

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

УДК 615.356+615.272.4:796

Гуніна Л.М., Безугла В.В., Вінничук Ю.Д.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ ГАММА-БУТИРОБЕТАЇНУ В СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ: ВДАЛЕ СПОЛУЧЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ТА ЕРГОГЕННОЇ ДІЇ

Національний університет фізичного виховання і спорту України, м.Київ

На сьогодні дуже важливим завданням спортивної фармакології та спортивної кардіології є раціональний пошук та оцінка ефективності захисту серцево-судинної системи спортсменів, яка лімітує стимуляцію фізичної працездатності у більшості видів спорту і за неналежних умов кардіопротекції може стати головною причиною погіршення здоров'я та якості життя, а також раптової смерті спортсменів. Це завдання значно ускладнюється в сучасних умовах у зв'язку з постійним посиленням антидопінгових санкцій (заборонаю використання за два останні роки триметазидину та мельдонію), що значно обмежує можливості спортивних кардіологів. Тому найбільш обґрунтованим виходом із становища, що склалося, є використання метаболітотропних засобів, зокрема на основі гамма-бутіробетаїну (L-карнітину). Широкий спектр фізіологічної та біохімічної дії цієї речовини в організмі дає змогу в умовах навіть тривалих інтенсивних фізичних навантажень опосередковано вплинути на фізичну та розумову працездатність спортсменів. Комплексний вплив на організм засобів на основі гамма-бутіробетаїну дає можливість застосування його на усіх етапах підготовки з високою ефективністю кардіопротекторної та ергогенної дії.

Ключові слова: кардіопротектори, кардіоміоцит, спорт, фізичні навантаження, працездатність, гамма-бутіробетаїн.

Стаття виконана у рамках НДР "Здоров'язберігаюча технологія підвищення ефективності тренувальної та змагальної діяльності кваліфікованих спортсменів" (№ держреєстрації 0114U001532, термін виконання 2014-2015 рр.), грант МОН України, шифр теми 2.33.

Вступ

Спортивна кардіологія як наука і як клінічна дисципліна в теперішній час стає все більш значущою частиною усієї медицини спорту [33]. Це обумовлено не тільки тим, що основною причиною раптової смерті у спорті, не дивлячись на суттєве покращення лікарського контролю та вдосконалення лікувальної бази, залишаються саме кардіологічні проблеми [14, 36]. На сьогодні дуже важливим завданням спортивної фармакології та медицини спорту, зокрема, спортивної кардіології, є реалізація захисту серцево-судинної системи спортсменів, як основної системи, що, з одного боку, лімітує стимуляцію фізичної працездатності [18], а з іншого - за неналежних умов кардіопротекції може стати головною причиною погіршення здоров'я та якості життя спортсменів. Тому в сучасних складних умовах не припиняються пошуки ефективних та безпечних кардіопротекторів, які б водночас мали здатність виконувати саме таку подвійну функцію.

Згідно сучасних класифікацій, до класу кардіопротекторів включають лікарські засоби, які здатні покращувати окремо або разом декілька метаболічних ланок [12, 22]. Відразу слід підкреслити, що в спортивній кардіології можуть вико-

ристовуватися (і використовуються наразі) не тільки суто фармакологічні препарати, але й дієтичні добавки [6]. По-перше, це лікарські засоби, які здатні впливати на клітинний гомеостаз, по-друге, на іонний гомеостаз, а, по-третє, на структурно-функціональний стан клітинних та субклітинних мембран, попереджуючи таким чином їх незворотне пошкодження [3]. Саме такі властивості кардіопротективних засобів, з одного боку, створюють умови для незамінності їх для забезпечення якості життя атлетів у практиці спортивної медицини, а з іншого – стають необхідними складовими при формуванні здоров'язберігаючих фармакологічних програм стимуляції фізичної працездатності [2].

Мета дослідження

Систематизація даних відносно дозволених і заборонених на сьогодні у спорті кардіопротекторів для виокремлення найбільш ефективних та безпечних засобів.

