2 на 7% при постійному бігу середньої та високої інтенсивності. Збільшення часу інтенсивного бігу до виснаження на 15 %, обсяг роботи при вправах на розгинання в колінах

Таблиця 32. Дослідження впливу бурякового соку (СВС) на показники фізичної готовності людини, виконані за період 2009–2013 років (цит. за: Ormsbee MJ et al., 2013)

Автори	Дизайн дослідження	Дози СВС	Отримані результати (зміни під впливом СВС)
KE Lansley et al., 2011a	Р-ПР n = 9	0,5 лСВС (6,2 ммоль NO_3)	Зниження часу виконання та збільшення потужності в тесті бігу на 4 км (на 2,8 % та 5 %, відповідно). Зниження часу виконання та збільшення потужності в тесті бігу на 16 км (на 2,7 % та 6 %, відповідно)
AA Kenjale et al., 2011	Р-ОТК-ПР n = 8	0,5 лСВС (18,1 ммоль NO_3)	збільшення переносимості навантажень на 18 %; зниження виділення O_2 (48 % на піку споживання)
M. Murphy et al., 2012	ДС-ПК-ПР n = 11	200 гСВС ⩾ 500 мг NO_3	Незначне збільшення швидкості бігу; підвищення на 5 % швидкості бігу на останньому відрізку (1,8 км) 5-кілометрової дистанції
N. M. Cermak et al., 2012a	ДС-ПР велосипедисти n = 12	140 мл конц. СВС (8 ммоль NO_3)	Зниження середнього VO_2 на 45 % та підвищення максимальної потужності на 65 %; проходження 10 км дистанції на 1,2 % швидше при 2,1 % збільшенні показників потужності
NM Cermak et al., 2012b	ДС-ПР велосипедисти n = 20	ОД СВС 140 мл (8,7 ммоль NO_3) за годину до тесту	підвищення концентрації нітритів плазми; відсутність змін показників фізичної готовності
Н. Бонд et al., 2012	Р-ДС-ПР весляри n = 14	0,5 лна день СВС (5,5 ммоль NO_3) 6 днів	Збільшення показників фізичної підготовленості веслярів при високоінтенсивних повторюваних вправах в середньому на 0,4 %, а в кінцевих стадіях — на 1,7 %
DP Wilkerson et al., 2012	Р-ДС-ПР велосипедисти n = 8	0,5 лСВС/ день	Зниження VO_2 та покращення показників при бігу на наддовгі дистанції
E. Masschelein et al., 2012	Р-ОС-ПР n = 15	0,07 ммоль × $кг^{-1}$/ день 6 днів	В умовах гіпоксії в процесі відпочинку і тренування середньої інтенсивності PO_2 артеріальної крові було на 3,5 % і 2,7 % вище (відповідно), а VO_2 нижче порівняно з плацебо
P. M. Christensen et al., 2013	Р-ОС-ПР велосипедисти n = 10	0,5 лна день 6 днів	Нема ефекту
J. Kelly et al., 2013	Р-ДС-ПР n = 9	0,5 лна день 7–12 днів	Збільшення переносимості фізичних навантажень на 17 %, 16 % та 12 % при роботі на велотренажері на рівні 60 %, 70 % та 80 % піку потужності, відповідно

Таблиця 32. Дослідження впливу бурякового соку (СВС) на показники фізичної готовності людини, виконані за період 2009–2013 років (цит. за: Ormsbee MJ et al., 2013)

Автори	Дизайн дослідження	Дози СВС	Отримані результати (зміни під впливом СВС)
D. J. Muggeridge et al., 2013a	Р-ПСД-ПР велосипедисти n = 9	70 мл СВС перед тестом: 15 хв субмаксимальної роботи +16 км	Зниження VO_2 у процесі субмаксимального тренування (60% максимального темпу роботи) прийому одноразової дози СВС. Поліпшення показників фізичної готовності на дистанції 16 км
DJ Muggeridge et al., 2013b	Р-ПСД-ПР байдарочники n = 9	70 мл СВС перед тестом: 5 спринтів +1 км	Зниження VO_2 у процесі стабільних тренувань. Немає ефекту при повторюваних супрамаксимальних спринтах або 1 км дистанції на байдарці
LJ Wylie et al., 2013	БС-ПР n = 10	70 мл СВС (4,2 ммоль NO_3), 140 мл СВС (8,4 ммоль NO_3)	140 мл і 280 мл СВС знижують VO_2 при тренуваннях середньої інтенсивності на 1,7% і 3%, відповідно, а також збільшують час початку виникнення збоїв на 14% і 12% відповідно. 70 мл СВС неефективні. Доза нітратів 16,8 ммоль не дає додаткових переваг порівняно з дозою 8,4 ммоль

Примітки: n — кількість учасників дослідження; СВС — буряковий сік; ПСД — подвійне сліпе дослідження; ОС — поодиноке сліпе дослідження; ПК — плацебо-контрольоване дослідження; ПР — перехресне дослідження; Р — рандомізоване дослідження; БС — балансоване дослідження; ВТК — відкрите дослідження; ОД — одноразова доза; ефект СВС проявляється тим вираженіше, чим більший рівень втоми у процесі тривалих фізичних навантажень.

Вплив бурякового соку на когнітивні функції. Оскільки донатори оксиду азоту розширюють мозкові судини, C. Thompson та співавтори *(2015)* провели рандомізоване подвійне сліпе семиденне перехресне дослідження у 16 чоловіків — гравців однієї команди — впливу бурякового соку порівняно з плацебо на показники мозкової діяльності. Кількість нітратів *(добова доза)* у складі соку становила 800 мг × $л^{-1}$. Когнітивні функції оцінювалися на сьомий день за допомогою спеціальної системи тестів на велоергометрі *(зміна ритмів, час реакції на зміну завдань тощо)*. У групі, що приймала буряковий сік, загальний обсяг виконаної роботи був вищим, ніж у контрольній групі. Час реакції на тестові завдання під впливом бурякового соку був значно менший, ніж у контролі. Не зазначено відмінностей в акуратності виконання завдань. Автори роблять висновок, що харчові добавки бурякового соку не лише покращують фізичну форму спортсменів, а й перешкоджають зниженню когнітивних функцій у процесі фізичних навантажень *(особливо зберігають гарну реакцію)* тривалого переривчастого характеру.

Екстракт листя червоного шпинату *(Amaranthus dubius)* також є рослинним донатором оксиду азоту і за кількістю нітратів перевищує буряковий сік в 4–4,5 рази. Однак це не означає і більшої ефективності в плані підвищення фізичної форми спортсменів. Екстракт амаранту вивчений набагато менше з наукової та прикладної точок зору, ніж буряковий сік.

Фармакокінетика екстракту амаранту досліджена у 2016 р. D. Subramanian та S. Gupta *(2016)*. Робота виконана у 16 добровольців-чоловіків, які отримували одноразову дозу екстракту 2 г. Результати показали, що рівень NO у досліджуваній групі як у плазмі, так і в слині значно зростав порівняно з плацебо-групою. У той самий час концентрація NO_3 в плазмі крові лише трохи перевищувала таку в контрольній групі, а в слині — значно більше. Автори роблять висновок, що одноразова доза екстракту амаранту може значно підвищувати доставку оксидів азоту до тканин протягом восьми годин, і в цьому плані він не поступається екстракту буряку. Існує ціла низка комерційних ДД з екстрактом амаранту і, зокрема, ПД під назвою "Оксисторм" *(Oxystorm).* Вміст нітратів у цьому рослинному екстракті у 5 разів вищий, ніж у екстракті буряків, та у 50 разів — ніж у буряковому соку. Оксисторм є стандартизованим за вмістом нітратів продуктом *(9 г на 100 г порошку)* і випускається в капсулах *(90 капсул).* Має 100 % розчинність у воді та нейтральний pH, не містить цукру, оксалатів. Ефективна доза нітратів при рекомендованому призначенні Оксисторму становитиме 90 мг/день, при цьому рекомендовані дози нітратів для людини перебувають в інтервалі 60–120 мг/день. Особливостями Оксисторму порівняно з сухим концентратом бурякового соку є не тільки значно більший вміст нітратів, а й п'ятиразове перевищення вмісту калію, відсутність вуглеводів та оксалатів. Оксисторм не має таких великих коливань вмісту нітратів, як сік буряків, що робить ефект цієї ПД більш передбачуваним. Первинні дані про позитивний вплив Оксисторму на фізичну форму осіб, що тренуються, отримані в роботі J. S. Martin та співавторів *(2016),* які виявили зниження споживання кисню та інші ефекти, властиві нітратам прямої дії. Однак потрібні розширені та поглиблені дослідження всього спектра, включаючи різні види навантажень та видів спорту при гострому *(одноразовому)* та хронічному *(курсовому)* застосуванні.

Не можна обійти увагою й антиоксидантні властивості насіння амаранту. До складу зерен амаранту входять олеїнова, лінолева, ліноленова жирні кислоти; у ліпідній фракції міститься до 10 % сквалену — основного попередника тритерпенів і стероїдів *(Дзюба В. Ф. та співавт., 2007; Єлісеєва О. П. та співавт., 2006).* Сквален, як відомо, є вуглеводом тритерпенового ряду, належить до групи каротино-стероїдного обміну в організмі, а також має виражені антиоксидантні властивості *(Kabuto H. et al., 2013).* Крім цього, сквален бере участь у підтримці рівня тригліцеридів, глюкози та регуляції чутливості тканин до інсуліну *(Ravi Kumar S. et al., 2016)*. Високий вміст сквалену у складі олії амаранту робить цю рослину надзвичайно цінною як нутрицевтик для

перспективного застосування в спортивній медицині та у складі спеціальних продуктів для спортсменів з високою антиоксидантною активністю.

Олія амаранту, як показують сучасні результати вітчизняних учених *(Nikolaevsky V. A. et al., 2014)*, отримані в експерименті, має виражену антиоксидантну дію навіть при зовнішньому застосуванні. В ході експерименту щурів обробляли амарантовою олією, порівняльною речовиною або контрольною речовиною, а потім піддавали дії різних токсичних та оксидативних речовин для вивчення впливу олії амаранту. Було виявлено, що вона має позитивний і дозозалежний ефект як *in vivo,* так і *in vitro.*

Проведені нами рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження щодо ефективності олії амаранту *(легкоатлети, що спеціалізуються в бігу на середні дистанції 1500 мта 3000 м),* у яких взяли участь 2 рівноцінні за кількістю групи – основна та плацебо-контроль *(рафінована соняшникова олія)* по 17 спортсменів кваліфікації I розряду і кандидати в майстри спорту, вік від 17 до 23 років, показали, що застосування в основній групі олії амаранту *per os* у добовій дозі 20 мл, порівняно з даними у контролі, призводить до зниження вираженості психофізіологічного стресу від 44,8 ± 2,5 бала до 31,7 ± 1,4 бала. У обстежених спортсменів було виявлено покращення прооксидантно-антиоксидантного балансу в мембранах еритроцитів зі зниженням вмісту малонового діальдегіду на 15,3 %, а також одночасний приріст вмісту відновленого глутатіону на 21,4 % проти даних у групі плацебо-контролю *(P < 0,05)* в обох вимірах. Таким чином, наші дані дозволяють попередньо говорити про антиоксидантну активність, а також відзначити опосередкований через нормалізацію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги позитивний вплив олії амаранту на рівень психофізіологічного стресу спортсменів — одного з найважливіших факторів, що визначають ефективність діяльності змагання.

Темний шоколад. У 2015 г. ISSN опублікувало у своєму журналі результати досліджень британських учених з Університету Кінгстона, Лондон *(Patel RK et al., 2015)* про схожість ефектів темного шоколаду та бурякового соку у покращенні фізичної форми спортсменів. Щоденне вживання у перервах між звичайними прийомами їжі певної кількості темного шоколаду підвищує показники витривалості. Одним із провідних механізмів, як вважають автори роботи, є посилення метаболічного процесу утворення NO за рахунок епікатехіну *(флавонол, що міститься в какао-бобах),* що веде до розширення судин та зниження споживання кисню. Епікатехін підвищує біодоступність NO і впливає на ендотелій судин, що приводить до їхнього розширення та посилює кровотік *(Engler M. B. et al., 2004).* Два попередні дослідження заклали основу для вивчення ефектів темного шоколаду в спорті. Вони стосувалися переважно впливу на серцево-судинну функцію без особливого фокусування на фізичну готовність. N. M. Berry та співавтори *(2010)* продемонстрували зниження реакцій артеріального тиску на фізичне навантаження під впливом флавонолу бобів какао у осіб з надмірною вагою, покращення показників гемодинаміки у групах кардіоваскулярного ризику при навантаженнях серед-

ньої інтенсивності. J. Allgrove та співавтори *(2011)* повідомили, що споживання темного шоколаду *(40 г/день)* протягом двох тижнів викликає зниження в крові маркерів оксидативного стресу в умовах тренувань у режимі "до виснаження" та збільшує мобілізацію вільних жирних кислот після навантаження. За результатами цих двох робіт припущено, що збільшення рівнів NO приводить до покращення показників дихальної функції при фізичному навантаженні середньої інтенсивності.

Інші рослинні засоби з антиоксидантною дією

Хоча рослини та різні готові форми з них вже давно застосовуються для підвищення фізичної готовності та відновлення спортсменів, наукова основа для цього почала складатися відносно недавно з впровадженням методів доказової медицини та розвитку спортивної нутриціології. У досить давньому огляді LR Bucci *(2000)* наведено перелік рослин, які найчастіше використовуються спортсменами різних країн, виходячи з певних історичних та географічних особливостей. З того часу список мало змінився, проте доказова база для окремих рослин значно розширилася за рахунок сучасних РДСПК в різних їхніх модифікаціях.

Таблиця 33. Рослини, що використовуються у спортивній медицині для підвищення фізичної підготовленості (цит. за: L. R. Bucci, 2000)

Рослина	Підстава для застосування	Потенційна небезпека
Арктична троянда (Rhodiola crenulata, R. rosea)	Адаптоген (антистресові властивості), підвищення сили та витривалості	Періодична гіпертензія
Ашвагандха *Ashwagandha (Withania somnifera — WS)*	Адаптоген (***антистресові властивості)***, підвищення сили та витривалості	Може потенціювати ефект барбітуратів
Азіатський женьшень *(також китайський, корейський) (Panax ginseng)*	Адаптоген ***(антистресові властивості)***, підвищення сили та витривалості	Протипоказаний при гіпертензії, посилює ефект стимуляторів серцевої та нервової діяльності
Китайська ефедра *(mahuang) (Ephedra sinica)*	Стимуляція ЦНС, підвищення сили, витривалості, зниження жиру тіла	Обмеження добової дози алкалоїдів 120 мг, протипоказання як у ефедрину
Кордицепс *(Cordyceps sinensis)*	Адаптоген ***(антистресові властивості, підвищення сили та витривалості)***	Немає даних
Муіра-пуама *(Ptychopetalum olacoides)*	Тестостеронподібний анаболічний ефект	Немає даних
Екстракт плодів пальми сабаль *(Serenoa repens)*	Тестостеронподібний анаболічний ефект	Рідкісні випадки розладу шлунка

Таблиця 33. Рослини, що використовуються у спортивній медицині для підвищення фізичної підготовленості (цит. за: L. R. Bucci, 2000)

Рослина	Підстава для застосування	Потенційна небезпека
Лимонник китайський *(Schisandra chinensis)*	Адаптоген ***(антистресові властивості)***, підвищення сили та витривалості	Рідкісні випадки розладу шлунка та ↓ апетиту
Сибірський женьшень *(Eleutherococcus senticosus)*	Адаптоген ***(антистресові властивості)***, підвищення сили та витривалості	Рідкісні випадки інсомнії
Сарсапарель *(sarsaparilla) (Smilax officinalis or medica)*	Тестостеронподібний анаболічний ефект	Рідкісні випадки подразнення шлунка
Корінь суми, бразильський женьшень *(Pfaffia paniculata)*	Джерело екдистерону, Тестостеронподібний анаболічний ефект	Немає даних
Трибулюс *(Tribulus terrestris)*	Підвищення рівня тестостерону *(анаболічний ефект)*	Немає даних
Трюфелі	Містять андро-16-ен-3-ол *(слабкий андроген з анаболічною дією)*	Немає даних
Овес звичайний *(Avena sativa)*	Тестостеронподібний анаболічний ефект	Немає даних
Діоскорея *(Dioscorea villosa)*	Тестостеронподібний анаболічний ефект	Немає даних
Йохімбін *(Pausinystalia yohimbe)*	Агоніст α-адренорецепторів, потенціює дію кофеїну та ефедрину, покращує фізичну підготовленість у чоловіків	Протипоказаний при захворюваннях печінки та нирок

Примітка: ЦНС — центральна нервова система.