Основна частина

Аналіз фармакологічних властивостей різних груп медикаментозних засобів дозволяє скласти висновок стосовно обов'язковості впливу таких субстанцій як мінімум на один метаболічний шлях з перерахованих з метою досягнення ан-

тиангінального або протигіпоксичного та/або антишемічного ефекту [5]. Сукупність наявних даних дозволила виокремити дві групи фармакологічних засобів з кардіопротекторними характеристиками: прямої дії (зменшують вираженість впливу екзо- та ендогенних факторів безпосередньо на кардіоміоцит в нормальних умовах тренувального процесу та при перенапруженні серця в спортсменів) і непрямой дії (знижують навантаження на міокард, зменшуючи таким чином вірогідність розвитку або попереджуючи гомеостатичні зрушення безпосередньо в серцевому м'язі, а також шляхом впливу на інші органи та системи, зокрема, печінку) [11].

Додатково група прямих кардіопротекторів може бути класифікована за основними точками прикладання їх метаболічної дії: ті, що моделюють клітинні мембрани; ті, що стабілізують клітинні мембрани; ті, що безпосередньо впливають на обмін речовин в міокарді [15, 40]. Під метаболічною терапією в кардіології, зокрема спортивній кардіології, досить часто розуміють поліпшення енергетичного метаболізму в серцевому м'язі шляхом фармакологічного керування процесами утворення та переносу енергії на рівні кардіоміоцитів без впливу на коронарний кровообіг та системну гемодинаміку [1, 15, 16]. Прикладом впливу лікарських засобів, що моделюють функцію клітинних мембран, є, наприклад, препарати групи антагоністів кальцію. Стабілізація клітинних мембран також відбувається за рахунок зменшення інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів [9, 26], що сприяє більш ефективному використанню вуглеводів як джерела енергії, стабілізації мембран внутрішньоклітинних органел – мітохондрій та лізосом [10, 28]. Перелік препаратів даної групи включає триметазидин і мельдоній [24, 27] (заборонені Всесвітньою антидопінговою агенцією для використання у спортсменів у 2015 та 2016 роках відповідно), токоферолу ацетат, ретинолу ацетат, морфолінію-метил-триазоліл-тіоацетат (тіотриазолін), засоби на основі клітинних природних антиоксидантів – супероксиддисмутази (панаксод, орготеїн, пероксинорм) і церулоплазміну (біоцерулін), а також фосфокреатин (неотон). До речі, корисність останнього як ергогенного засобу в спортивній фармакології зараз підлягає сумніву [44].

В цьому аспекті застосування метаболітотропних засобів (МЗ), включаючи препарати та дієтичні добавки, має особливе значення, оскільки під час порушення регуляції обмінних процесів організм, який перебуває під впливом постійних інтенсивних фізичних навантажень, потребує регулярного (а часто й тривалого) введення ззовні того або іншого метаболіту у вигляді фармакологічного засобу, що суттєво збільшує медикаментозне навантаження на організм, підвищуючи ризик розвитку перехресної взаємодії та побічних ефектів [4]. Останні ж, в свою чергу, можуть ставати чинниками відсторонення спортсменів

від тренувального процесу [16]. Тому одним з найбільш цінних в цьому відношенні якостей у МЗ є мінімальна кількість побічних ефектів. Переваги МЗ порівняно з іншими лікарськими субстанціями полягають також у тому, що вони є більш близькими або ідентичними біологічним субстратам, внаслідок чого менш токсичними для організму. У самому загальному вигляді цим засобам притаманні наступні характерні властивості [29, 40], що є корисними для застосування у практиці спортивної підготовки [6, 16, 19]:

1. багатовекторність корекції порушень параметрів гомеостазу (гематологічний, біохімічний, ендокринний, імунологічний, енергозабезпечення клітин, функціональний стан мембран та ін.);

2. довготривалі адаптаційні ефекти, що проявляються при використанні засобів метаболічної дії;

3. переважно природне походження (або близькість за структурою до природних речовин) і мінімум побічних ефектів.

Залежно від переважаючого механізму кардіопротекторної дії усі МЗ умовно можна розподілити на три групи. До першої належать засоби, які поліпшують енергетичні процеси у клітині. Вони потенційно здатні відновлювати енергозабезпечення у пошкоджених кардіоміоцитах. Ці ефекти притаманні макроергічним фосфатам (АТФ, креатинфосфат, інозин, фосфаден), інгібіторам ліполітичних процесів (нікотинава кислота, антиоксиданти), ферментам та електрон-акцепторним речовинам (цитохром С, кофермент Q10), γ -бутіробетаїну (L-карнітину) [41], вже зазначеним вище триметазидину і мельдонію [20].

Другу групу складають МЗ, які сприяють збільшенню резистентності клітинної мембрани. Це, зокрема, стабілізатори клітинних мембран (фосфоліпіди, α -токоферолі, пробукол, есенціале, ліпін, ненасичені жирні кислоти, β -каротин), інгібітори вільнорадикальних процесів (метіонин, унітиол, мексидол, флавіни, кверцетин, рутин, епаргрисеовит та ін.), блокатори фосфоліпаз (цефарансин, хлорпромазин, антагоністи кальцію та ін.) та інгібітори метаболізму арахідонової кислоти (нестероїдні протизапальні препарати усіх генерацій). Захисна дія цих засобів полягає в зменшенні активності перекисного окиснення ліпідів [28], що сприяє більш ефективному використанню донаторів енергії [42].

Нарешті, третю групу МЗ складають лікарські засоби, що посилюють відновні процеси у клітинах шляхом стимуляції синтезу нуклеїнових кислот (рибоксин, інозин та його аналог – інозіе- F , адексор, дибикор) [4]. Умовно до цих препаратів належить езофосфина (фруктозо-1,6-дифосфат), яка не тільки гальмує утворення вільних реакційноздатних радикалів кисню в кардіоміоцитах, але й приводить до збільшення активності ензиму фосфофруктокінази та є проміжним продуктом окиснення вуглеводів, і тому – попередником утворення АТФ. Цей препарат та-

кож сприяє притоку іонів K^+ у клітину, тим самим здійснюючи позитивний вплив на скорочувальну здатність міокарда та м'язів [17, 43].

До кардіотропних засобів, які дуже часто використовуються у практиці спортивної підготовки, належать засоби для корекції іонних потоків, а, відповідно - внутрішньоклітинного вмісту іонів калію, яскравим представником яких є еталонний препарат панангін (*seu* аспаркам) [5, 13, 21], дієтичні добавки калійнормин, вітакалій та ін.) та метаболітотропні засоби, що допомагають утворенню енергозберігаючих фосфатів (АТФ-лонг, аденозин, рибоксин, інозие-Ф, неотон, езафосфина та ін.); препарати лікарських рослин (рідкий екстракт глоду колючого, настойка собачої кропиви, кратал та ін.). Стійкість міокарда до гіпоксії, яка притаманна інтенсивним фізичним навантаженням, підвищують засоби, що володіють здатністю покращувати процеси енергозабезпечення (заборонені триметазидин і мільдоній, вищеназвані натрію аденозинтрифосфат і АТФ-лонг, сукцинат та інші метаболіти циклу Кребса, кислота глутамінова, аспаркам, тощо), а також такі електрон-акцептори, як аскорбінова кислота і рибофлавін. До поширених у спорті незаборонених кардіотропних фармакологічних засобів належать також антиоксиданти (токоферолу ацетат, ліпін, есенциале, кверцетин, церулоплазмін, епаргрісеовіт та ін.) [19].

У практиці спортивної кардіології застосовуються також засоби, які знижують потребу міокарда у кисні та поліпшують його кровопостачання, що, в першу чергу, пов'язано із утворенням оксиду азоту [30]. Такі фармакологічні засоби сприяють зменшенню об'єму циркулюючої крові, кінцевого діастолічного тиску, поліпшенню кровопостачання субендокардіальних шарів міокарда, зниженню навантаження на нього і потребі його у кисні, а також нормалізують обмін (особливо енергетичний) речовин у міокардіоцитах та ендотеліоцитах [37.]. При визначенні ефективності таких фармакологічних засобів поряд з оцінкою біохімічних та гематологічних параметрів гомеостазу повинні здійснюватися процедури, які допомагають дослідити функціональний стан серцево-судинної системи спортсмена на етапах підготовки, зокрема, електро- та ехокардіографія.