Ашвагандха Ashwagandha (Withania somnifera) — WS. Вплив WS, відомої також як "індійський женьшень" або "зимова вишня", на здоров'я людини є предметом дослідження як класичної, так і традиційної медицини. До основних напрямів і властивостей, які можуть мати відношення до НМП у спорті, відносяться: ергогенна дія *(збільшення сили, потужності, розмірів м'язів, витривалості);* антистресовий ефект *(зниження надмірної реакції на фізичні та психічні стресові стимули);* нейропротективна дія *(захист структур ЦНС у процесі інтенсивних навантажень);* імуномодулююча дія *(підвищення стійкості до бактеріальних та вірусних інфекцій, попередження зниження імунітету в умовах високих фізичних та психологічних навантажень);* стабілізація серцево-судинної системи; аналгетична, протизапальна та антиоксидантна дію *(Upton R., 2000; Mishra LC et al., 2000; Williamson EM et al., 2002; Singh G. et al., 2010; Виас VK et al., 2011; Braun L., Cohen M., 2015; Sodhi V., 2016).* Тим не менш, незважаючи на широкий спектр клініко-фармакологічної дії, для

спорту на перший план виходять два моменти: ергогенний ефект та прискорення відновлення після фізичних навантажень.

Дослідження WS у спорті. Перші результати покращення фізичних показників у здорових молодих чоловіків після прийому WS були опубліковані J. S. Sandhu та співавторами в 2009 р.: підвищення швидкості виконання вправ, сили м'язів нижніх кінцівок, покращення нейром'язової координації. Клінічні дослідження на здорових добровольцях *(Raut A. A. et al., 2012)* з курсовим призначенням WS протягом 30 днів та поступовим зростанням дози показали збільшення м'язової сили та покращення ліпідного профілю плазми крові. У дослідженні у 111 дітей *(Mishra R. K. et al., 2010)* прийом гранульованої форми WS протягом 60 днів і довше на 50 % підвищував м'язову силу.

Дослідження прийому харчових добавок WS у дозі 500 мг двічі/день протягом восьми тижнів 32 професійними спортсменами-хокеїстами *(Malik A., 2013)* показало підвищення вмісту гемоглобіну в крові та $VO_{2макс}$ у групі WS порівняно з групою плацебо, що розцінено авторами як покращення енергетичного забезпечення роботи м'язів у тренувальному процесі. В іншому *дослідженні (Shenoy S. et al., 2012)* у групі елітних велосипедистів *(середній вік 20 років)* та сама доза WS, яка приймається щодня протягом 8 тижнів, підвищувала VO_{2max} і достовірно збільшувала час роботи повністю. Таким чином, WS знижує відносний енергетичний дефіцит та підвищує витривалість велосипедистів.

Проспективне восьмитижневе РДСПК з використанням екстракту кореня WS виконано S. Wankhede та співавторами *(2015)* у групі здорових чоловіків *(n = 57)* у віці 18–50 років з невеликим досвідом силових тренувань. Доза WS склала 600 мг по 300 мг 2 рази/день. Після реєстрації вихідних показників, таких як м'язова сила — жим лежачи, навантаження на м'язи-розгиначі нижніх кінцівок; розміри м'язів; склад тіла; рівень тестостерону сироватки; вимірювали показники м'язового відновлення — креатинкіназу як маркер ушкодження м'язів при навантаженнях; у двох групах *(WS та плацебо)* учасники виконували комплекс силових тренувань з попередньою аеробною розминкою протягом 8 тижнів *(3 рази на тиждень)*, після чого показники вимірювалися знову наприкінці 8-го тижня. Основні результати дослідження S. Wankhede та співавторів зведені нами в *таблицю 34.*

Автори зробили висновок, що курсовий прийом *(8 тижнів)* стандартизованих харчових добавок WS у разовій дозі 300 мг по 2 рази/день виявляє ергогенну дію, є адекватним способом збільшення м'язової сили та худої маси тіла у процесі силових тренувань у спорті і тому може бути включений у загальну схему НМП підготовки спортсменів. Дуже примітна повнота спектра ергогенної дії WS: збільшення сили, розмірів м'язів та витривалості, яка доповнюється прискореним відновленням після навантажень. Такі характеристики ставлять WS в один ряд з такими ефективними фармаконутрієнтами, як креатин.

У роботі V. Sodhi *(2016)* проведено двотижневе дослідження прийому комбінованих рослинних харчових добавок (WS 500 мг + 500 мг. Терміналії

Таблиця 34. Результати дослідження впливу курсового застосування WS разом із силовими тренуваннями на показники стану спортсменів (цит. за: Wankhede et al., 2015; в узагальненні авторів)

Реєстрований показник	Спостережені зміни через 8 тижнів
М'язова сила	↑ сили м'язів верхніх (WS + 46 кг, плацебо + 26 кг) і нижніх (WS — + 14,5 кг, плацебо + 9,8 кг) кінцівок (P = 0,04–0,001)
Розмір м'язів	↑ розмірів м'язів руки (WS — +8,9 $см^2$, плацебо — +5,3 $см^2$), грудних м'язів (WS +3,4 $см^2$, плацебо +1,4 $см^2$), та недостовірна тенденція до більшого збільшення м'язів стегна (WS +8,7 $см^2$, плацебо +6,2 $см^2$)
Склад тіла	Достовірно більше зниження відсотка жирової маси тіла групи WS, ніж у плацебо-групі (3,5 % і 1,5 %, відповідно)
Рівень тестостерону у крові	Достовірно більше збільшення рівня гормону групи WS, ніж у плацебо-групі (+96,2 нг × $дл^{-1}$ і +18 нг × $дл^{-1}$, відповідно)
Відновлення м'язів (рівень СК через 24–48 годин після навантаження)	Достовірно більша швидкість відновлення м'язів у групі WS. Порівняно із групою плацебо (+12–13 %)
Переносність	Усі піддослідні оцінили переносимість харчових добавок WS як "хороша" та "чудова"

Примітка: СК — креатинкіназа сироватки крові.

Арджуна, Terminalia arjuna — ТА, 3 рази/день в перший тиждень, подвоєння доз на другий тиждень) щодо фізичної готовності студентів, які займаються спортом. Після двох тижнів прийому, порівняно з контрольною групою добавок, відзначено збільшення показників виконання фізичних тестів у середньому на 71 % для м'язів верхніх кінцівок та на 17 % для м'язів нижніх кінцівок *(стрибки, віджимання, присідання, біг тощо)*.

Ряд авторів відводить особливу роль у дії WS для збільшення кардіореспіраторної витривалості, що має важливе значення для циклічних видів спорту. Так, B. Choudhary та співавтори *(2015)* у своєму проспективному РДСПК оцінювали ефективність прийому харчових добавок екстракту кореня WS у дозі 300 мг 2 рази/день протягом 12 тижнів у чоловіків і жінок *(n = 50, вік 20–45 років, індекс маси тіла 18,5–24,9 кг×$м^{-2}$)* порівняно з плацебо. Для оцінки кардіореспіраторної витривалості використовувався двадцятиметровий Shuttle Run Test з реєстрацією $VO_{2макс}$ та заповнення опитувальника для оцінки якості життя на восьмому та дванадцятому тижнях дослідження. Результати показали достовірне збільшення $VO_{2макс}$ і поліпшення якості життя групи піддослідних, що отримували WS.

Що стосується потенційних механізмів дії WS, то S. Wankhede та співавтори *(2015)* виділяють два напрямки, які мають різний кінцевий результат:

по-перше, розвиток м'язової тканини та, по-друге, відновлення скелетних м'язів. Збільшення розміру м'язів під впливом WS як похідна м'язового зростання визначається підвищенням вмісту тестостерону, з одного боку, і зниженням вмісту кортизолу, з іншого, що традиційно розцінюється як показник індексу анаболізму *(Таймазов В. А., Афанасьєва І. А., 2011).* Таким чином, співвідношення катаболічних та анаболічних процесів зміщується у бік останніх. WS може посилювати утворення енергії в мітохондріях клітин скелетних м'язів, знижувати активність Mg-залежних АТФ-аз, відповідальних за розпад АТФ, і збільшувати вміст креатину в м'язовій тканині, що, у свою чергу, призводить до збільшення вмісту АТФ. Крім того, позитивний антистресовий вплив WS на ЦНС може покращувати координацію діяльності скелетних м'язів, покращувати увагу та координацію. Прискорення відновлення після фізичних навантажень на тлі WS може бути обумовлене антиоксидантною дією речовини *(зниження шкідливої дії надлишкових кількостей вільних радикалів кисню),* протизапальною та аналгетичною активністю, зниженням накопичення лактату та азотистих продуктів обміну. Всі ці фактори визначають зниження EIMD і DOMS, роблячи свій внесок у загальну адаптацію до регулярних фізичних навантажень. Поліпшення кардіореспіраторних функцій під впливом WS означає підвищення аеробної працездатності та витривалості. Інтервал дозування для практичного застосування WS досить великий — 750–1250 мг/день, а самі дози ДД добре переносяться без суттєвих побічних ефектів. Важливими додатковими факторами дії WS є поліпшення якості сну та зниження вираженості відповідної дезадаптивної реакції організму на хронічний стрес *(Auddy B. et al., 2008)*.

Азіатський женьшень (Panax ginseng, PG). Результати досліджень PG у людини в умовах фізичних навантажень не вселяють особливого оптимізму. Так було в РДСПК, проведеному H. J. Engels & JC Wirth *(1997)* у здорових чоловіків не виявлено ергогенної дії PG при субмаксимальних та максимальних аеробних фізичних навантаженнях. Спроби цих авторів отримати позитивний ергогенний результат (витривалість і силові характеристики) за рахунок збільшення терміну застосування PG *(400 мг/день протягом 8 тижнів)* також не дали результату за даними велоергометрії *(H. J. Engels et al., 2001)*. Більше того, у подальшій роботі 2003 г. H. J. Engels та його колеги не підтримали гіпотезу про позитивний вплив PG на місцевий імунітет слизових оболонок у процесі фізичних навантажень та у період відпочинку, а також на фізичну підготовленість та відновлення серцевого ритму після циклів повторюваних вправ.

AW Ziemba та співавтори *(1999)* у РДСПК у футболістів *(n= 15, середній вік 19 років)* виявив здатність PG у дозі 350 мг/день при щоденному прийомі протягом 6 тижнів покращувати психомоторну готовність, але не показники фізичної активності, оскільки $VO_{2макс}$ не змінювалося. O. Kulaputana та співавтори *(2007)* у РДСПК у 60 чоловіків *(вік 17–22 роки)* досліджували дію дуже високих доз PG *(3000 мг/день протягом 8 тижнів)* на лактатний поріг та фі-

зичні показники в процесі тесту на велоергометрі та не виявили відмінностей у показниках між групами PG та плацебо.

Негативні результати отримані в РДСПК F. W. C. Ping та співавторів *(2011)* при одноразовому прийомі 200 мг PG за годину до навантажувального тесту на біговій доріжці у легкоатлетів під час бігу до виснаження при 70 % $VO_{2макс}$ та підвищених зовнішніх температурах *(31 °C)* та відносній вологості 70 % *(аналогічні результати з плацебо-групою)*.

У 2016 г. H. V. Bach та співавторами було виконано метааналіз 12 РКІ з 630 учасниками на основі вивчення харчових добавок PG щодо розвитку втоми та фізичної готовності. Результати показали здатність PG знижувати розвиток втоми та відсувати поріг її настання. У той самий час, не виявлено можливості ПД поліпшувати показники фізичної працездатності. При цьому навіть позитивні зміни у розвитку втоми на фоні прийому PG у дозах понад 1000 мг/день і терміном понад шість тижнів характеризувалися як "слабкі" або "середні" і виявлені лише у чотирьох РКД. Найменші дози і коротший прийом PG *(менше 6 тижнів)* не впливали на розвиток втоми. Автори дійшли висновку про відсутність вагомих підстав для віднесення PG до ергогенних харчових добавок, незважаючи на низку доклінічних даних про здатність PG покращувати ментальні та фізичні кондиції.

Прискорення процесів відновлення у поєднанні з підвищенням фізичної продуктивності властиве деяким іншим рослинним препаратам, наприклад, родіолі рожевій *(Rhodiola rosea),* елеутерококу *(Eleutherococcus senticosus)* та китайському лимоннику *(Schisandra chinensis),* що фармакологічно відносяться до класу адаптогенів *(Фармакологія спорту, 2010).* У дослідженнях K. De Bock та співавторів *(2004),* A. Panossian & G. Wikman *(2008),* Є. Б. Шустова та співавторів *(2017)* отримано докази ефективності впливу ПД родіоли рожевої, елеутерококу колючого та лимонника китайського на підвищення витривалості та збільшення часу роботи до відмови. У той же час аналіз даних досліджень з позицій доказової медицини не дозволяє дати однозначний висновок щодо ефективності формул, отриманих з цих рослин.

Систематичний огляд S. Ishaque та співавторів *(2012)* результатів досліджень родіоли рожевої *(Rhodiola rosea, RR),* було виконано на підставі баз даних РКД. Із 206 виявлених статей до аналізу включено 11, причому навіть включені дослідження мали високий ризик упередженості. Автори зробили висновок, що у практичній медицині використовується діапазон разових дозувань RR від 50 мг до 660 мг за максимальної добової дози 1500 мг. У тих роботах, де виявлено позитивний вплив RR на фізичну готовність *(ергогенна дія)*, використовувалися дози 200 та 680 мг/день, а діапазон доз, що покращують ментальні функції, становив 100–576 мг/день. При цьому гетерогенність умов проведення РКД і упередженість багатьох робіт не дозволяють дати остаточний позитивний висновок про доцільність використання RR у НМП спортсменів та осіб, що активно тренуються.

Лимонник китайський (Schisandra chinensis, SC). Детальний огляд фармакології цієї рослини було зроблено у 2012 г. A. Panossian та G. Wikman. Ця рослина ще з початку 1960-х років в СРСР була класифікована як адаптоген з відповідним включенням до Реєстру лікарських засобів. Лабораторні та експериментальні дослідження виявили широкий спектр позитивних ефектів SC, включаючи такі важливі для спорту властивості, як антиоксидантна та стрес-протективна дія, захист від високих зовнішніх температур, підвищення витривалості, поліпшення когнітивних функцій, нормалізація гормонального балансу при навантаженнях тощо. В аналітичному огляді Molinos *(2013) р*озглянуто велику кількість публікацій щодо застосування рослин-адаптогенів для підвищення фізичної готовності спортсменів. Ці рослини, з погляду автора, становлять основу нового класу природних метаболічних регуляторів, що посилюють адаптацію організму до зміни умов довкілля та допомагають знизити ризик ушкоджень. До найбільш значущих віднесені: родіола рожева, елеутерокок *(Eleutherococcus senticosus)*, лимонник китайський та женьшень азіатський. Основні властивості зазначених рослин, що мають значення для спортивної медицини, зведено авторами аналізу в *таблицю 35.*

Незважаючи на наведені вище обнадійливі результати доклінічних досліджень, автор зазначає: *"Ми повинні пам'ятати, що через відсутність досліджень з різними дозами харчових добавок у різних фізичних тестах, немає достатнього підтвердження поліпшення фізичної форми атлетів".* Крім того, даний огляд не є систематичним оглядом та метааналізом досліджень, тому з погляду доказової медицини представляє думку автора. Потрібні подальші доказові дослідження у популяції спортсменів у різних видах спорту.

Нами на спеціально підготовчому етапі підготовчого періоду річного макроциклу підготовки було проведено дослідження оцінки впливу лимонника китайського *(у вигляді настоянки насіння Schisandra chinensis (1:5) екстрагент – етанол 95 %),* який призначали по 25 крапель 2 рази/добу 15 кваліфікованим *(кмс, мс)* спортсменам-важкоатлетам *(чоловіки віком від 19 до 25 років)* протягом 14 днів. Контрольну групу склали 10 аналогічних спортсменів, які плацебо застосовували 20 % медичний спирт. Представники основної та контрольної груп протягом дослідження отримували ідентичне базове фармакологічне забезпечення *(пластичні та енергетичні субстрати, вітамінні препарати, імуномодулятори).* Дослідження проводили до початку дослідження та після його закінчення. Оцінку фізичної працездатності проводили з використанням тестових вправ *(стрибок вгору з місця, ривкова тяга)* за загальноприйнятою методикою В. М. Абалакова. Спортсмени виконували три спроби цих вправ з визначенням також часу, витраченого на виконання кожного тесту. Всього було проведено 72 виміри та зареєстровано 288 показників. У аналіз були включені середні значення результатів вправ кожного спортсмена. Біохімічні дослідження в клітинних мембранах здійснювали, використовуючи тіні еритроцитів, оскільки є достатньо адекватною моделлю загального пулу клітинних мембран організму. Для досліджень використову-

Таблиця 35. Сумарні дані досліджень рослинних адаптогенів (цит. за: Molinos A., 2013)

Метаболічні зміни	RR	ES	SC	PG
↓ м'язових ушкоджень	X	X		
↓ рівня лактату	X	X		X*
↑ споживання жирних кислот	X	X		
↑ активності та часу до виснаження	X	X	X	X*
Захист еритроцитів від оксидативного стресу	X			
Анксіолітична та антидепресивна дія	X			
↓ активності креатинкінази при стресі	X			
Протизапальна дія, ↓ СРБ	X			
↓ відновлення NK-клітин		X		
↓ приросту кортизону при стресі		X		
↓ ментальної та фізичної втоми		X		
↑ рівнів LDH		X		
↓ pH крові та м'язових волокон		X		
↑ точності рухів			X	
↑ витривалості			X	
Активація освіти NO та кортизону при адаптації			X	
↑ вмісту мітохондрій у м'язах				X
↑ аеробної потужності				X*
↓ ЧСС				X*

Примітки: RR — родіола рожева; ES-елеутерокок; SC — лимонник китайський; PG — женьшень; СРБ — С-реактивний білок; NK-клітини — природні клітини-кілери (великі гранулярні лімфоцити); LDH — ліпопротеїди високої густини; ЧСС — частота серцевих скорочень; * — існують дослідження з протилежними даними.

вали суспензію тіней еритроцитів. Оцінку прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (ПАР) проводили зі змінами активності ПОЛ та ступеня антиоксидантного захисту. Визначення в мембрані еритроцитів активності процесу ПОЛ проводили шляхом дослідження вмісту одного з його проміжних продуктів — малонового діальдегіду *(МДА);* антиоксидантну активність досліджували щодо змін вмісту відновленого глутатіону *(GSH).*

Було встановлено, що тривалі фізичні навантаження у спортсменів призводять до зміщення ПАР у мембранах у бік накопичення продуктів ПОЛ, на

що вказує збільшення вмісту МДА та зниження GSH. Застосування екстракту плодів лимонника одночасно гальмує активність ліпопереокиснення, що відображає зменшення вмісту МДА як одного з проміжних продуктів його життєдіяльності та сприяє збільшенню антиоксидантного захисту, що відбивається збільшенням концентрації GSH у мембранах еритроцитів. У той же час застосування екстракту насіння лимонника китайського супроводжується поліпшенням параметрів фізичної працездатності: якщо в контрольній групі після закінчення дослідження ці показники погіршуються — знижується висота стрибка та збільшується час його виконання, то під впливом адаптогену висота стрибка, порівняно з даними до початку прийому лимонника, зростає на 14,3 %, а час виконання стрибка зменшується в середньому на 9,1 % *(P < 0,05 в обох випадках).* Кореляційний аналіз показав, що процеси ПОЛ та антиоксидантного захисту мають прямо протилежний вплив на показники фізичної працездатності спортсменів: чим вища інтенсивність ПОЛ, тим гірші показники висоти тестових вправ і тим більший час їх виконання. Зростання вмісту відновленого GSH, навпаки, призводить до збільшення висоти вправ-тестів та зменшення часу їх виконання. У ранішій роботі *(Гуніна Л. М., Конюшок С. А., 2008)* було показано збільшення швидкості нейром'язового імпульсу при застосуванні лимонника китайського в ідентичній дозі й за ідентичною схемою. Було зроблено висновок, що опосередкований приріст швидкості нейром'язового імпульсу, який визначає дуже важливе для представників силових видів спорту — вибухову силу, опосередкований нормалізацією прооксидантно-антиоксидантного балансу в клітинних мембранах.

В цілому ж можна відповісти, що існуюча література щодо застосування ДД антиоксидантів носить характер даних як з дотриманням принципів доказової медицини, так і без дотримання цих постулатів, що в частині матеріалів вимагає проведення подальших досліджень у форматі РДСПК.

СПОРТИВНА ФАРМАКОЛОГІЯ



ЧАСТИНА 5

ФАРМАКОНУТРІЄНТИ



Термін "фармаконутрієнт" порівняно новий у нутриціології взагалі і нутриціології спорту зокрема, а тимчасом фармаконутрієнти є найважливішою складовою НМП спортсменів та одним з різновидів ДД. Фармаконутрієнти — природні метаболіти організму *(або їх похідні),* одержувані з рослинних та/або біологічних об'єктів, а також шляхом хімічного синтезу, дія яких заснована на включенні в біохімічні *(поза- та внутрішньоклітинні)* процеси, що сприяють засвоєнню джерел енергії та пластичних матеріалів при їхньому дефіциті та покращують нутритивний статус при різних захворюваннях і патологічних станах. Фармаконутрієнти використовуються, коли модифікації звичайної дієти або функціональна їжа не можуть забезпечити збільшених потреб організму в енергії та пластичних матеріалах з метою підвищення засвоєння макронутрієнтів. У сенсовому відношенні термін "фармаконутрієнт" характеризує вужчу групу біологічно активних добавок *(нутрицевтиків)*, які при екзогенному введенні виявляють в організмі властивості фармакологічного агента.

Віднесення тієї чи іншої речовини *(або їхньої комбінації)* до фармаконутрієнтів має "в ідеалі" відповідати наступним критеріям *(Дмитрієв А. В., Калінчев А. А., 2017)*:

- ідентичності за хімічною структурою природним метаболітам організму та/або утворенню таких при біохімічних трансформаціях після надходження в організм;
- застосування у дозах, що створюють концентрації в організмі, близькі до таких у природних біохімічних процесах *(зазвичай варіюють у межах 6–40 г/день)*;
- доведеної ролі фармаконутрієнтів у формуванні нутритивного статусу організму, але не є власне джерелом енергії, а через невелику використовувану дозу — і джерелом пластичного матеріалу;
- доведеної ролі дефіциту конкретного фармаконутрієнта у виникненні та розвитку абсолютної або відносної нутритивної недостатності та/або наявності його позитивного ефекту при екзогенному введенні для ліквідації ПН;
- існуванню фармакокінетичної моделі *(за аналогією з лікарськими препаратами)*, що відображає абсорбцію в шлунково-кишковому тракті, розподіл в органах і тканинах, внутрішньоклітинний метаболізм і виведення з організму, дозозалежність фармакокінетичних показників в умовах норми та при патології;
- наявності схем та методів уведення в організм, заснованих на даних доказової медицини *(РДСПК-дослідження, метааналізи, систематичні огляди),* ідентичних застосуванню фармакологічних препаратів *(лікарських засобів):* разові та курсові дози *(навантажувальні та підтримуючі);* тривалість і частота призначення; співвідношення з режимами харчування *(дієти)*, рекомендованими за різних станів; ефективність при аеробних та анаеробних навантаженнях у нетренованих осіб та спортсменів різної кваліфікації тощо.

Креатин

Креатин синтезується в печінці та підшлунковій залозі з амінокислот аргініну, гліцину та метіоніну *(Brunzel NA, 2003; Paddon-Jones D. et al., 2004)*. Приблизно 95 % всього креатину організму перебуває у депо скелетних м'язів, у тому числі 2/3 представлені високоенергетичною сполукою — фосфокреатином *(PCr)*, інше — вільним креатином *(Balsom PD et al., 1994)*. Загальний пул креатину *(PCr + вільний креатин)* у скелетній мускулатурі становить у середньому 120 г у суб'єкта вагою 70 кг. Однак середня людина у певних станах здатна зберігати 160 г креатину *(Greenhaff PL, 2001)*. За день руйнується близько 1–2 % наявної в організмі загальної кількості креатину, тобто 1–2 г; потім він екскретується із сечею *(Brunzel NA, 2003)*. Запаси креатину поповнюються за рахунок екзогенного надходження з їжею *(1 г, насамперед при споживанні м'яса та риби)* і стільки ж — за рахунок ендогенного синтезу (*Williams MH et al., 1999)*. Харчові джерела креатину включають м'ясо та рибу, проте для отримання одного грама креатину потрібна значна кількість цих продуктів, що не завжди можливо в раціонах. Тому харчові добавки креатину моногідрату *(а саме така форма креатину зараз найчастіше застосовується у спортивній нутриціології та фармакології спорту)* є недорогою та ефективною альтернативою *(або доповненням)* цим продуктам без надмірного надходження і необхідності перетравлювати велику кількість жирів та білків. Однак дуже часто ПД креатину, насамперед недорогі, не містять глюкози, яка необхідна для абсорбції креатину та його транспортування до міоцитів *(Фармакологія спорту, 2010)*.

Згідно з сучасними уявленнями, креатин відноситься, з одного боку, до групи інгібіторів міостатину, з іншого — до протекторів функції мітохондрій. Міостатин — позаклітинний цитокін, який найбільше представлений у скелетних м'язах і відіграє критичну роль у негативній регуляції м'язової маси *(Elkina Y. et al., 2011)* шляхом пригнічення росту та диференціювання клітин скелетної мускулатури *(міоцитів)*. З біохімічної точки зору енергетичне забезпечення рефосфорилювання АДФ до АТФ у процесі фізичних навантажень і після них значною мірою залежить від запасів PCr у м'язах *(Hultman E. et al., 1990)*. У процесі фізичних тренувань запаси PCr знижуються, доступність енергії зменшується через нездатність ресинтезу АТФ у тому рівні, який потрібен для підтримки метаболізму м'язів за умов високих навантажень. Відповідно, знижується можливість підтримання максимальних зусиль. Біодоступність PCr у м'язах може значно впливати на кількість енергії, що генерується в коротких періодах високоінтенсивних зусиль. Більш того, існує гіпотеза, що збільшення вмісту креатину в м'язах за допомогою харчових добавок креатину може збільшувати доступність PCr і прискорювати швидкість ресинтезу АТФ у процесі та після високоінтенсивних коротких тренувань *(Hultman E. et al., 1996; Balsom PD et al., 1994; Greenhaff PL, 2001)*.

При одноразовому прийомі креатину у вигляді різних ПД залежно від дози зареєстровано наступні параметри фармакокінетики: доза 2–2,5 г —

$C_{макс}$ 180—400 мкмоль × $л^{-1}$, $T_{макс}$ 0,5—1 год; 5 г —$3_{макс}$ 620–1300 мкмоль × $л^{-1}$, $T_{макс}$ 0,75–1,6 год; 10 г — $3_{макс}$ 1000 мкмоль × $л^{-1}$, $T_{макс}$ 2,25 год; 15 г — $3_{макс}$ 2100 мкмоль × $л^{-1}$, $T_{макс}$ 3 год; 20 г — $3_{макс}$ 2200 мкмоль × $л^{-1}$, $T_{макс}$ 3–4 год *(McCall W., Persky A. M., 2007)*. Таким чином, виходячи з цих даних, подальше перевищення дози креатину понад 15 г/добу недоцільне.

Враховуючи важливість підтримки нейром'язових та когнітивних функцій у процесі інтенсивних тренувань, важливе значення мають дослідження фармакокінетики креатину у мозковій тканині. Досить точне оцінкове судження щодо вмісту креатину в різних відділах мозкової тканини дано в РДСПКД, проведеному у 67 здорових добровольців. Зміст ендогенного креатину після семиденного прийому ПД на його основі *(доза, на жаль, не вказана)* вивчав і методом спектроскопії протонного магнітного резонансу *(1H-MRS)* в ділянках лівої префронтальної дорсолатеральної кори, лівого гіпокампа і потиличної частки. Оцінки, отримані під час тестування словесного навчання та виконавчих функцій, суттєво не відрізнялися між групами на початку або після прийому креатину *(всі $P > 0,05$)*. Вміст креатину суттєво не відрізнявся між групами в лівій дорсолатеральній префронтальній корі, лівому гіпокампі та потиличній частці *(всі $P > 0,05$)*. Автори резюмують, що семиденний протокол прийому креатину не викликав поліпшення вмісту креатину в мозку або когнітивних характеристиках у здорової молоді, припускаючи, що це населення в основному покладається на синтез ендогенного креатину мозку, а не на споживання екзогенного креатину для підтримки гомеостазу цієї речовини. Наприкінці 2017 р. на моделі knockout-мишей *(з дефіцитом N-метилтрансферази гуанідиноацетату)* при використанні *in vivo* магнітно-резонансної спектроскопії було встановлено внесок креатину та фосфокреатину у формування Z-спектра мозку тварин *(Chen L. et al., 2017)*. Виявлено також, що при ентеральному призначенні креатину *(8 г/день протягом 16 тижнів)* рівень креатину в мозковій тканині, залежно від конкретної ділянки мозку, зростав на 7,5–13 % *(Hersch SM et al., 2006)*. У другому дослідженні виявлено збільшення вмісту креатину в тканині мозку приблизно на 8 % після 6 місяців прийому добової дози 10 г *(Tabrizi SJ et al., 2003)*. Однак у третьому дослідженні не виявлено збільшення вмісту креатину в мозку при іншому режимі перорального призначення: 20 г/день у перші 5 днів з наступним уведенням 6 г/день протягом 8–10 тижнів *(Bender A. et al., 2005)*. Отже, і для підтримки нейрогенних процесів у ході інтенсивних тренувань підвищення добової дози креатину до 20 г недоцільне, як і короткі курси прийому креатину.

Існуюча позиція ISSN щодо креатину сформульована RB Kreider і співавторами в 2017 р. Звичайна дієта *(раціон)* забезпечує надходження 1–2 г креатину/день, що відповідає підтримці запасів цієї речовини в організмі на рівні 60–80 %. Харчові добавки креатину збільшують вміст м'язового креатину і PCr на 20–40 %.

Найефективніша схема прийому креатину з метою підвищення його м'язових запасів на сьогодні з точки зору доказової медицини становить при-

близно 5 г моногідрату креатину *(КМ),* що відповідає дозі 0,3 г×кг $^{-1}$ маси тіла, по 4 рази/день *(всього 20 г/добу протягом 5–7 днів).* У той же час, для підвищення концентрації креатину в тканинах мозку для прояву стимулюючого впливу цієї речовини на когнітивні функції можуть знадобитися і більші кількості КМ протягом тривалого часу. Поєднання креатину з вуглеводами та протеїнами, наприклад, прийом разом з гейнерами, посилює та прискорює поповнення запасів м'язового креатину та фосфокреатину. Альтернативним варіантом є схема поступового нарощування запасів креатину за рахунок прийому дози 3–5 г/день протягом 28 днів, проте даний варіант в умовах інтенсивних тренувальних або змагальних навантажень вважається менш ефективним у плані м'язової адаптації. Дослідження показали, що в такому разі після фази зростання запасів креатину в м'язах протягом 4–6 тижнів відбувається їхнє швидке зниження до вихідного рівня. Пік концентрації креатину після перорального прийому спостерігається через 60 хв *(Persky AM et al. 2003; McCall W., Persky AM, 2007)*.

Із самого початку застосування креатин був рекомендований як ергогенна речовина *(збільшення сили та потужності рухів, худої маси тіла, гіпертрофія м'язів)* для оптимізації процесів адаптації до навантажень, в першу чергу в ігрових видах спорту *(футбол, американський футбол, баскетбол та ін.),* а також у тенісі. Після використання схеми з навантаженням креатином при HIIT *(високоінтенсивні інтервальні тренування)* показники фізичної підготовленості зростають у середньому на 10–20 % відповідно до збільшення концентрацій м'язового PCr *(Candow DG, Chilibeck PD, 2010)*. Однак існують інші результати, отримані в плацебо-контрольованому дослідженні, які свідчать про те, що прийом ПД креатину в дозі 20 г на день протягом одного тижня не приводить до збільшення запасів внутрішньом'язового PCr, зростання сумарної продуктивності і потужності роботи скелетних м'язів під час динамічних. вправ *(Fransen JC et al., 2015).*

Тим не менше, в даний час склався міцний консенсус щодо застосування креатину в спорті, заснований на експертних висновках таких авторитетних організацій, як Міжнародне товариство спортивного харчування *(ISSN),* Американська дієтична асоціація *(ADA),* Товариство дієтологів Канади *(DC),* Американська колегія спортивної медицини *(ACSM),* Інститут спорту Австралії *(AIS)* та ін. За даними NCAA за 2014 р., відсоток спортсменів-чоловіків, які застосовували харчові добавки креатину *(найпопулярніший вид фармаконутрієнта)* в ігрових *(командних)* видах спорту, становив: бейсбол — 28,1 %, баскетбол — 14,6 %, футбол — 27,5 %, хокей на льоду — 29,4 %.