Особливу увагу серед МЗ у практиці спортивної кардіології приділяється засобам, які здатні поліпшувати енергозабезпечення міокарда. Серед них, на наш погляд, важлива роль належить L-карнітину (*англ.* L-carnitine; *син.* левокарнітин, вітамін B_6 , вітамін B_{11}) – природній субстанція, яка за структурою є γ -бутиробетайном та споріднена вітамінам групи В, саме за що L-карнітин часто називають вітаміноподібною речовиною; проте вітаміном у чистому вигляді він не є, оскільки організм за нормальних умов може синтезувати його в достатній кількості. Рівень L-карнітину є гомеостатичним, тобто весь його надлишок ефективно виводиться з організму і

понаднормово він не нагромаджується. Основна фізіологічна роль L-карнітину – транспорт довголанцюгових жирних кислот в мітохондрії крізь внутрішню мембрану цих субклітинних структур безпосередньо у кристи, де й відбувається аеробний метаболізм жирних кислот з вивільненням енергії [39]. Як довели результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного в 2007 році в Італії, призначення L-карнітину в добовій дозі 2 г протягом 6 міс приводило до активізації фізичної та розумової діяльності; піддослідні особи визначали поліпшення настрою, підвищення витривалості та працездатності, ріст загального тонусу [35]. L-карнітин володіє антиоксидантною активністю, сприяє збільшенню накопичення АТФ і креатинфосфату, пом'якшує прояви окисного стресу [28, 34] і, таким чином, опосередковано позитивно впливає на скорочувальну здатність міокарду [38].

Виключне значення L-ізоформи карнітину (D-ізомер не є фізіологічно активним) для метаболічних процесів організму стає очевидним в умовах значних витрат енергетичних ресурсів, наприклад, у випадку інтенсивних захворювань, інтенсивних фізичних та/або емоційних навантажень, а також при незбалансованому харчуванні. Крім поліпшення процесів обміну та росту, L-карнітин також володіє іншими важливими властивостями для практики підготовки спортсменів, зокрема, сприяє зменшенню ознак фізичного та психічного перенапруження, здійснює кардіо-, гепато- та нейропротективну дію, а також має помітні імуностимулюючі здатності [8, 25, 32].

Медикаментозні засоби на основі L-карнітину володіють антиаритмічною та стрес-протективною дією і здатні підвищувати поріг резистентності до фізичного навантаження [35], прискорювати перебіг процесів постнавантажувального відновлення шляхом донатації енергії та компенсації лактат-ацидозу; водночас L-карнітин сприяє зниженню ступеня цитолізу міоцитів під час інтенсивних навантажень [22, 23]. Оскільки тренувальний і змагальний процес кваліфікованих спортсменів супроводжується використанням значної кількості енергії в клітинах, у тому числі, в кардіоміоцитах, відсутність адекватної метаболічної підтримки призводить до порушення структури та функціонального стану м'язових волокон серця та заміщенню їх сполученою тканиною. Таким чином, подібні зрушення створюють основу не тільки зниження скорочувальної здатності міокарду, але й небезпечні можливості розвитку перенапруження і різних патологічних станів (наприклад, міокардіосклерозу), аж до раптової серцевої смерті спортсменів.

Слід відзначити, що у зв'язку з посиленням вимог Всесвітньої антидопінгової агенції, починаючи з 2015 року не можна використовувати кардіотропні субстанції, заборонені по класу S4 "Гормони та метаболічні модулятори", зокре-

ма, триметазидин (Предуктал^{MR}), а з 2016 року заборонений й мельдоній – структурний аналог гамма(γ)-бутіробетаїну (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонат), фармакологічними представниками якого є Ангіокардил, Вазомаг, Метамакс, Мідолат, Мілдроксин, Мілдронат, Капікор, Олвасол та ін.; під заборону знаходяться також похідні самого мельдонію, зокрема, мельдонію метонат (український препарат Вазпро®).