Поряд з ергогенною дією, креатин зменшує мікроушкодження м'язів і їх відстрочену болючість, які розвиваються під дією навантажень; прискорює процеси відновлення, підвищує переносимість великих тренувальних обсягів в умовах підвищених температур навколишнього середовища, прискорює реабілітацію після отриманих травм, чинить захисну дію щодо центральної та периферичної нервовових систем *(Rosene J. et al., 2009; Kim J. et al., 2015; Chen*

YM et al., 2018). Останнім часом ці дані підсумовані у фундаментальному огляді ES Rawson та співавторів *(2018)*.

На думку ряду авторів, креатин здатний покращувати функціональні можливості центральної та периферичної нервової системи. У кількох роботах *(Hammett S. et al., 2010; D'Anci KE et al., 2011; Rawson ES, Venezia AC, 2011)* проаналізовано вплив харчових добавок креатину на підвищення рівня креатину в мозковій тканині осіб різних вікових категорій та пов'язане з цим поліпшення когнітивних функцій та нейропсихологічної підготовки, нормалізація сну. Такі ефекти мають безперечні конкурентні переваги у спортсменів, які приймають ПД креатину, перед спортсменами, які не використовують екзогенний креатин. У той же час загальноприйнята оптимальна доза креатину для покращення когнітивних функцій досі остаточно не встановлена, але орієнтовно вона становить 20 г/день.

Однак результати 24-денного РДСПК у трьох паралельних групах дослідження, проведеного Alves CR та співавторами *(2013),* свідчать, що креатин при прийомі спочатку у добовій дозі 20 г протягом п'яти днів, а потім по 5 г у дні, що залишилися у 14 учасників *(здорових людей похилого віку)* у кожній групі не сприяє істотній зміні когнітивної функції та емоційних параметрів. Крім того, силові тренування як такі покращують емоційний стан і м'язову силу, але авторам важко зробити однозначний висновок, чи це є дією тільки креатину. Тому, на наш погляд, дослідження ефективності впливу креатину на когнітивні функції спортсменів різного віку та кваліфікації мають бути продовжені.

При дотриманні запобіжних заходів та належного лікарського контролю КМ, що має анаболічну дію, може служити альтернативою потенційно небезпечним і забороненим WADA стероїдам. Великий обсяг накопичених даних за десятиліття застосування креатину, а також спеціальні дослідження гострої, субхронічної та хронічної токсичності цього фармаконутрієнта дозволяють говорити про високий рівень безпеки креатину.

Формули та склади. На ринку спортивного харчування існує багато формул із креатином. Є склади тільки з одним креатином: креатину моногідрат *(sеu креатин моногідрат – КМ);* креатину піруват; креатину цитрат; креатину малат; креатинфосфат; креатину оротат, а також ряд комбінованих складів: креатин + HMB, креатин + натрію бікарбонат, хелатна сполука креатину з магнієм, креатин + гліцерол, креатин + глутамін, креатин + β-аланін, етиловий ефір креатину, креатин. Крім того, є так звані "шипучі" тверді форми *(за аналогією з деякими формами ацетилсаліцилової кислоти).* Однак за своїми характеристиками вони не перевершують традиційну формулу у вигляді креатину моногідрату, зокрема щодо впливу на фізичну підготовленість та м'язову силу *(Greenwood M. et al., 2003; Hoffman J. et al., 2005, 2006; Stout JR et al., 2006).* Ряд робіт показав ефективність комбінування КМ з β-аланіном, яке супроводжувалося збільшенням сили, ТМТ при одночасному зниженні жирової маси, збільшенням часу настання втоми в процесі виконання фізичних вправ *(Hoffman J. et al., 2006; Stout JR et al., 2006, 2007)*.

Іншим напрямом комбінованого впливу на фізичну підготовленість за участю креатину *(оптимізація ергогенного ефекту)* є його поєднання з нутрієнтами, які збільшують рівень інсуліну та/або інсуліночутливість тканин. Зокрема, поєднання КМ у дозі 5 г/день з вуглеводами у дозі 93 г/день збільшує вміст креатину у м'язах на 60 % *(Green AL et al., 1996).* GR Steenge та співавтори *(2000)* повідомили, що поєднання КМ з 47 г вуглеводів/день і 50 г протеїну/день однаково ефективне в плані підвищення вмісту м'язового креатину, як і поєднання КМ з вуглеводами в дозі 96 г/день. Однак в інших дослідженнях така комбінація хоч і збільшувала вміст м'язового креатину, виявилася не більш ефективною для збільшення м'язової сили та витривалості порівняно з одним лише креатином *(Chromiak JA et al., 2004; Theodorou AS et al., 2005)*.

β-гідрокси-β-метилбутират

β-гідрокси-β-метилбутират *(HMB)* є порівняно новою харчовою добавкою, яка може бути класифікована як фармаконутрієнт. Інтерес до цієї біологічно активної речовини у спортивній медицині зростає дуже інтенсивно завдяки дослідженням останніх років. Незважаючи на меншу вивченість HMB порівняно з такими фармаконутрієнтами, як, наприклад, креатин і навіть β-аланін, ряд його позитивних ефектів у плані підвищення фізичної підготовленості вважається встановленим. HMB-FA — монокарбонова β-гідроксильована кислота — природний продукт із загальною хімічною формулою $C_5H_{10}O_3$. HMB-FA *(кислотна форма HMB)* та HMB-Ca *(кальцієва сіль HMB)* є структурними аналогами масляної кислоти та бутирату, які мають гідрокси- й метилову групу біля β-вуглецевого атома.

Фармакокінетика HMB при пероральному застосуванні залежить від вибору конкретної форми: кальцієвої солі HMB *(HMB-Ca)* або кислотної форми *(HMB-FA),* а також наявності або відсутності одночасного прийому інших нутрієнтів *(наприклад, пептидів).* За даними MD Vukovich та співавторів *(2001),* прийом 1 г HMB-Ca *(домінуюча форма HMB у комерційних продуктах)* супроводжується піком концентрації в плазмі крові через 120 хв, 3 г — через 60 хв. При цьому концентрація в плазмі в дозі 3 г на 300 % вища, ніж при прийомі 1 г *(487 і 120 нмоль×мл$^{-1}$ відповідно),* але й втрати із сечею також значно більші *(28% і 14% відповідно)*. Поєднання 3 г HMB-Ca з 75 г глюкози приводило до відстрочення піку концентрації приблизно на годину та зниження його величини до 352 нмоль × мл$^{-1}$. Передбачається, що глюкоза або сповільнює проходження HMB через шлунок, або підвищує його кліренс.

У роботі JC Fuller та співавторів *(2011) порівняння перорального прийому 0,8 г HMB-FA та 1,0 г HMB-Ca (еквівалентні за кількістю HMB)* показало, що HMB-FA дає подвоєння піку концентрації в плазмі за ¼ часу *(30 хв проти 120 хв)* порівняно з кальцієвою сіллю HMB. Більш того, площа під кривою "час — концентрація" для HMB-FA за період 180 хв після введення препаратів була у разі HMB-FA на 91–97 % більшою, ніж при введенні HMB-Ca. $T_{1/2}$ у разі

HMB-FA і HMB-Ca склало 3 і 2,5 години відповідно. Цікавий також той факт, що, незважаючи на значні відмінності в піках концентрації, втрати обох речовин із сечею були приблизно однаковими.

β-гідрокси-β-метилбутират є специфічним метаболітом лейцину *(Nissen S. et al., 1996, 1997)* і синтезується з нього в організмі. Загалом лише 5 % лейцину з їжі конвертується в HMB. Це означає в перерахунку, що людині необхідно знайти приблизно 600 г високоякісного протеїну для отримання 60 г лейцину, який дасть добову дозу — 3 г HMB, необхідну для забезпечення необхідного в дослідженнях фізіологічного ефекту щодо скелетних м'язів. Зрозуміло, що у реальному житті це неможливо, тому ця кількість HMB заповнюється у вигляді харчових добавок.

Механізм дії HMB тісно пов'язаний із метаболізмом лейцину. Відомо, що пероральне призначення курсу амінокислоти з розгалуженим ланцюгом *(BCAA)* лейцину у поєднанні з постійними тренуваннями може підвищувати силу ТМТ і при цьому знижувати жирову масу тілу *(див. розділ 6).* Лейцин знижує болючість скелетних м'язів при надінтенсивних навантаженнях *(Kirby TJ et al., 2012),* запобігає зниження циркулюючого в крові тестостерону і втрату потужності скелетних м'язів при надвисоких навантаженнях, забезпечує додаткову адаптацію до силових тренувань за рахунок сигнальної активності, *2015; Waldron M. et al., 2018).* Однак максимальний вплив лейцину на протеоліз у м'язовій тканині проявляється лише в концентраціях у 10–20 разів *(5–10 мМоль×л$^{-1}$)* вище за ті, які необхідні для максимального збільшення синтезу м'язових протеїнів *(Zanchi NE et al., 2008).* Було висловлено припущення, що ці ефекти принаймні частково опосередковуються специфічними метаболітами лейцину, одним з яких є HMB *(Nissen S. et al., 1996)*.

За останні 15 років отримано багато доказів різнопланового позитивного впливу *(ергогенного ефекту)* HMB у спорті: прискорення відновлення після фізичних навантажень *(Knitter A. et al., 2000; Wilson G. et al., 2013),* збільшення сили м'язів *(Rowlands DS, Thomson JS, 2009; Thomson J. et al., 2009; Portal S. et al., 2011),* збільшення худої маси тіла *(Anthony JC et al., 2000),* зменшення жирових відкладень *(Norton LE, Layman DK, 2006),* підвищення фізичної потужності при виконанні аеробних та анаеробних рухів *(Vukovich M., Dreifort GD, 2001; Faramarzi M. et al., 2009; Lowery RP et al., 2014; Robinson IV et al., 2014).* Більше того, при НМП у клінічній практиці HMB застосовувався з успіхом для лікування пацієнтів з м'язовою атрофією, кахексією та саркопенією *(Rossi AP et al., 2017; Xia Z. et al., 2017; Band MM et al., 2018)*.

Позиція ISSN щодо HMB була сформульована JM Wilson та співавторами у 2013 р. та зводиться до наступних положень:

1. HMB може застосовуватися для поліпшення відновлювальних процесів за рахунок зниження м'язових ушкоджень у процесі тренувань як у тренованих, так і в нетренованих осіб.
2. Ефективність HMB при прийомі внутрішньо проявляється виключно у безпосередньому зв'язку з тренувальним циклом.

3. Прийом HMB найефективніший при курсовому призначенні за 2 тижні до закінчення тренувань.
4. Щоденна доза 38 мг × кг$^{-1}$ маси тіла вважається ефективною для збільшення м'язової сили і потужності, гіпертрофії скелетних м'язів як у тренованих, так і у нетренованих осіб, за умови виконання адекватної тренувальної програми. Це означає, що сумарна добова доза HMB становить близько 3 г з розподілом на два прийоми.
5. В даний час застосовуються дві основні форми HMB: кальцієва сіль *(HMB-Ca)* та вільна кислотна форма *(HMB-FA)* або їхня комбінація. Застосування HMB-FA сприяє кращій абсорбції HMB та утриманню HMB у кровотоку *(плазмі)* порівняно з кальцієвою сіллю HMB. Однак наукові дослідження HMB-FA перебувають у початковій стадії, що робить передчасним висновок про її переваги у практичному плані.
6. Пероральний прийом HMB у поєднанні зі структурованими тренувальними програмами може суттєво знижувати жирову масу тіла.
7. Механізми дії HMB в організмі при навантаженнях включають гальмування протеолізу та активацію синтезу протеїнів.
8. Хронічне *(постійне)* застосування HMB є безпечним як у представників молодої, так і вікової популяції.

У той самий час істотних переваг від комбінування HMB і креатину проти прийому лише HMB не виявлено. Оцінка індексу розвитку втоми показала високу ефективність HMB *(зниження індексу з 30 до прийому добавок до 22,6 після 6 днів прийому HMB)*, тоді як у групі HMB + креатин жодних змін не відзначено.

На сьогоднішній день думка міжнародних експертів дозволяє віднести HMB до спортивних фармаконутрієнтів з високою доказовою базою *(категорія А)*. З позиції патогенезу HMB ефективний при змінах катаболізму в організмі спортсмена, коли відповідь на стрес-стимули фізичної та психологічної природи *(гормональний, імунний, загальний метаболічний)* ослаблена.

Схеми дозування. Максимальне ослаблення протеолізу під впливом Ca-HMB відбувається через 2 тижні, а достовірне зниження активності креатинфосфокінази спостерігається лише з третього тижня від початку курсового прийому. Ці ефекти виявляються переважно у дозі 3 г/добу порівняно з меншими дозами Ca-HMB *(1,5 г/добу)*. Інші дослідження також підтвердили, що ефективне застосування Ca-HMB потребує двох і більше тижнів, а менші терміни є неефективними. Таким чином, прийом Ca-HMB є оптимальним за два тижні до початку нового тренувального циклу за 60 хвилин до навантаження.

β-аланін

У 2007 р. були представлені результати перехресного дослідження, під час якого колектив учених під керівництвом д-ра Хілла спостерігав за впливом споживання β-аланіну *(від 4 до 6,5 г/день)* на спортивні показники не-

тренованих добровольців; крім того, було відзначено збільшення загальної працездатності на 16 % у тестах на велоергометрі *(PWC170)* на четвертому та десятому тижні прийому БА *(Hill CA et al., 2007).* Подальші дослідження в галузі спорту показали, що β-аланін справді підвищує результативність тренувального процесу, що було підсумовано у систематичному огляді Zanella Berti P. та співавторів *(2017)*.

β-аланін *(БА, 3-амінопропіонова кислота; β-амінопропіонова кислота)* має молекулярну вагу 89,1 г × моль$^{-1}$, надзвичайно високу розчинність у воді 545 г × л$^{-1}$ *(при 25 °C).* Особливістю бронхіальної астми при одноразовому прийомі внутрішньо в дозі 20–40 мг×кг$^{-1}$ є побічні ефекти у вигляді почервоніння та поколювання на вухах, лобі, шкірі черепа, які поширюються далі на ніс, руки, спину та сідниці. Ці явища починаються через 20–25 хв, тривають протягом години, після чого зникають безслідно *(Harris RC et al., 2006).* У дозах нижче 20 мг × кг$^{-1}$ *(наприклад, 10 мг × кг$^{-1}$)* побічні явища спостерігаються рідко.

Піки концентрацій β-аланіну для всіх досліджуваних доз при прийомі внутрішньо спостерігались в інтервалі 30–40 хв, максимальна концентрація бета-аланіну в плазмі відзначалася при дозі 40 мг × кг$^{-1}$ (833,5 ± 42,8 мкмоль$^{-1}$ на 40й хв), що у 2,2 рази перевищувало максимальну концентрацію при дозі 20 мг × кг$^{-1}$. Показники фармакокінетики дози 10 мг × кг$^{-1}$ дуже малі. Концентрація β-аланіну у плазмі при застосуванні дози 20 мг × кг$^{-1}$ швидко знижувалась протягом години і 1,5–2 год — при застосуванні дози 40 мг × кг$^{-1}$. Час напівжиття *(T1/2)* для всіх уведених доз становив близько 25 хв. Результати показали, що є суттєві відмінності в абсорбції та динаміці вмісту β-аланіну в плазмі між пероральним уведенням β-аланіну в чистому вигляді або в розчині курячого бульйону. Курячий бульйон уповільнював всмоктування β-аланіну, знижував пік його концентрації в плазмі крові, але пролонгував час підвищення концентрації. Так, пік концентрації в плазмі при введенні β-аланіну у складі курячого бульйону приблизно у 2 рази нижчий, ніж при введенні β-аланіну в чистому вигляді *(427,9 ± 66,1 мкмоль × л$^{-1}$ через 90 хв і 833,5 ± 42,8 мкмоль × л$^{-1}$ — через 40 хв).*

Особливості метаболізму β-аланіну зумовлені його хімічною структурою та участю в утворенні карнозину в скелетних м'язах. Бета-аланін — непротеїногенна амінокислота *(не бере участі в синтезі білків)* і продукується в організмі в процесі розпаду піримідинів, декарбоксилювання L-аспартату кишковою мікрофлорою і трансамінування при взаємодії 3-оксопропанату і L-аспартату *(Tiedje KE et al., 201).* Синтез β-аланіну відбувається в печінці в процесі незворотної деградації нуклеотидів тиміну, цитозину і урацилу. Після синтезу β-аланін транспортується в м'язові клітини, проникає в сарколему за рахунок натрій- і хлорзалежної транспортної системи, яка може бути універсальною для подібних за хімічною структурою амінокислот. Аналогічний процес відбувається і в ЦНС, де β-аланін відіграє роль нейропередавача та нейромодулятора, має ідентифіковані місця зв'язування з рецепторами ГАМК, NMDA та гліцину в гіпокампі та деяких інших структурах, що беруть участь у формуванні когнітивних функцій *(Derave W. et al., 2013).*

Значною мірою біологічні ефекти β-аланіну реалізуються через карнозин *(Hoffman JR et al., 2018).* Карнозин *(β-аланіл-L-гістидин),* природний дипептид організму, непротеїногенна амінокислота, утворюється в результаті сполуки β-аланіну та гістидину за допомогою ферменту карнозинсинтетази *(Drozak J. et al., 2010).* Депо карнозину знаходиться в скелетних м'язах, а його розпад відбувається під впливом ферменту карнозинази, яка локалізується в сироватці крові і ряді тканин, але відсутня в м'язовій тканині *(Sale C. et al., 2010, 2011).* Тому пероральне введення карнозину є неефективним методом підвищення його вмісту в клітинах скелетної мускулатури, оскільки зрештою перед попаданням у м'язи він у кишечнику повністю метаболізується *(Gardner ML et al., 1991).* Роль карнозину як внутрішньоклітинного протонного буфера вперше було виявлено ще 1953 р. в СРСР С. Є. Севериним *(Severin SE et al., 1953),* який показав, що нестача карнозину призводить до швидкого розвитку втоми й ацидозу. Дані про здатність харчових добавок β-аланіну збільшувати внутрішньом'язову концентрацію карнозину і знижувати посттренувальну редукцію pH *(ацидоз, викликаний фізичним навантаженням)* підтверджують концепцію про значну роль карнозину в буферних системах м'язової тканини *(Derave W. et al., 2010).*

Потенційна фізіологічна роль карнозину не обмежується функцією протонного буфера. Через колокалізовану ферментативну активність гістидиндекарбоксилази в гістамінергічних нейронах отриманий L-гістидин згодом може бути перетворений на гістамін, який може бути відповідальним за ефекти карнозину на нейротрансмісію та фізіологічну функцію *(Babizhayev M. A., Yegorov Y).* Крім того, карнозин у процесі підвищених фізичних навантажень, коли утворюється велика кількість реактивних кисневих радикалів, що роблять істотний внесок у розвиток стомлюваності та м'язових ушкоджень, перешкоджає дії цих субстанцій, виступаючи в ролі антиоксиданту *(Klebanov GI et al., 1998).* Як показано в РДСПКМ, проведеному M. Slowinska-Lisowska та співавторами *(2014)*, карнозин значно зменшує індуковану навантаженням втрату відновленого глутатіону, концентрацію маркерів окислення/нітрування, таких як 8-ізопростани, 3-нітротирозин, активність супероксиддисмутази, а також зв'язує у вигляді хелатних сполук іони таких металів, як мідь та залізо *(Mozdzan M. et al., 2005).*

Є також дані про те, що викид карнозину з частин саркомерів скелетних м'язів під час фізичних вправ впливає на автономну нейротрансмісію та фізіологічні функції. Карнозин, що вивільняється зі скелетних м'язів під час фізичних вправ, є потужним аферентним фізіологічним сигнальним стимулом для гіпоталамуса, може бути перенесений в гіпоталамічне туберомамілярне ядро *(TMN)*, зокрема на нейрони TMN-гістаміну, і гідролізується при цьому за допомогою ферменту *(карнозинази 2),* локалізованого *in situ.* Як сам карнозин, так і його похідні імідазоловмісних дипептидів відомі своєю антивіковою, антиоксидантною, мембранопротективною, іон-хелатуючою дією, а також здатністю до буферизації та антиглікаційною/трансглікаційною активністю *(Babizhayev MA, Yegorov Y. E., 2015).*

Позиція ISSN щодо БА опублікована ET Trexler та співавторами у 2015 р. та відображає накопичені докази з різних аспектів практичного застосування цієї непротеїногенної амінокислоти за останні 10 років:

- Бета-аланін проявляє свою активність за рахунок підвищення концентрації карнозину в м'язах. Для збільшення рівня карнозину в організмі необхідний курсовий прийом (близько 4 тижнів) харчових добавок β-аланіну.
- Незважаючи на деяку обмеженість доказів, що є на сьогодні, існує консолідована думка про безпеку β-аланіну при застосуванні у здорових осіб у рекомендованих дозах. Побічні ефекти (парестезії) не впливають на результат застосування, є транзиторними та різко зменшуються при курсовому застосуванні.
- Бета-аланін підвищує ефективність виконання високоінтенсивних фізичних вправ тривалістю понад 60 с, а також тривалість роботи до знемоги (до відмови).
- При фізичних навантаженнях, що вимагають дуже високої частки аеробного шляху утворення енергії, β-аланін покращує показники працездатності в процесі виконання навантаження.
- Бета-аланін знижує нейром'язову втому (втомлюваність), особливо у осіб похилого віку.
- При вирішенні тактичних завдань у процесі виконання фізичних навантажень бета-аланін сприяє успішнішому їх виконанню.
- Бета-аланін може діяти як антиоксидант.
- При сумісному введенні β-аланіну з натрію бікарбонатом або креатином відзначається помірне посилення ергогенного ефекту порівняно з роздільним використанням цих речовин. Поєднання в одній харчовій добавці цих компонентів для підвищення фізичної готовності може бути ефективним за умови, що тривалість застосування достатня для підвищення рівня карнозину в м'язах, а комплексний продукт застосовується не менше чотирьох тижнів.

Підсумковими рекомендаціями щодо застосування β-аланіну:

- Чотиритижневе застосування харчових добавок β-аланіну *(4–6 г/день)* значно підвищує м'язову концентрацію карнозину, тим самим діючи як внутрішньоклітинний pH-буфер. Корекція pH та зниження вмісту лактату прискорюють процес відновлення після навантажень.
- Щоденні харчові добавки β-аланін в дозах 4–6 г протягом 2–4 тижнів підвищують фізичну готовність, при цьому найбільш виражений ефект відзначається при виконанні завдань тривалістю від 1 до 4 хвилин.
- Бета-аланін зменшує нейром'язову стомлюваність, особливо у осіб старшого віку, і за попередніми даними підвищує тактичну готовність.
- Комбіноване застосування β-аланіну з іншими одиночними або комплексними харчовими добавками може мати певні переваги при дотри-

манні достатності дози β-аланіну *(4–6 г/день, 2–4 прийоми)* і курсового призначення протягом принаймні чотирьох тижнів. Креатин у дозі 6–10 г/день *(2–4 прийоми)* найчастіше поєднується з прийомом β-аланіну. Бікарбонат натрію у більшості досліджень у дозі 0,3–0,5 г × кг$^{-1}$/день *(2–4 прийоми)* протягом чотирьох тижнів також може посилювати ефект β-аланіну.

- Харчові добавки бронхіальної астми в рекомендованих дозах у здорових осіб безпечні.
- Побічні ефекти у вигляді почервоніння та парестезій шкірних покривів можуть бути зменшені за рахунок зниження дози або шляхом створення умов та формул для уповільненої абсорбції бронхіальної астми в кишечнику.

Потрібні подальші дослідження для визначення впливу бронхіальної астми на силу і витривалість при фізичних навантаженнях тривалістю 25 хв, а також інші показники фізичного здоров'я.

Нейропротектори та нейростимулятори

Існує кілька груп фармаконутрієнтів, які потенційно здатні покращувати функції мозку у осіб, що тренуються *(з дуже різною доказовою базою):*

- похідні холіну та аналоги *(цитиколін; α-гліцерил-фосфорилхолін, англ. скор. A-GPC);*
- фосфатидилсерин *(PS),* природний метаболіт організму, що виконує цілий ряд функцій, включаючи поліпшення пам'яті, уваги, підтримку реакції та гальмування розвитку втоми;
- похідні пурину — кофеїн і природні джерела, що його містять;
- поліфеноли *(ресвератрол, гінкго білоба та ін);*
- *L-теанін (L-theanine)* — небілкова амінокислота листя зеленого чаю: знижує реакцію мозку на екстремальні стресорні дії;
- хуперцин *A (huperzine A)* — популярний рослинний ноотроп: підвищує рівень ацетилхоліну в мозку; та деякі інші субстанції.

Цитиколін (CDP-холін; цитидин 5'-ди-фосфохолін) — природна речовина, що широко застосовується в різних країнах як ДД *(харчова добавка)*. Екзогенне введення цитиколіну впливає на клітинний метаболізм мозку, покращуючи когнітивні функції та надаючи нейропротекторну дію як у доклінічних, так і в клінічних дослідженнях *(Secades JJ, Lorenzo JL, 2006)*. Поєднуючи у структурі холін та цитидин, цитиколін бере участь у синтезі фосфоліпідів клітинних мембран, відновлюючи їхню структуру та забезпечуючи джерело холіну для утворення нейромедіатора ацетилхоліну *(АЦХ)* та синтезу фосфатидилхоліну. На сьогодні немає експериментальних та клінічних підтверджень здатності цитиколіну в діапазоні терапевтичних доз покращувати когнітивні функції у молодих здорових осіб без ознак порушення функціонального стану мозку,

які служили б основою для застосування у складі НМП спортсменів. У той же час позитивна дія цитиколіну проявляється прискоренням відновлення мозкових функцій після травматичних пошкоджень, скороченням термінів реабілітації, повнішою реставрацією пам'яті й здатності до навчання, мовної та рухової активності *(Adibhata RM, 2013; Secades JJ, 2014).* Це має і фармакоекономічний ефект, що виражається у зниженні витрат на відновлювальні процедури та повернення до тренувальної та змагальної діяльності.

Альфа-гліцерил-фосфорил-холін (A-GPC) — речовина, яка може потенційно підвищити фізичну підготовленість спортсмена за рахунок поєднання центрального та периферичного *(посилення нервово-м'язової передачі)* стимулюючих ефектів. Після прийому внутрішньо та всмоктування в кишечнику A-GPC перетворюється в організмі на фосфатидилхолін — потужне джерело холіну. A-GPC є ефективною харчовою добавкою для курсового застосування терміном від 6 тижнів у дозі 300 мг на прийом 2 рази/день *(вранці та ввечері, сумарна добова доза 600 мг)* або одноразово в дозі 600 мг за 30–90 хв до тренувального заняття чи змагального виступу — для покращення нейром'язової передачі та зростання силових показників спортсменів. Результати експериментальних та клінічних досліджень ефективності та безпеки дозволяють рекомендувати тренерам та спортивним лікарям включення A-GPC як універсального стимулятора нейром'язової передачі до складу комплексної НМП у більшості видів спорту для підвищення показників сили та потужності *(Hoffman JR et al., 2010; Bellar DM et al., 2015; Jajim AR et al., 2015; Parker AG et al., 2015)*.

Кофеїн відноситься до групи фармаконутрієнтів з високою доказовою базою ергогенної дії *(категорія "А")* з усіх відомих міжнародних класифікацій ДД, дозволених до застосування у спорті. Однак слід пам'ятати, що до 2004 р. він входив до списку заборонених до вживання у спорті речовин *(заборонений список WADA),* і лише після запеклих суперечок був викреслений з нього. Ці дискусії не затихають досі, і тому WADA проводить постійний моніторинг серед спортсменів щодо частоти застосування та дози кофеїну. Медична комісія МОК запровадила ліміт утримання кофеїну в сечі спортсменів лише на рівні 12 мкг × мл$^{-1}$. З точки зору Національної асоціації студентського спорту США *(National Collegiate Athletic Association, USA)* перевищення концентрації метаболітів кофеїну більше 15 мкг × мл$^{-1}$ розцінюється як незаконне застосування кофеїну. Кофеїн при інтенсивних фізичних навантаженнях має виразний ергогенний ефект *(Дмитрієв А. В., Калінчев А. А., 2017; Rutherfurd-Markwick K., Ali A., 2016; Moreno AG, 2016, 1 і 2 частини)*, заснований на наступних основних біохімічних механізмах:

- глікогензберігаюча дія;
- збільшення мобілізації жирних кислот;
- вивільнення катехоламінів;
- прямий вплив на м'язові клітини.

У спортсменів, що інтенсивно тренуються і постійно виступають (особливо в умовах депривації сну) з підвищеним рівнем стресу кофеїн покращує когнітивні функції, особливо концентрацію та увагу. Діапазон ефективних доз становить 3–6 мг × кг$^{-1}$ *(200–600 мг/день)* за можливості прийому 3 рази/день як одноразово, так і курсами 7 днів; перевищення дози кофеїну понад 9 мг × кг$^{-1}$ не дає додаткових переваг. Ефект кофеїну проявляється через 25–40 хв після прийому внутрішньо або через 10–5 хвилин після застосування у вигляді жувальної гумки чи защічних таблеток і триває 4–6 годин після первинного прийому і 2–3 години — після багаторазового застосування. Слід зазначити також деякі особливості прояву дії кофеїну: по-перше, ефективність повторних прийомів тих самих доз кофеїну протягом дня, як правило, падає *(розвиток толерантності)*, що в короткостроковій перспективі *(в межах дня)* може бути компенсовано збільшенням дози; по-друге, дози, що мають позитивний вплив на когнітивні функції, в основному нижчі *(100–200 мг/день)* доз, що надають ергогенний вплив *(400–600 мг/день);* по-третє, при використанні низьких та середніх доз ефективність кофеїну більшою мірою проявляється щодо аеробних навантажень.

Протеолітичні ферменти

Дослідження останніх десяти років дозволили сформулювати концепцію полімодальності механізму дії протеолітичних ферментів *(ПФ)* тваринного, рослинного та комбінованого походження у спортивній медицині. Умовно цей механізм складається з двох взаємодоповнюючих частин: посилення і прискорення перетравлення білка в ШКТ та системна антипротеолітична дія *(зниження запалення, зменшення EIMD та DOMS)*. Основні положення цих напрямів можуть бути сформульовані таким чином:

1. "Класична" локальна дія в ШКТ *(переважно в кишечнику)* заснована на ферментативному розщепленні протеїнів до пептидів та амінокислот, посиленні перетравлення протеїнів, прискоренні вивільнення АК, включаючи ВСАА та глутамін, та абсорбції легких пептидів і АК у кишечнику при абсолютній або відносній протеаз. З погляду даного механізму ПФ виступають як каталізатори анаболічної дії АК, насамперед ВСАА.
2. У більшості випадків при формуванні складу комбінованих протеолітичних препаратів використовуються рослинні протеази цистеїну — бромелаїн *(обов'язковий компонент)* та папаїн, а також серинові протеази тваринного походження — трипсин та хімотрипсин. Популярною формою випуску є кишковорозчинні таблетки, вкриті оболонкою для забезпечення найбільшої концентрації активних речовин у кишечнику *(запобігання розпаду таблетки у кислому середовищі шлунка)*.
3. Підвищення ефективності вивільнення амінокислот з білка під впливом ПФ дозволяє використовувати менші дози протеїнів та знизити ризик виникнення побічних ефектів, пов'язаних з надмірним споживанням

молочних протеїнів *(зниження перетравлення, підвищене газоутворення, диспепсичні порушення тощо)*.

4. Суміш протеаз різного походження при спільному прийомі з whey-протеїнами *(WPC, WPI)* збільшує та оптимізує у часі вивільнення з білків BCAA та глутаміну з подальшою активацією mTOR, що визначає анаболічну ергогенну активність ПФ. Ергогенна дія ПФ носить опосередкований характер і проявляється при виборі оптимального співвідношення загальної кількості та якості білка, що надходить, власної активності ендогенних ПФ та кількості та протеолітичних властивостей екзогенних ПФ у складі препаратів *(креон, панкреатин тощо)* і ДД. Кінцевим ефектом оптимального прийому харчових добавок протеїнів та ПФ у поєднанні з силовими тренуваннями є збільшення синтезу білка у скелетних м'язах, збільшення розмірів м'язових волокон, підвищення сили та потужності м'язів.
5. Пероральне застосування стандартизованого протеолітичного ферментного комплексу *(Вобензим)* по 4 таблетки тричі/день за 30 хв до їжі протягом 72 годин до і 72 годин після виснажливих ексцентричних вправ сприяє підтримці максимальної м'язової сили і перешкоджає розвитку м'язової гіперальгезії у тренованих людей й достовірно знижує показники запалення, спричиненого фізичними навантаженнями у всіх категорій осіб, що тренуються.