Гамма-бутіробетаїн є прекурсором ендогенного L-карнітину, з чого можна зробити висновок, що він не належить до чужорідних для організму хімічних субстанцій, а його ефекти відзначаються фізіологічними потребами клітин в умовах ішемії та гіпоксії. Відомо, що застосування препаратів на основі синтетичних структурних аналогів γ-бутіробетаїну, до яких мельдоній, пригнічуючи активність ферменту γ-бутіробетаїнгідроксидази, призводить до зменшення транспорту довголанцюгових жирних кислот крізь мембрани мітохондрій і заважає накопиченню у клітинах активованих форм ненасичених жирних кислот – похідних ацилкарнітину та ацилкоферменту А [31], попереджуючи таким чином їх негативний вплив. Іншою відомою на сьогодні точкою прикладання впливу γ-бутіробетаїну в організмі є також його дія на переніс органічних катіонів за допомогою транспортеру типу 2 (OCTN2) з наступними адаптивними змінами в гомеостазі клітинної енергії [27].

Внаслідок зниження концентрації ендогенного L-карнітину посилено синтезується γ-бутіробетаїн, для якого характерні також вазодилататорні властивості. В умовах гіпоксії та ішемії тканин структурні аналоги γ-бутіробетаїну відновлюють баланс між доставкою кисню та його витратою клітинами [41], попереджають порушення транспорту АТФ, водночас з цим активують гліколіз, що відбувається без додаткового витрачання кисню [31]. Сучасна спортивна фармакологія позиціонує структурні аналоги γ-бутіробетаїну як субстанції, що поліпшують якість життя атлетів, тобто у даному випадку мова не йде про пряме підвищення працездатності, а лише про протекторну дію препаратів на основі мельдонію.

З урахуванням заборони таких кардіопротекторів для захисту міокарду від метаболічних зрушень, притаманних спорту вищих досягнень, в розпорядженні будь-якого спортивного лікаря і кардіолога, зокрема, залишається не так багато низькотоксичних і водночас ефективних фармакологічних препаратів.

На сьогодні в Україні зареєстровано декілька лікарських препаратів на основі L-карнітину, зокрема вітчизняні триметабол, кардонат, стифімоп, а також зарубіжні карніель (елькар) і гепадіф, які можуть бути застосовані як альтернатива синтетичним аналогам γ-бутіробетаїну. Існують дослідження щодо можливості та доцільності застосування одного з вітчизняних препара-

тів на основі природного L-карнітину – кардонату – для стимуляції фізичної працездатності при збереженні високого профілю його безпеки для спортсменів [7]. Унікальність фармакологічної композиції кардонату полягає в особливому сполученні найважливіших амінокислот та вітамінних факторів, які не тільки здатні попереджувати розвиток або сприяти корекції дефіциту L-карнітину в організмі, але й беруть участь в регуляції процесів пластичного та енергетичного обміну, нормалізації функціонування тканин і органів, а також належать до кофакторів підтримки гомеостазу організму в цілому. Такі властивості дозволили нам позиціонувати кардонат як незаборонений анаболічний препарат з цитопротекторною дією, який бере участь у підтримці функціонального стану міокарду, що й обумовлює раціональність та безпеку застосування цього лікарського препарату в спортивній кардіології з метою збереження стану здоров'я та якості життя юних і кваліфікованих спортсменів.

Висновки

1. Для зниження лікарського навантаження на організм, профілактики виникнення визначеного спектру побічних явищ у спортсменів під час лікування кардіологічної патології, а також з метою підтримки скорочувальної здатності міокарду та функціонального стану серцево-судинної системи в умовах інтенсивних фізичних навантажень більш раціональним представляється використання фармакологічних засобів метаболічного та метаболітотропного характеру.

2. Одним з таких представників є вітаміноподібна субстанція L-карнітин, яка, забезпечуючи підтримку широкого спектру біохімічних та фізіологічних процесів, створює обґрунтовані передумови для застосування фармакологічних засобів на його основі як для профілактики і лікування у спортсменів перенапруження серця та кардіологічних захворювань, в патогенезі яких лежать метаболічні перебудови (початкові стадії кардіоміопатії), так і для підтримки ергогенних властивостей організму. При цьому не порушуються вимоги антидопінгових інстанцій та не створюються умови для відсторонення спортсменів від змагального процесу.

Перспективи подальших досліджень полягають, по-перше, в пошуку нових кардіотропних фармакологічних засобів для спорту з одночасною ергогенною дією, по-друге, у проведенні поглибленого аналізу ефективності існуючих та новостворених метаболітотропних засобів на основі γ-бутіробетаїну.

Література

1. Барсуков А.В. Триметазидин модифицированного высвобождения в лечении пациентов с тяжелым течением хронической ишемической болезни сердца: от теории к реальной клинической практике / А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской // Consilium medicum. Кардиосоматика. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 11–17.
2. Белоцерковский З.Б. Сердечная деятельность и функциональная подготовленность у спортсменов / З.Б. Белоцерковский, Б.Г. Любина. – М.: Сов. спорт, 2012. – 548 с.

3. Богуш А.В. Влияние применения кардиоцитопротекторов при кардиохирургических вмешательствах на развитие миокардиальной дисфункции в послеоперационном периоде / А.В. Богуш, А.Ю. Сморгалов, Ю.Д. Бричкин, Е.В. Сандалкин // Мед. альманах. – 2015. – № 3 (38). – С. 120–124.
4. Безопасность лекарств. Руководство по фармадзору / [А.П. Викторов, В.И. Мальцев, Ю.Б. Белоусов и др.]; под общ. ред. Викторова А.П. – К.: МОРИОН, 2007. – 239 с.
5. Гаврилова Е.А. Современные представления об адаптации аппарата кровообращения к физическим нагрузкам / Е.А. Гаврилова, А.О. Шеренков, В.В. Давыдов // Рос. мед.-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2007. – № 4. – С. 133–139.
6. Фармакология спорта; под общ. ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы / [Н.А. Горчакова, Я.С. Гудивок, Л.М. Гунина и др.]. – К.: Олимп. лит.-ра, 2010. – 639 с.
7. Гунина Л.М. Место метаболитотропного препарата "кардонат" в практике подготовки высококвалифицированных гребцов на байдарках и каноэ / Л.М. Гунина, В.В. Безуглая, О.А. Чередниченко // Научные труды НИИФКиС Республики Беларусь. – 2013. – Вып. 13. – С. 224–229.
8. Гунина Л.М. Влияние метаболитического полипротектора Кардонат на толерантность квалифицированных спортсменов к физическим нагрузкам / Лариса Гунина, Сергей Олишевский, Роза Гуменюк [и соавт.] // Наука в олимп. спорте. – 2013. – № 1. – С. 56–60.
9. Гунина Л.М. Метаболічні аспекти впливу фізичних навантажень: оксидативний стрес та адаптація / Л.М. Гунина, О.В. Носач // Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – № 4. – С. 237–243.
10. Гунина Л.М. Механізми реалізації ергогенних властивостей антиоксидантних засобів за інтенсивних фізичних навантажень у кваліфікованих спортсменів: автореф. дис. ... д-ра біол. наук: спеціальність 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / Л.М. Гунина. – К., 2015. – 36 с.
11. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л.М. Житникова // Рос. мед. журн. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 137–143.
12. Киричек Л.Т. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции / Л.Т. Киричек, М.Г. Шербань // Междунар. мед. журнал. – 2012. – № 2. – С. 103–108.
13. Косарев В.В. Панангин в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Рос. мед. журн. – 2012. – Т. 34. – С. 1660–1664.
14. Мазур Н.А. Внезапная сердечная смерть / Н.А. Мазур. – М.: МЕДПРАКТИКА, 2003. – 148 с.
15. Макарова Г.А. Фармакологическое обеспечение спортивной деятельности: реальная эффективность и спорные вопросы / Г.А. Макарова – М.: Сов. спорт, 2013. – 231 с.
16. Макарова Г.А. Фармакологическое обеспечение в системе подготовки спортсменов / Г.А. Макарова. – М.: Сов. спорт, 2003. – 160 с.
17. Рубашкин А.А. Расчет потоков K^+ , Na^+ и Cl^- через плазматическую мембрану животной клетки с Na^+/K^+ -насосом, котранспортерами НКСС и NS и ионными каналами с учетом невольмановского выпрямления в K^+ -каналах. Норма и апоптоз / А.А. Рубашкин, В.Е. Юринская, А.А. Веренинов // Цитология. – 2010. – Т. 52, № 7. – С. 568–573.
18. Смоленский А.В. Кардиальные факторы, лимитирующие физическую работоспособность спортсменов / А.В. Смоленский, А.В. Михайлова // ЛФК и массаж. – 2009. – № 7. – С. 22–26.
19. Спортивная фармакология и диетология; под ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной. – М.-СПб.-К.: Диалектика, 2008. – С.17–34, 135–145.
20. Усачева Е.В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии / Е.В. Усачева // Рос. мед. журн. – 2016. – № 9. – С. 546–559.
21. Федорова О.А. Препараты калия и магния в современной клинической практике / О.А. Федорова // Укр. мед. часопис. – 2014. – №1(99). – С. 69–75.
22. Чекман И.С. Кардиопротекторы – клинико-физиологические аспекты / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, В.О. Минцер // Укр. мед. журн. – 2003. – № 6 (38). – С. 18–25.
23. Кардиопротекторы / [И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова и др.]. – К.: Наукова думка, 2005. – 204 с.