Застосування ферментів дозволяє використовувати приємніші за органолептичними властивостями білкові суміші, що містять нативні високоякісні протеїни *(наприклад, WP, а не гідролізати WPH).* Такий підхід *(ферментування білків in vivo)* є альтернативою промислової ферментативної обробки білків до надходження в організм. При цьому утворення та абсорбція BCAA *(зокрема, лейцину)* у кількісному плані ідентична ефективності вже ферментованих білків або добавок BCAA у складі сумішей.

У спорті вищих досягнень, де у переважній більшості випадків має місце відносна ферментна недостатність, обумовлена великим обсягом надходження білка *(у складі раціону, функціональної їжі або добавок протеїнів різного походження),* завданням ферментних препаратів є адекватне перетравлення додаткових протеїнів. Відповідно, розрахунок потреби в екзогенно введених ферментах здійснюється виходячи з наявного перевищення вікової норми споживання білка, антропометричних показників спортсмена та реального фізичного навантаження в процесі тренувань і змагань, функціонального стану кислотоутворюючої та ферментоутворюючої функції ШКТ. Ефективність ПФ у спорті підтверджена низкою робіт *(Walker AF et al., 2002; Miller PC et al., 2004; Beck TW et al., 2007; Orsini RA, 2007; Udani JK et al., 2009; Buford TW et al., 2009; Marzin T. et al., 2017),* де показано, що протеази в діапазоні добових доз 500–1000 мг при курсовому прийомі *(6 днів, 3 дні до і 3 дні після навантажень)* знижують EIMD і DOMS, суб'єктивне почуття втоми, по-

казники системного запалення, підвищують рівень тестостерону й прискорюють відновлення у циклічних та ігрових видах спорту.

Аденозинтрифосфорна кислота

Відома біохімічна роль аденозинтрифосфорної кислоти, або аденозин-5'-трифосфату *(АТФ, англ. ATP),* у метаболізмі клітин скелетної мускулатури як джерела енергії для процесів скорочення м'язових волокон суто теоретично передбачає можливість використання цієї речовини для збільшення сили й потужності у спорті. При високоінтенсивних навантаженнях швидкість утилізації АТФ перевищує швидкість його утворення в гліколізі та окислювальному фосфорилуванні разом узятому, в результаті падає концентрація АТФ, що супроводжується акумуляцією ряду продуктів метаболізму, таких як іони H^+, $Ф_н$, АМФ, АДФ, ІМФ. Відповідно, порушується Na^+/K^+-баланс, Ca^{2+}-цикл, актоміозинова взаємодія, падає пул аденілатів, наростає ацидоз і розвивається втома. Така втома називається метаболічною, тому що всі зміни стосуються інтермедіатів та кофакторів і в разі припинення м'язової активності відбувається досить швидке відновлення майже всіх метаболічних характеристик, енергетики клітин, амплітуди і сили скорочень *(Розенфельд А. С., Рямова К. М., 2016)*.

У процесі м'язового скорочення нитки актину проникають глибоко в проміжки між нитками міозину; при цьому потрібна енергія, яка вивільняється в результаті взаємодії актоміозину з АТФ з розщепленням останнього на аденозиндифосфат *(АДФ)* і H_3PO_4 і далі — повторення циклу з утворенням *(Мохан Р. та співавт., 2001; Михайлов С. М., 2004; Волков Н.І. та співавт., 2013).* Однак такий спрощений підхід до прямої активації м'язового скорочення за рахунок додаткового введення в організм АТФ наштовхується на низку суттєвих перешкод. У першу чергу, дозування у фармакопейній формі ампульного розчину *(1 % 1,0 мл)* настільки малі *(10 мг на дозу)*, що не можуть вплинути на метаболічні процеси в організмі спортсмена, що побічно підтверджується відсутністю доказових клінічних досліджень для цієї форми випуску навіть на ранньому етапі розвитку спортивної нутриціології. Форми АТФ для внутрішнього прийому мають значно більше дозування — від 50 до 200 мг у міжнародній практиці, але дуже низьке в російській та українській — 10–20 мг *(АТФ-лонг, АТФ-форте).* При цьому АТФ-лонг є першим таблетованим препаратом, який містить у своїй структурі макроергічний фосфат — АТФ, і випускається у вигляді сублінгвальних таблеток, що дуже зручно для спортсменів у реальних умовах тренувального процесу *(Gunina Larisa et al., 2017).* Застосування АТФ-лонг сублінгвально дозволяє отримати первинний ефект через 20–30 сек, що практично дорівнює швидкості настання дії при внутрішньовенному введенню препаратів *(Ліпкан Ю. Н. і співавт., 1999).* АТФ-лонг синтезований таким чином, що макроергічний фосфат АТФ, іон магнію, амінокислота гістидин та іони калію, що входять до його складу, скоординовані так, що молекула легко вбудовується в різні ланки метаболічних процесів, має

спорідненість до рецепторів мембран клітин, що визначає її багатосторонню фармакологічну дію у клініці *(Мхітарян Л. С. та співавт., 2005)*, а також при фізичних навантаженнях *(Вдовенко Н. та співавт., 2004)*. У роботі Gunina Larisa та співавторів *(2017)* була показана можливість збільшення дозувань АТФ-лонг при фізичних навантаженнях у зв'язку з метаболітотропним характером препарату.

Часто вважається, що АТФ у чистому вигляді і у вигляді попередників дифосфатів не може бути доставлена до м'язів, незалежно від доз та шляху введення, оскільки ця речовина руйнується ще в шлунково-кишковому тракті до кінцевого продукту і не всмоктується в будь-якій помітній кількості в кровоносне русло для подальшого транспортування до органів-мішеней, включаючи скелетну мускулатуру *(Yeung PK et al., 2018)*. Єдиним винятком *(у таблетованому вигляді)* є препарати АТФ-лонг і АТФ-форте, що не руйнуються в ШКТ через особливості своєї структури, що й визначає їхній лікарський ефект *(Козловський В. А., Шмалій В. І., 2008)*.

Внутрішньоклітинна роль АТФ як джерела енергії для клітин організму констатована дуже давно і докладно описана у всіх посібниках з біохімії та фізіології. Однак його позаклітинні метаболічні функції досліджено відносно недавно, зокрема сигнальна роль молекули АТФ за рахунок активації пуринергічних рецепторів, наявних на поверхні мембран більшості типів клітин *(Burnstock G. et al., 2012)*. Встановлено позаклітинну участь АТФ у регуляції болю та розширенні судин, нейромедіаторних та нейромодуляторних процесах у центральній та периферичній нервових системах *(Sawynok J., Sweeney MI, 1989; Khakh BS, Henderson G., 1998; Agteresch H. et al., 2005)*. Є суттєвий градієнт концентрацій АТФ: внутрішньоклітинна концентрація досить висока і становить від 1 до 10 mM, позаклітинна перебуває на дуже низькому рівні — 10–100 nM *(Gorman MW, 2007)*. При інфузії в артеріальний м'язовий кровотік час напівжиття АТФ становить менше однієї секунди через швидку деградацію до аденозину під впливом цілого ряду ферментів. АТФ із крові первинно захоплюється еритроцитами *(Gorman MW, 2007)*. У щурів хронічне пероральне споживання АТФ у дозі 5 мг × кг$^{-1}$/день збільшує концентрацію аденозинтрифосфату в портальній вені та надходження нуклеозидів до еритроцитів, що призводить до посилення синтезу АТФ в еритроцитах *(Kichenin K., Seman M., 2000)*. Таким чином, при пероральному прийомі АТФ метаболічний ефект розвивається незалежно від того, чи підвищується концентрація АТФ у кровоносному руслі. Аденозин, який утворюється в результаті метаболічних перетворень АТФ, також може виконувати роль сигнальної речовини, взаємодіючи з пуринергічними рецепторами клітин *(Heinonen I. et al., 2012)* організму (нервові, м'язові, ендотеліальні та ін.). Така лабільність АТФ та його дериватів може стати причиною деяких важливих у спортивній практиці ефектів зокрема, гіперполяризації збудливих мембран та розширення судин з подальшим підвищенням кровотоку через органи і тканини. Прискорення кровотоку сприяє виведенню продуктів життєдіяльності м'язів *(лактат, аміак та інші азотисті сполуки)*, особливо за

інтенсивних фізичних навантажень. Дія аденозину також опосередковується збільшенням продукції оксиду азоту та рівнів простациклінів в ендотеліальних клітинах мікросудин *(Nyberg M. et al., 2010).* Ці зміни забезпечують перерозподіл кровотоку та краще постачання працюючих м'язів киснем та нутрієнтами. Експериментальні та клінічні дані лягли в основу гіпотези, що харчові добавки АТФ *(і/або аденозину)* можуть дати додаткові переваги у НМП спортсменів та осіб, які ведуть активний спосіб життя.

Фармакокінетика пероральної форми АТФ при одноразовому та курсовому введенні у людини. Перші дані про біодоступність АТФ при пероральному прийомі отримані у роботі *AN Jordan та співавторів (2004).* Вони не виявили змін концентрації АТФ у плазмі при прийомі АТФ у середніх дозах *(150 або 225 мг/день).* Дослідження у тварин при пероральному введенні АТФ протягом 30 днів також не виявили підвищення концентрації цієї речовини у плазмі чи еритроцитах *(K. Kichenin et al., 2000 a, b).* Однак, що дуже важливо для подальшого обговорення та пояснення ергогенних властивостей АТФ, концентрація АТФ у плазмі крові, взятої з портальної вени, після введення речовини в тонкий кишечник щурів швидко зростала та перевищила базові значення у 1000 разів *(sic!) (Kichenin K.). et al., 2000b).* Пряме внутрішньовенне введення АТФ *(Agteresch HJ et al., 2000)* шляхом тривалої інфузії також призводить до збільшення дозозалежної концентрації АТФ в еритроцитах, що досягало 60 % від базових значень через 24 години. Пізніша робота *(Pastor-Anglada M. et al., 2007)*, присвячена ідентифікації кишкових транспортерів нуклеозидів, підтвердила припущення про можливість перорально введеного АТФ абсорбуватися та утилізуватися організмом людини.

Детальна оцінка фармакокінетики АТФ у широкому діапазоні доз при пероральному прийомі у людини проведена міжнародною науковою групою з Голландії та Бельгії *(Coolen E.J. et al., 2008; Coolen E.J., 2011; Coolen E.J. et al., 2011; Arts IC et al., 2012)*.

Фармакокінетика АТФ при одноразовому пероральному прийомі у людини. IC Arts та співавтори *(2012)* виконали рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне дослідження *(n = 8)* харчових добавок АТФ при одноразовому призначенні в дозі 5 г. Використовувалися три типи кишковорозчинних таблеток *(пелети):*

- із цільовим вивільненням АТФ;
- з цільовим вивільненням АТФ у дистальному відділі;
- плацебо з вивільненням у проксимальному відділі.

Протягом 14 днів кожен випробовуваний отримував одноразово в нульовий, 7-й та 14-й дні добавки у такій послідовності: 5 г АТФ проксимального призначення; 5 г АТФ дистального призначення; 5 г плацебо. Прийом добавок здійснювався у 200 мл води з pH < 5 за рахунок додавання невеликої кількості лимонної кислоти. На 21-й та 28-й дні випробовувані отримували послідовно 5 г АТФ у 100 мл води *(30±4°C)* або лише 100 мл води *(плацебо)* через

назодуоденальний зонд. Основною метою роботи було визначення біодоступності АТФ після цільової доставки до тонкого кишечника у високій дозі 5000 мг *(55,6–83,3 мг×кг$^{-1}$).* У жодному разі не виявлено змін концентрації АТФ у крові, що узгоджується з результатами переважної більшості раніше виконаних досліджень. На жаль, для людини немає неінвазивного способу визначення концентрації АТФ у портальній венозній системі, де в експерименті виявлено її тисячократне підвищення після ентерального введення АТФ. При внутрішньовенному введенні у людини в діапазоні доз від 36 до 108 мг × кг$^{-1}$/день спостерігається суттєве *(до 60 % від вихідних величин)* підвищення концентрації АТФ у системному кровотоку *(Haskell CM et al., 1996; Agteresch HJ et al., 2002).* З усіх метаболітів АТФ лише щодо сечової кислоти спостерігалося значне зростання концентрацій у крові залежно від використовуваної форми АТФ. Зростання концентрацій у крові було статистично значущим прийому пелет з вивільненням АТФ у проксимальних відділах тонкого кишечника і введенні АТФ через назодуоденальний зонд, але з пелет із дистальним вивільненням АТФ. Під впливом комплексу ферментів, що локалізуються на зовнішній *(кишковій)* поверхні мембран ентероцитів, відбувається послідовне та швидке руйнування АТФ спочатку до АДФ і далі до АМФ, а АМФ, у свою чергу, метаболізується до аденозину *(Strohmeier GR et al., 1997).* Виходячи з введеної дози, розподілу АТФ у позаклітинній рідині та розрахункової кількості сечової кислоти, що утворюється з АТФ *(5000 мг — 9,06 ммоль сечової кислоти)*, умовна "біодоступність" АТФ оцінена авторами дослідження як 16,6 ± 2,3 % для назодуоденального шляху введення, 14,9 ± 2,5 % для пелет із проксимальним вивільненням АТФ і 3,2 ± 0,6 % — для пелет із дистальним вивільненням. Автори зробили висновок, що одноразовий пероральний прийом АТФ не забезпечує необхідної біодоступності цієї речовини. Підвищення концентрації в крові сечової кислоти, що спостерігається у 50 %, підтверджує той факт, що АТФ або один з його метаболітів абсорбується в кишечнику, але при цьому негайно піддається ферментативному розщепленню. Сечова кислота має певні фармакологічні ефекти, які вимагають спеціального вивчення. У той же час дане фармакокінетичне дослідження проведено без супутніх фізичних навантажень, що не дозволяє здійснити пряму екстраполяцію даних, отриманих в умовах спокою, на осіб, що регулярно тренуються.

Фармакокінетика АТФ при курсовому пероральному прийомі у людини. Наступним етапом роботи стало вивчення біодоступності АТФ при курсовому застосуванні. У рандомізованому дослідженні у 32 здорових осіб *(Coolen EJ et al., 2011)* використовувалися дози АТФ 0 *(контроль),* 250, 1250 та 5000 мг/день у вигляді кишковорозчинних таблеток *(пелет).* Додатково в день початку дослідження і на 28-й день усі 32 піддослідних отримували 5 г АТФ для визначення адаптаційних змін біодоступності АТФ. Чотири тижні прийому АТФ не призвели до будь-яких змін концентрації АТФ у крові та плазмі. З усіх метаболітів АТФ, як і в разі однократного прийому цієї речовини, спостерігалося підвищення в крові концентрацій тільки сечової кислоти. У групі, що отриму-

вала плацебо *(А),* тестована доза 5000 мг, як першого дня, так і в останній день курсу викликала однакові кількісні зміни концентрації сечової кислоти *(максимум +30 %)* практично на всіх тимчасових відрізках *(30–420 хв)*. Ті самі закономірності, включаючи абсолютні значення приросту, простежуються і в групах з курсовим призначенням АТФ у дозах 250 мг і 1250 мг щодня. Однак у групі з курсовим прийомом високої дози АТФ — 5000 мг/день кількісні зміни концентрації сечової кислоти на 27 день курсу, після введення тестувальної дози АТФ, були приблизно вдвічі нижчі, ніж у перший день дослідження. Це свідчить, що до високих доз АТФ поступово розвивається стійкість, природа якої потребує подальшого аналізу. Водночас аналіз біохімічних показників функції печінки та нирок підтвердив безпеку застосування дози АТФ 5000 мг протягом 28 днів.

Таким чином, фармакокінетичні дослідження перорального прийому АТФ у широкому діапазоні доз *(250–5000 мг/день)* нетренованими людьми без супутніх фізичних навантажень не показали підвищення концентрацій АТФ, АДФ та АМФ у цілісній крові та плазмі як при одноразовому, так і при курсовому використанні. У процесі абсорбції в кишечнику відбувається деградація АТФ до аденозину. У крові наростає концентрація сечової кислоти приблизно 30 % від вихідних величин. В експериментальних умовах має місце багаторазове збільшення концентрації АТФ у портальній вені при ентеральному введенні АТФ.