24. Чистякова Ю.С. Эффективность применения Предуктала^{MR} у спортсменов с патологическим спортивным сердцем / Ю.С. Чистякова, Л.М. Гунина // Людина, спорт і здоров'я: Мат. II Всеукр. з'їзду фахівців із спорт. мед. та лікувальної фізкультури. – К., 2008. – С. 86.
25. Brass E.P. Carnitine and sports medicine: use or abuse? / E.P. Brass // Annal. N.-Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1033. – P. 67–78.
26. Circu M. L. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis / M.L. Curce, T.Y. Aw // Free Radic. Biol. Med. – 2010. – Vol. 48, N 6. – P. 749–762.
27. Dambrova M. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity / M. Dambrova, M. Makrecka-Kuka, R. Vilskersts // Pharmacol Res. – 2016 [Electronic resource] pii:S1043-6618(15)30171-7.
28. Djordjevic D. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players // D. Djordjevic, D. Cubrilo, M. Macura [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2011. – Vol. 351, N 1-2. – P. 251–259.
29. Ferrari R. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review / R. Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1033. – P. 79–91.
30. Goto C. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans / C. Goto, K. Nishioka, T. Umemura [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2007. – Vol. 20, N 8. – P. 825–830.
31. Inoue F. Effect of sports activity on carnitine metabolism. Measurement of free carnitine, gamma-butyrobetaine and acylcarnitines by tandem mass spectrometry / F. Inoue, N. Terada, H. Nakajima [et al.] // J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl. – 1999. – Vol. 731, N 1. – P. 83–88.
32. Karanth J. Oxidative stress and antioxidant status in rat blood, liver and muscle: effect of dietary lipid, carnitine and exercise / J. Karanth, K. Jeevaratnam // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2005. – Vol. 75, N 5. – P. 333–339.
33. Kindermann W. Die physiologische herzhypertrophie (sportherz) / W. Kindermann, J. Scharhag // Dtsch. Z. für Sportmed. – 2014. – N 12. – S. 327–332 (Article in Dutch).
34. La Guardia P.G. Protection of rat skeletal muscle fibers by either L-carnitine or coenzyme Q10 against statins toxicity mediated by mitochondrial reactive oxygen generation / P.G. La Guardia, L.C. Alberici, F.G. Ravagnani, R.R. Catharino, A.E. Vercesi // Front Physiol. – 2013. – N 4. – P. 103–107.
35. Malaguarnera M. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial / M. Malaguarnera, L. Cammalleri, M.P. Gargante [et al.] // Am. J. Clin. Nutrition. – 2007. – Vol. 86, N 6. – P. 1738–1744.
36. Maron B.J. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death / B.J. Maron, A. Pelliccia // Circulation. – 2006. – Vol.114, N 15. – P. 1633–1644.
37. Martindale J.J. Uncoupling of increased cellular oxidative stress and myocardial ischemia reperfusion injury by directed sarcolemma stabilization / J.J. Martindale, J.M. Metzger // J. Mol. Cell Cardiol. – 2013. – Vol. 67C. – P. 26–37.
38. Pandareesh M.D. Ergogenic effect of dietary L-carnitine and fat supplementation against exercise induced physical fatigue in Wistar rats / M.D. Pandareesh, T. Anand // J. Physiol. Biochem. – 2013. – Vol. 82. – P. 132–141.
39. Pistone G. Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue / G. Pistone, A. Marino, C. Leotta [et al.] // Drugs Aging. – 2003. – Vol. 20. – P. 761–767.
40. Rosano G.M. Metabolic therapy: an important therapeutic option for the treatment of cardiovascular diseases / G.M. Rosano, G. Barbaro // Curr. Pharm. Res. – 2008. – Vol. 14, N 25. – P. 2519–2520.
41. Skagen K. The Carnitine-butyrobetaine-trimethylamine-N-oxide pathway and its association with cardiovascular mortality in patients with carotid atherosclerosis / K. Skagen, M. Trøseid, T. Ueland [et al.] // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 247. – P. 64–69.
42. Wallace D.C. Mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine / D.C. Wallace // Ann. Rev. Genet. – 2005. – Vol. 39. – P. 359–407.
43. Zhu Z. Sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels modulate skeletal muscle function under low-intensity workloads / Z. Zhu, A. Sierra, C.M. Burnett [et al.] // J. Gen. Physiol. – 2014. – Vol. 143, N 1. – P. 119–134.
44. Sportwiki: Pharmacology [Electronic resource] - Access mode <http://sportwiki.to/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F>