Вивчення ергогенних властивостей пероральних харчових добавок АТФ. Ергогенні властивості харчових добавок АТФ виявляються виключно при курсовому прийомі, починаючи з дози 400 мг/добу, та в комбінації з постійними силовими тренувальними навантаженнями. Нижчі дози *(150–225 мг/день у вигляді кишковорозчинних таблеток),* як уже зазначалося вище, навіть при курсовому прийомі протягом 15 днів не покращують показники в таких вправах, як жим лежачи або Wingate-тест *(витривалість, пік середньої потужності).* Так, у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні у 27 здорових чоловіків *AN Jordan та співавтори (2004)* оцінили вплив перорального прийому двох різних доз АТФ *(низька — 150 мг, середня — 225 мг)* у вигляді таблеток, покритих оболонкою для запобігання розпаду у шлунку та абсорбції в кишечнику, на концентрацію АТФ у плазмі крові та цільної крові, анаеробну потужність у двох Wingate-тестах *(30 сек)* та м'язову силу *(1RM та три сети повторень до розвитку втоми при 70 % 1RM).* Усі показники реєструвалися за таких умов:

- базові значення;
- одноразове семиденне спостереження без попереднього прийому АТФ та через 75 хв після прийому АТФ;
- через 14 днів щоденного прийому АТФ.

Статистичний аналіз не виявив відмінностей між і всередині груп випробуваних щодо концентрацій АТФ у крові та плазмі, показників у Wingate-тесті,

включаючи споживання кисню, загальну виконану роботу, накопичення лактату та параметри м'язової сили. Єдиними, але важливими позитивними змінами було достовірне збільшення на 18,5 % числа повторень до розвитку втоми і на 22 % — загальна вага, що піднімається при виконанні силових вправ. Автори зробили висновок, що АТФ при одноразовому пероральному прийомі в діапазоні доз 150–225 мг/день має слабкий ергогенний ефект щодо м'язової сили.

За період з 2010 до 2016 р. в Університеті м. Тампа *(Флорида, США)* проведено послідовну серію досліджень ергогенних властивостей пероральної форми АТФ. Вживання АТФ у високих дозах *(400 мг/день протягом 15 днів)* у вигляді динатрієвої солі без покриття спеціальною оболонкою призводять до підвищення нижньої межі максимального моменту, що обертального моменту, в останніх двох підходах при виконанні динамометричного тесту *(Rathmacher JA et al., 2012) і* збільшують посттренувальний кровотік при використанні дози 400 мг у вигляді динатрієвої солі АТФ при призначенні протягом 12 тижнів *(Jager R. et al., 2014)*. Отримані дані дають серйозні підстави вважати, що пероральне застосування АТФ може знижувати м'язову втому і включати механізми, що призводять до зростання фізичної якості сили при циклах високоінтенсивних повторюваних навантажень.

У 2012 р. *JA Rathmacher та співавтори* провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження у 8 чоловіків та 8 жінок *(вік 21–34 роки).* Харчові добавки АТФ *(капсули динатрієвої солі АТФ по 200 мг, Peak ATP® виробництва TSI Inc., Missoula, MT, США)* у добовій дозі 400 мг *(2 капсули)* приймалися учасниками 15 днів. Після тижня "відмивного" періоду повторювався 15-денний цикл прийому плацебо. Після кожного циклу прийому добавок здійснювали тестування на силу та витривалість, а також брали зразки крові для дослідження. Саме тестування складалося з трьох циклів *(сетів)* кожен по 50 розгинань у колінному суглобі до настання втоми, на ножному динамометрі Biodex® з перервою 2 хв між циклами. Реєструвалося максимальне значення обертального моменту. Високе значення цього показника — максимальна сила, що генерується в процесі кожного з 50 розгинань; низьке значення — найменший обертальний момент з 10 останніх розгинань у циклі. Також у кожному циклі з 50 рухів оцінювали середню потужність та виконану роботу. Відсоток втоми розраховували як відсоток зниження високого обертального моменту до низького, а також як відсоток зниження роботи за першу третину циклу до зниження аналогічного показника за останню третину циклу з 50 рухів. Показано, що на тлі прийому АТФ не відбувалося змін величини максимального обертального моменту при його високих значеннях. Головними позитивними ефектами харчових добавок АТФ було зростання максимального обертального моменту при його низьких значеннях *(вищий рівень сили до кінця тестування)* і зниження втоми. Математичний аналіз показав більшу ефективність АТФ у другому й третьому сетах, тобто у міру накопичення втоми. При цьому, однак, не відбувалося зміни серед-

ньої потужності та загального обсягу виконаної роботи. Біохімічні показники та клітинний склад крові дещо відрізнялися у групі з АТФ та плацебо, але ці відмінності важко пов'язати зі змінами інших клінічних показників. На основі отриманих даних автори зробили висновок, що харчові добавки АТФ в дозі 400 мг/день протягом 15 днів сприяють зниженню м'язової втоми і підвищують показники виконання повторюваних циклів виснажливих фізичних вправ за рахунок поліпшення виконання низькоефективних рухів. Це може спричинити підвищення загального рівня фізичної підготовки.

Наступною роботою, яка, мабуть, зробила вирішальний внесок у визнання ергогенної дії перорального прийому високих доз АТФ, стало рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване та дієто-контрольоване дослідження у паралельних групах з 24 учасників *(середній вік 24 роки)* та проведене JM W і співавторами у 2013 р. Протокол 12-тижневого дослідження складався із трьох фаз. Перша фаза тривала 8 тижнів і включала силові тренування тричі на тиждень за модифікованою методикою *WJ Kraemer та співавторів (2009).* Друга фаза тривала два тижні *(9 і 10)* і включала циклічні зростаючі навантаження. Третя фаза *(11 та 12 тижнів)* характеризувалася зниженням навантажень. М'язова маса і склад тіла тестувалися до початку прийому харчових добавок, а також наприкінці 4, 8 та 12-го тижнів. М'язова сила та потужність вертикальних стрибків, пік потужності у Wingate-тесті, активність креатинкінази, вміст С-реактивного білка, вільного та загального тестостерону, а також суб'єктивне відчуття відновлення тестувалися до прийому добавок, а також наприкінці 4, 8, 9, 10 та 12 тижнів після прийому. Автори роблять висновок про безперечну наявність універсальної ергогенної дії високих доз АТФ *(400 мг/день)* при курсовому 12-тижневому призначенні у поєднанні з високоінтенсивними силовими регулярними навантаженнями. Ергогенний ефект включає підвищення сили та потужності скелетних м'язів, гіпертрофію м'язових волокон, гальмування розпаду білка *(антикатаболічна дія)* під впливом фізичних навантажень, зниження суб'єктивного відчуття втоми на пізніх стадіях навантажувального фактора. Застосування високих доз АТФ тривалий час *(від 14 днів до 12 тижнів)* є не тільки ефективним, але й безпечним.

Ґрунтуючись на вищенаведених дослідженнях та сформульованій гіпотезі про позаклітинний сигнальний механізм дії АТФ, *M. Purpura та співавтори (2017)* вивчили вплив курсового прийому харчових добавок АТФ на рівні АТФ після фізичного навантаження та концентрації його метаболітів, а також пов'язані зміни показників роботи у відповідь на цикли повторюваних спринтів у людини. РДСПК виконано на 42 здорових, фізично активних чоловіках *(тренування не менше трьох разів на тиждень протягом останніх 6 місяців) віком від 18 до 30 років. Учасники мали фіксовану дієту:*

- 15–20 % протеїну, 45–55 % вуглеводів та 25–30 % жирів;
- не приймали харчових добавок, які мають ергогенну дію, включаючи амінокислоти;
- не приймали анаболічні чи катаболічні гормони.

Прийом харчових добавок динатрієвої солі АТФ у дозі 400 мг/день *(комерційна патентована формула PEAK ATP, TSI USA, Inc., Missoula, MT)* або плацебо *(400 мг на основі рисового борошна)* здійснювався протягом 14 днів за 30 хвилин до тестування навантаження *(цикл спринтів).* Протокол навантажувального спринту вівся за методикою, описаною в роботі *A. Mendez-Villanueva та співавторів (2007),* при якій відбувалося послідовне зниження збудливості скелетних м'язів у міру виконання десяти шестисекундних спринтів на велотренажері *(велоергометрія)* з 30-секундними періодами відпочинку. Автори зробили висновок, що 14-денний пероральний прийом АТФ у дозі 400 мг/день збільшує посттренувальні рівні в організмі АТФ, АДФ та АМФ, покращує показники виконання повторюваних спринтів. Ці ергогенні ефекти доповнюються зниженням почуття втоми, що викликається спринтерським циклом вправ. На початкових *(ранніх)* стадіях навантаження АТФ підвищує збудливість м'язів, але в пізніх стадіях *(наприкінці навантажувального періоду)* запобігає її зниженню. Такі властивості пероральної форми АТФ можуть мати найбільше практичного значення в ігрових видах спорту *(наприклад, хокей, баскетбол, футбол, регбі тощо)*.

Комбіновані форми АТФ з іншими фармаконутрієнтами. Вивченість дії високодозової форми АТФ для вживання при фізичних навантаженнях, доведеність її універсальних ергогенних ефектів визначили можливість комбінованого застосування АТФ з іншими фармаконутрієнтами та створення комерційних комбінованих складів.

АТФ-HMB. Оцінку комбінованого застосування АТФ та β-гідрокси-β-метилбутирату було здійснено та опубліковано у двох послідовних роботах у тій самій лабораторії, що й дослідження курсового застосування АТФ окремо *(JM Wilson et al., 2013).* У 2013 та 2016 рр. *RP Lowery та співавтори* провели трифазне (опис див. вище) рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване та дієто-контрольоване дослідження ефекту 12-тижневого прийому HMB-FA *(вільна кислотна форма HMB),* АТФ окремо, а також їхньої комбінації на ТМТ, силу та потужність у тренованих спортсменів, включаючи умови позамежних навантажень. Денні дози фармаконутрієнтів склали: HMB-FA — 3 г, Peak ATP® — 400 мг, а комбінація відповідала сумі цих доз. Як і при дослідженні АТФ окремо, перша фаза — 8 тижнів — включала силові періодичні тренування, друга фаза — двотижневі граничні циклічні навантаження зростаючої інтенсивності та частоти, третя фаза — двотижневі тренування з лінійним зниженням за обсягом та частотою *(вихід).* Оцінка м'язової маси, сили та потужності проводилася на нульовому, четвертому, восьмому та дванадцятому тижнях як показників ефекту хронічного прийому АТФ, а на дев'ятому та десятому тижнях — як показників ефективності АТФ в умовах гіпернавантажень. Виявлено, що приріст м'язової сили за 12 тижнів прийому харчових добавок у поєднанні з тренуваннями становить наступний ряд *(від максимального ефекту до мінімального)* зі статистично достовірною різницею *($P < 0,05$):* АТФ+HMB-FA > HMB-FA > АТФ > плацебо. У процесі двотижневих (на дев'ятому

та десятому тижнях) граничних циклічних навантажень максимальне падіння сили зареєстроване у групі з плацебо *(–4,5 %)* та дещо менше — у групах з АТФ окремо *(–2 %)* та HMB-FA *(–0,5 %)* окремо. Найдивовижніше, що в групі з комбінованим прийомом АТФ + HMB м'язове зростання тривало й у період *(+1,2 %).* Це явище — продовження зростання м'язової сили в умовах надвисоких навантажень — ніколи раніше не спостерігалося при роздільному використанні нутроболіків, як, наприклад, у виконаній у 2013 р. роботі *JM Wilson та співавторів*. Зазвичай відзначалося не лише уповільнення падіння сили, але й її зростання. Після всього дванадцятитижневого періоду прийому харчових добавок відзначено достовірне підвищення потужності вертикальних стрибків із збереженням тієї ж послідовності: максимум у групі з комбінацією АТФ+HMB-FA (синергічність ефектів), далі — HMB-FA, ще менше — АТФ та мінімальний ефект у групі з плацебо. У процесі двотижневих *(на дев'ятому та десятому тижнях дослідження)* граничних циклічних навантажень зниження потужності вертикальних стрибків мало зворотну послідовність: максимум зниження у плацебо-групі *(5,0 ± 0,4%)* і далі послідовно HMB-FA, АТФ та HMB-FA + АТФ *(не більше 2%).* Худа *(м'язова)* маса тіла за 12-тижневий період дослідження достовірно збільшилася у групі з плацебо на 2,1 ± 0,5 кг, групі HMB-FA — на 7,4 ± 0,4 кг, групі АТФ — на 4,0 ± 0,4 кг, групі HMB-FA + АТР — на 8,5 ± 0,8 кг *(P < 0,05)*. Відсоток жиру в тілі знизився лише у групі з HMB. Автори зробили висновок, що HMB-FA і АТФ призводять до збільшення тонкої маси тіла та сили м'язів при роздільному прийомі, а в комбінації виявляють чіткий синергізм як в умовах стандартних силових навантажень, так і особливо при граничних циклічних навантаженнях.

У другій, пізнішій публікації, з використанням того ж дизайну дослідження *(Lowery RP et al., 2016),* з одного боку, підтверджено раніше виявлені закономірності позитивної полімодальної ергогенної дії комбінації HMB-FA у дозі 3 г/день + АТФ у дозі 400 мг/день протягом 12 тижнів, з іншого — уточнено параметри впливу на показники фізичної готовності. Збільшення ТМТ становило 12,7 % *(P < 0,001),* приріст сили — 23,5 % *(P < 0,001).* Показники потужності при виконанні вертикальних стрибків та Wingate-тесту збільшувалися порівняно з плацебо на 21,5 % та 23,7 % відповідно. Підтверджено і триваюче зростання м'язової сили під впливом HMB-FA+АТФ в умовах тренувань на граничній потужності. Таким чином, чотирирічні дослідження великої групи авторів дозволили зробити висновок, що комбіноване застосування HMB-FA *(3 г/день)* та АТФ *(400 мг/день)* протягом 12 тижнів у тренованих спортсменів високого рівня у поєднанні з силовими постійними тренуваннями збільшує худу масу тіла, силу та потужність скелетних м'язів. Ці ефекти доповнюються здатністю даної комбінації перешкоджати падінню м'язової сили і навіть забезпечувати її подальше зростання за умов граничних фізичних циклових навантажень. Ергогенні властивості комбінації HMB-FA та АТФ можуть бути використані в тренувальній і змагальній діяльності професійних спортсменів та військовослужбовців частин спеціального призначення. На комбінацію HMB та АТФ

у широкому діапазоні доз *(0,5–30 г та 0–80 г відповідно)* з різними хімічними формами та шляхами введення отримано патент США на *склад та метод(и)* підвищення фізичної готовності у тварин та людини, включаючи збільшення сили, потужності, витривалості, попередження зниження при фізичних навантаженнях різної інтенсивності.

АТФ-BCAA. Комерційна комбінація створена та анонсована у квітні 2016 року на основі харчових добавок BCAA *(див. розділ 6)* та АТФ. Компонент BCAA містить найпоширеніше співвідношення лейцину, ізолейцину та валіну 2:1:1 та АТФ у дозі 400 мг на одну порцію. Суміш сертифікована компанією Klean Athlete™ у NSF-лабораторії як добавка для спортивного харчування. Одна порція суміші *(8,6 г)* містить 2,5 г вуглеводів, 2 г лейцину, по одному граму ізолейцину та валіну і 400 мг АТФ. Порція перед прийомом розчиняється у 200–250 мл води і, як рекомендують виробники, приймається за 30 хв до тренування *(хоча з наукової точки зору рекомендований 12-тижневий курсовий прийом суміші не передбачає негайного ефекту і не повинен бути пов'язаний з тренувальним процесом)*. Обидва компоненти мають ергогенну дію при курсовому призначенні окремо. Однак у відкритому друку нами не знайдено досліджень такої комбінації у спорті, і на сьогодні вона має лише теоретичне обґрунтування.

АТФ-пропіоніл-L-карнітин. Комерційна комбінація на основі похідного L-карнітину *(пропіоніл-L-карнітин — англ. PLC, комерційна назва Glyco-Carn®)* та АТФ. Біохімічні дослідження показали, що PLC може коригувати дисбаланс між продукцією та утилізацією АТФ, збільшувати рівень АТФ в організмі, включаючи серцевий м'яз. Одна доза *(капсула)* комбінованого продукту з комерційною назвою Peak ATP® with GlycoCarn® містить GlycoCarn® — 500 мг, PEAK ATP® — 100 мг. Виробником рекомендовано прийом однієї капсули 2 рази/день натще. У той самий час, як зазначалося вище, ефективна доза АТФ становить щонайменше 400 м р/день, потім слід звернути увагу тренерів, спортсменів і лікарів.

Готові форми АТФ з електролітами. Комерційна готова до вживання суміш AIM Peak Endurance® створена на основі тієї ж форми АТФ — PEAK ATP®. Готова суміш містить крім 200 мг АТФ основні електроліти *(натрій, калій, хлор, кальцій, магній, фосфор)* з додаванням вітамінів С і групи В: B_1, B_2, B_3, B_5, B_6 і B_{12}. Таким чином, дві рекомендовані порції AIM Peak Endurance®/день забезпечують необхідні для ергогенної дії 400 мг АТФ у комплексі з необхідними мінералами та вітамінами. І вони магнію, що є природним антагоністом іонів кальцію, забезпечують негативний інотропний ефект на серцевий м'яз, тим самим знижуючи споживання нею кисню, зменшують периферичний опір за рахунок зниження тонусу гладком'язових структур судин; магній також інгібує процеси дезамінування та дефосфорилювання. Іони калію підтримують осмотичний та кислотно-основний гомеостаз клітини, беруть участь у забезпеченні трансмембранної різниці потенціалів, активізують синтез АТФ, креатинфосфату. Цей порошкоподібний склад відповідає сучасним вимогам

до поліїонних розчинів для відшкодування втрат води та електролітів *(компенсація не тільки натрію, калію та хлору) у* тренувальному та змагальному процесі *(див. розділ 10)*.

Виробник рекомендує прийом патентованої суміші 2 рази/день натще з розведенням у воді — від 100 до 200 мл на порцію 8,33 г. Стандартна доза 300 г суміші *(упаковка)* після розведення дає середнього 21 л готового напою. Таким чином, виходячи з наявних на сьогодні даних, необхідним завданням нутриціолога є поповнення запасів АТФ в організмі для забезпечення інтенсивності м'язових скорочень та одночасного захисту серця з використанням сучасних фармаконутрієнтів.

Рекомендована література

Основна

1. Фармакологія з основами патології: підручник / Ю. М. Колесник, І. С. Чекман, І. Ф. Бєленічев [та ін.]. Вінниця : Нова Книга, 2021. 472 с.
2. Фармакологія: підручник для студ. мед. фак під ред. І. С. Чекмана. Вид. 4-ге Вінниця: Нова книга, 2017. 764 с.
3. Допінг та ергогенні засоби у спорті / За загальною редакцією В. М. Платонова. К. : Олімпійська література, 2003. 576 с.
4. Тести з фармакології для студентів медичного факультету / І. Ф. Бєленічев, В. В. Дунаєв, Н. В. Бухтіярова [та ін.]. — Запоріжжя: ЗДМУ. 2013, 115 с.
5. Геріатрична фармакологія : підручник / І. С. Чекман, І. Ф. Бєленічев, Н. О. Горчакова, [та ін.]. — Запоріжжя ; Київ, 2016. — 176 с.
6. Загальна фармакологія : підручник / І. С. Чекман, І. Ф. Бєленічев, Н. О. Горчакова [та ін.]. Запоріжжя ; Київ, 2016. 168 с.
7. Фармакологічний супровід у сфері фізичної культури і спорту. Скорочений конспект лекцій для студентів спеціальності 017 "Фізична культура і спорт" / уклад. : Г. Л. Юсіна. — Краматорськ : ДДМА, 2020. — 158 с.
8. Clinical Pharmacology: manual for Practical Classes / O. V. Kraydashenko [et al.]. — 2nd ed., updated. — Vinnytsya : Nova Knyha, 2019. — 192 p.
9. Pharmacology : textbook / V. M. Bobyrov [et al.]. — 3th ed. updated. Vinnytsya : Nova Knyha, 2015. 520 p.
10. Pharmacology: textbook / Samura I. B., Belenichev I. F., Nerush A. V. Vinnytsya : Nova Knyha, 2020. 632 p.

Додаткова

1. Gunina L. M., Shustov Ye. B., Belenichev I. F., Vysochina N. L., Golovashchenko R. V., Morozova O. (2022) Specialized nutrition for athletes: evaluation of ergogenic action using the principles of evidence-based medicine. Pharmacia 69(1): 37–44. https://doi.org/10.3897/pharmacia.69. e76599
2. Павлова Ю. Відновлення у спорті : монографія / Ю. Павлова, Б. Виноградський. — Л. : ЛДУФК, 2011. — 204 с.
3. Побічна дія ліків: підручник для студентів ВЗМО / І. Ф. Бєленічев, Н. О. Горчакова, Н. В. Бухтіярова [та ін.]. — Вінниця : Нова Книга, 2021. 360 с.
4. Сарубін Е. Популярні харчові добавки / пров. з англ. К. : Олімпійська література, 2005. 479 с.
5. Фармакологічний супровід у сфері фізичної культури і спорту. Методичні рекомендації до практичних занять та самостійної роботи для студентів спеціальності 017 "Фізична культура і спорт"/ уклад. : Г. Л. Юсіна. — Краматорськ : ДДМА, 2021. — 29 с.
6. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. В. П. Черних. вид. 3-тє, доповнене. Київ: МОРІОН, 2016. 1951 с.
7. Функціональні фармакологічні засоби відновлення в спорті [текст] : метод. розробка / В. Яловик, А. Яловик. Луцьк : Вежа-Друк, 2020. 64 с.
8. Samura I. B., Belenichev I. F., Nerush A. V. Pharmacology: textbook. — Vinnytsya : Nova Knyha, 2020. 632 p.
9. The 2022 List of Prohibited Substances and Methods (List). World anti-doping code International standard. World Anti-Doping Agency. 2022. 24 p.
10. M. Gallagher, Hester H. Vorster, 3rd Edition. Wiley-Blackwell, 2019. 488 p.1191

11. Oxford Handbook of Nutrition and Dietetics. 3rd edition revised / Edited by Joan Webster-Gandy, Angela Madden, Michelle Holdsworth. 2020, 960 p.
12. Nutrition in Public Health 4th Edition / Sari Edelstein, — 2018. — p. 183–225.
13. Уніна Л. М. Біохімічні механізми стимуляції фізичної працездатності за дії антиоксидантних фармакологічних засобів / Л. М. Гуніна // Журнал клінічної та эксперимент. медицини (JCEM). — 2015. — № 1. — С. 1–14.
14. Gunina Larysa M. Vascular Endothelial Growth Factor at Physical Loads with Different Mechanisms of Energy Supply to Working Muscles / Larysa M. Gunina, Julia D. Vinnichuck // Int. J. of Physiology and Pathophysiology. — 2016. — Vol. 7, Iss. 1. — P. 51–60.
15. Gunina Larisa. Physical exercise-induced bronchial asthma in athletes: unsolved problems and possibilities of prophylaxis and therapy (review) / Larisa Gunina // Sporto mokslas. — 2016. — N 3(85). — P. 30–36.

Посилання

1. An overview and management of osteoporosis / Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. Eur J Rheumatol. 2017 Mar;4(1):46–56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
2. Association of hormonal contraception with frpression C. W. Skuvlund, L. S. Morch, L. V. Kessing [et al.]. JAMA. — 2016. Vol. 73. № 11. p. 1154–62.
3. Bachmann KE, Smith TJ. Hormone Use in Food Animal Production: Assessing Potential Dietary Exposures and Breast Cancer Risk. Curr Environ Health Rep. 2015;2(1):1-14. doi: 10.1007/s40572-014-0042-8.
4. Chisolm GM, Ma G, Irwin KC, Martin LL, Gunderson KG, Linberg LF, Morel DW, DiCorleto PE. 7 beta-hydroperoxycholest-5-en-3 beta-ol, a component of human atherosclerotic lesions, is the primary cytotoxin of oxidized human low density lipoprotein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994;91(24):11452-11456. doi: 10.1073/pnas.91.24.11452.
5. Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio / P. L Goyens [et al.] // American J. of Clinical Nutrition. — 2006. — Vol. 84, № 1. p. 44–53.
6. Council of Europe Treaty Office. Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health. 2011 [cited 2012 Aug 8]. Available from: http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/211.htm
7. D'Andrea S, Spaggiari G, Barbonetti A, Santi D. Endogenous transient doping: physical exercise acutely increases testosterone levels-results from a meta-analysis. J Endocrinol Invest. 2020;43(10):1349-1371. doi: 10.1007/s40618-020-01251-3.
8. Durchschein F. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new / F. Durchschein, W. Petritsch, H. F. Hammer // World J. Gastroenterol. (Review). 2016. Vol. 22, N 7. P. 2179–2194.
9. Ekenjoku A. J. Comparative efficacy of Levamisole, Mebendalzole and PyrantelPamoate against common intestinal nematodes among children in Calabar, South-South Nigeria / A. J. Ekenjoku, C. Oringanje, M. M. Meremikwu // Nigerian Journal of Paediatrics. 2013. Vol. 40, N 3. P. 217–221.
10. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics / ed. L. L. Brunton, J. S. Lazo, K. L. Parker. — 11th ed. — New York McGraw Hill, 2006. — 1984 p.
11. Haas, D. M., Benjamin, T., Sawyer, R., & Quinney, S. K. Short-term tocolytics for preterm delivery — current perspectives. Intrnational journal of women's health. 2014. N 6, P. 343–349. doi:10.2147/IJWH.S44048.
12. Hansten P. D., Horn J. R. Drug Interactions Analysis and Management (DIAM). St. Louis, Mo: Wolters Kluwer Health; 2008.
13. Hansten P. D., Horn J. R. The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management. 2008 Ed. Fowlerville, Mich: H&H Publications; 2008.
14. Herbst KL, Bhasin S. Testosterone action on skeletal muscle. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004;7(3):271-217. doi: 10.1097/00075197-200405000-00006.
15. http://medbiol.ru/ medbiol/car_g/000aa67e.htm
16. http://steroid.com.ua/2012) /03/01/tetragidrogestrinon-tgg/

17. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, Isidori A, Fabbri A, Lenzi A. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. Review. Clin Endocrinol (Oxf.). 2005;63(4):381-394. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02350.x.
18. Jackson G. Assessing the problem of counterfeit medications in the United Kingdom / Jackson G., et al. // Int J. Clin Pract. 2012;66(3):241–50. doi:10.1111/j.1742–1241.2011.02826.x
19. Jacobson S. A. Clinical Manual of Geriatric Psychopharmacology / S. A. Jacobson. — 2nd ed. — American Psychiatric Pub, 2014. 544 p.
20. Jensen HK. The molecular genetic basis and diagnosis of familial hypercholesterolemia in Denmark. Dan Med Bull. 2002;49(4):318-345.
21. Katzung B. G. Basic and Clinical Pharmacology : Textbook / B. G.Katzung, S. M. Masters, A. J. Trevor. — 13th ed. — San-Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2015. 1245 p.1192
22. Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria : Current Progress in Advanced Research / ed. K. Sonomoto, A. Yokota. — Caister Academic Press, 2011. 286 p.
23. Lee Y. K. Handbook of Probiotics and Prebiotics / Y. K. Lee, S. Salminen. — 2nd ed. — Wiley, 2009. 596 p.
24. Maughan RJ Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, et al. (total 26 coautors). IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. Br J Sports Med. 2018;52(7):439–455. doi:10.1136/bjsports-2018-099027).
25. Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs / ed. J. K. Aronson. — 15th ed. — Elsevier, 2009. 570 p.
26. Neelam S, Brooks MM, Cammarata PR. Lenticular cytoprotection. Part 1: the role of hypoxia inducible factors-1 and -2 and vascular endothelial growth factor in lens epithelial cell survival in hypoxia. Mol Vis. 2013;19:1-15.
27. Olsson S. Pharmacovigilance in resource-limited countries / S. Olsson, S. N. Pal, A. Dodoo // Expert Rev. Clin. Pharm. — 2015. — Vol. 8, N 4. — P. 449–460.
28. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases / C. J. Lavie[et al.] J Am Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. P. 585–594.
29. Parsons J, Altmann F, Arrenberg CK, Koprivova A,. Beike AK, Moss-based production of asialo-erythropoietin devoid of Lewis A and other plant-typical carbohydrate determinants. Plant Biotechnol. J. 2012;10(7):851-861. doi: 10.1111/j.1467-7652.2012.00704.x.
30. Pharmacology at your palms: reference book / Drogovoz S. M., Kutsenko T. A. — Kharkiv: NphaU, 2016. — 80 p.
31. Pharmacology You See: a High Yield Pharmacology Review for Health Professionals / A. W. Browne [et al.]. McGraw Hill Medical, 2011. 160 p.
32. Physicians' Drug Handbook, by Harold. — 12/e — Lippincott Williams & Wilkins. — 2007. — 1424 p.
33. Physicians' Desk Reference / PDR Staff. 70th ed. PDR Network, 2016. — 2500 p.
34. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use / Eusebi L. H., Rabitti S., Artesiani, M. L. et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2017. 32 (7): 1295–1302.
35. Side Effects of Drugs Annual / ed. J. K. Aronson. 33ed — Elsevier, 2012. 1160 p.
36. Sneader W. Drug discovery: a history. — John Wiley & Sons, Ltd., England, 2005. 468 p.
37. Stringer J. L. Basic concepts in Pharmacology: a student's survival guide / J. L. Stringer. — 3rd ed. — McGraw-Hill Professional. — 2006. — The McGraw-Hill Companies, 302 p.
38. Torrisi M, Pennisi G, Russo I, Amico F, Esposito M, Liberto A, Cocimano G, Salerno M, Li Rosi G, Di Nunno N, Montana A. Sudden Cardiac Death in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Literature Review. Medicina (Kaunas). 2020;56(11):587. doi: 10.3390/medicina56110587.
39. WHO [homepage on the Internet]. Counterfeit drugs kill! 2006 [updated 2008 May; cited 2012 Aug 8]. Available from: http://www.who.int/impact/FinalBrochureWHA2008a.pdf
40. WHO [homepage on the Internet]. Medicines: spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit (SFFC) medicines. 2012 [cited 2012 Aug 8]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/
41. WHO Policy Perspectives on Medicines — Promoting Rational Use of Medicines: Core Components. Available from : http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf
42. Гуніна ЛМ, Вінничук ЮД. Тканинна гіпоксія і асоційовані з нею метаболічні зміни при вібраційних навантаженнях у спортсменів: вплив на фізичну працездатність. Фізіологічний журнал. 2014;60(4):61–69.
43. Компендиум 2016 — лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко — К. : МОРИОН, 2022. — I т. — 2236 с. II т. — 2212 с.

44. Кручинский НГ, Гунина ЛМ, Чикина ИВ. Сочетанное влияние вибрационных нагрузок и цеолит-содержащей диетической добавки на специальную работоспособность и параметры гомеостаза квалифицированных гребцов. Український журнал медицини, біології і спорту. 2016;1(1): 246–251.
45. Нейропротекция и нейропластичность / Беленичев И. Ф., Черний В. И., Бухтиярова Н. В., Горчакова Н. А., Нагорная Е. А. — Киев : Логос. — 2015. 512 с.
46. Нові серцево-судинні лікарські засоби згідно класифікації АТС. Методичні рекомендації. — К. : ТОВ "Юстон", 2017. 159 с.
47. Платонов ВН, Олейник СА, Гунина ЛМ. Допинг в спорте и проблемы фармакологического обеспечения подготовки спортсменов. М.: Сов. спорт, 2010. 306 с.
48. Рациональная нейропротекция / Беленичев И. Ф., Бухтиярова Н. В., Черний В. И., Павлов С. В., Колесник Ю. М., Бухтиярова Н. В. Донецк : Изд-й Дом Заславского, 2008. 264 с.
49. Самошкін В, Мелешко В, Гвоздак А, Яковенко А. Допінг у спорті та шляхи протидії порушенням антидопінгового законодавства. Теорія і методика підготовки спортсменів. 2020;(1):142–154. doi: 10.32540/2071-1476-2019-1-142.50.

нотатки

Навчальне видання

Бєленічев І. Ф.,
Гуніна Л. М.,
Горчакова Н. О.,
Бухтіярова Н. В.,
Самура І. Б.,
Нагорна О. О.,
Риженко В. П.,
Моргунцова С. А.,
Зайченко Г. В.

Спортивна фармакологія

Том 1

Підручник

Редактор *В. О. Парфенюк*
Технічний редактор *Ж. С. Швець*
Коректор *Л. Я. Шутова*
Комп'ютерна верстка: *О. С. Парфенюк*

Підписано до друку 00.00.23. Формат 70×100/16. Папір офсетний.
Гарнітура Raleway. Друк офсетний. Ум. друк. арк.00,00. Зам. № 000.

ПП "Нова Книга"
21029, м. Вінниця, вул. М. Ващука, 20
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготівників
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 2646 від 11.10.2006 р.
Тел. (0432) 56 01 87, моб. (067) 656 26 50.
E-mail: info@novaknyha.com.ua
www.nk.in.ua