Реферат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ГАММА-БУТИРОБЕТАИНА В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ: УДАЧНОЕ СОЧЕТАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО И ЭРГОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ.

Гунина Л.М., Безуглая В.В., Винничук Ю.Д.

Ключевые слова: кардиопротекторы, кардиомиоцит, спорт, физические нагрузки, работоспособность, гамма-бутиробетанин.

В настоящее время очень важной задачей спортивной фармакологии и спортивной кардиологии является рациональный поиск и оценка эффективности защиты сердечнососудистой системы спортсменов, которая лимитирует стимуляцию физической работоспособности в большинстве видов спорта и при ненадлежащей кардиопротекции может стать главной причиной ухудшения здоровья и качества жизни, а также внезапной смерти спортсменов. Эта задача значительно усложняется в современных условиях в связи с постоянным ужесточением антидопинговых санкций (запретом использования за два последних года триметазидина и мельдония), что значительно ограничивает возможности спортивных кардиологов. Поэтому наиболее обоснованным выходом из сложившегося положения является использование метаболитотропных средств, в частности на основе гамма-бутиробетанина (L-карнитина). Широкий спектр физиологического и биохимического действия этой субстанции в организме дает возможность даже в условиях длительных интенсивных физических нагрузок опосредованно повлиять на физическую и умственную работоспособность спортсменов. Комплексное действие на организм фармакологических средств на основе гамма-бутиробетанина дает возможность его использования на всех этапах подготовки с высокой эффективностью кардиопротекторного и эргогенного эффекта.

Summary

PHARMACOLOGICAL AGENTS BASED ON GAMMA-BUTYROBETAINE IN SPORTS MEDICINE: GOOD COMBINING OF CARDIOPROTECTIVE AND ERGOGENIC EFFECTS.

Gunina L.M., Bezuglaya V.V., Vinnichuk Yu.D.

Key words: cardioprotectors, cardiomyocyte, sport, exercise, efficiency, gamma-butyrobetaine.

At present, one of the important task of sport pharmacology and sport cardiology is searching for and assessing of the effectiveness of the measures aimed at protecting the cardiovascular system of athletes, which limits the stimulation of physical performance in most sports and in cases of improper cardioprotection can be a major cause of ill health and quality of life, as well as the sudden death of athletes. This problem is much more complex in modern conditions due to the continuous toughening of anti-doping sanctions (ban on the use of trimetazidine and meldonium the last two years), which greatly limits the ability of sports cardiologists. Therefore, the most reasonable way out of this situation is to use metabolite tropic agents, and in particular those on the basis of gamma-butyrobetaine (L-carnitine). A wide spectrum of physiological and biochemical actions of this substance in the body makes it possible even in conditions of prolonged strenuous downloads indirectly to influence the physical and mental fitness of athletes. The complex pharmacological effect produced by means of gamma-butyrobetaine on the body enables its use at all stages of the sport training with high cardioprotective ergogenic effect.