НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ

ОЧЕРКИ СПОРТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ТОМ 2

ВЕКТОРЫ ФАРМАКОПРОТЕКЦИИ

Под редакцией
Н.Н.КАРКИЩЕНКО и В.В.УЙБА

Москва, Санкт-Петербург
2014

УДК 615.21:615.272:616.092.6
ББК 52.8+75.0
О 952

ОЧЕРКИ СПОРТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
ТОМ 2. ВЕКТОРЫ ФАРМАКОПРОТЕКЦИИ
под редакцией Н.Н.Каркищенко и В.В.Уйба

ISBN 978-5-91753-077-2

Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Оковитый С.В. Очерки спортивной фармакологии. Том 2. Векторы фармакопротекции / под редакцией Н.Н.Каркищенко и В.В.Уйба. М., СПб.: Айсинг, 2014, – 448 с. 1500 экз.

В многотомном научном издании впервые на большом объеме собственных результатов и данных литературы впервые проанализирован и обобщен опыт разработки, доклинического изучения, клинических и специальных испытаний и апробаций высококвалифицированными спортсменами различных фармакологических средств поддержки здоровья и работоспособности.

Издание предназначено для специалистов в областях фундаментальной и спортивной медицины, фармакологии, военной медицины и медицины экстремальных состояний, связанных с решением вопросов управления функциональным состоянием человека, работоспособностью, восстановлением функциональных резервов, профилактики постстрессорных нарушений здоровья, а также для спортсменов, студентов и аспирантов медицинских, фармацевтических и спортивных вузов.

In a multi-volume scientific edition for the first time on a large volume of own results and literature data for the first time to analyze and summarize the experience of development, preclinical studies, clinical trials and special approvals and elite athletes of various pharmacological agents to support the health and performance of sportsmen.

The publication is intended for professionals in the fields of basic and sports medicine, pharmacology, medicine and military medicine extreme conditions, issues functional state of human capacity for work, restoration of functional reserves, prevention of health problems after stress, as well as for sportsmen, students and post-graduate medical, pharmaceutical and sports schools.

© ФГБУН НЦБМТ ФМБА России
© Каркищенко Н.Н.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках не обычное научное издание, а обобщение многолетнего опыта (нашего личного и наших учеников и сотрудников) работ по коррекции функционального состояния и фармакологической поддержки спортсменов, а также других специалистов, деятельность которых связана с предельно переносимыми физическими и нервно-эмоциональными нагрузками. Мы, авторы, не случайно остановили свой выбор на такой не часто встречающейся форме научного повествования, как очерки. Очерки подразумевают выражение авторского мнения, авторской позиции, взглядов, даже если они и не претендуют на роль «истины в последней инстанции», истины строго доказанного научного факта. Нам нравится то, чем мы занимались много лет и занимаемся до настоящего времени, и эту увлеченность и, одновременно с этим, строгую красоту научного поиска, мы и хотели отразить в предлагаемых Вашему вниманию материалах.

В ближайшие годы в России пройдет масса интереснейших спортивных мероприятий мирового и континентального уровней, включая Олимпийские игры. Отмечающийся в последнее десятилетие рост популярности спорта, строительство новых спортивных объектов, развитие детско-юношеского спорта наряду со спортом высших достижений, все это делает спорт и все, что с ним связано, важным для очень многих людей. Увеличились и государственные вложения в развитие спорта, спортивной науки, спортивного здравоохранения. Все это касается и такого, ранее закрытого для широкой публики, научного медицинского направления, как спортивная фармакология. Во многом решение серьезных научно-практических задач по поддержке состояния здоровья и физических возможностей спортсменов требует от врачей команд, тренеров, организаторов спортивной медицины широкого кругозора и понимания границ применимости различных медицинских технологий у спортсменов, объективной (основанной не на впечатлениях спортсменов и тре-

неров, не на рекламе производителей и циркулирующих в спортивной и околоспортивной среде слухах, а на серьезных научных работах), оценке потенциальной и реальной эффективности различных фармакологических средств, перспективности и безопасности для спорта различных новых научных изысканий и инновационных решений. Необходимые для этого научные подходы и материалы и представлены в этом издании.

Там, где это представлялось возможным, мы пытались показать подходы к индивидуализации (персонификации) фармакологической поддержки спортсменов, понимая, что это представляет особый интерес для спорта высших достижений. Ведь именно спортсмен, за счет предельной мобилизации своей воли, душевных и физических сил, преодолевая боль и усталость, иногда и ценой потери здоровья, добывает в бескомпромиссной борьбе такие важные для победы, команды, болельщиков и страны, секунды, миллиметры и граммы. И именно ему, конкретному спортсмену, должны быть адресованы усилия спортивных врачей, достижения современной спортивной фармакологии. Важное значение при подготовке материалов к изданию мы придавали вопросам, связанным с профилактикой нарушений здоровья у спортсменов, продлению их спортивного долголетия. Современная фармакология спорта высших достижений – это не только сплав новейших знаний и технологий, но и искусство получения нужных результатов с помощью ограниченного набора разрешенных фармакологических средств. Обоснование подходов к этому и демонстрация некоторых возможностей современной фармакологии было неявной, но отчетливо стоящей перед авторами задачей.

«Очерки спортивной фармакологии» задуманы нами как многотомное, продолжающееся издание. И первый его том посвящен современным методическим принципам и подходам к решению задач спортивной фармакологии, разработке и апробации специализированных фармакологических средств, особенностям переноса результатов на спортсменов из других областей клинической медицины. В последующих томах этого издания будут рассмотрены вопросы применения фармакологических средств в интересах повышения работоспособности и выносливости спортсменов, ускорения процессов восстановления после истощающих нагрузок, профилактики срывов работоспособности из-за развития у спортсменов специфических стрессовых и иммунодефицитных состояний. Не остались в стороне от нашего внимания и вопросы, связанные со спортивным питанием и использованием различных фармнутриентов, попадающих в организм спортсмена в составе специализирован-

ных средств спортивного питания и иных средств фармакокоррекции для спортсменов. В последующем, при позитивной оценке читателей и специалистов, новые тома очерков могут быть посвящены частным вопросам поддержки здоровья спортсменов при отклонениях в нормальной работе различных органов и систем. Подготовка таких материалов в фоновом режиме нами уже осуществляется.

Представленные в главах Очерков материалы, графики и таблицы, не только являются иллюстративным материалом для отражения взглядов авторов. Они представляют (возможно, в неполном виде) результаты широкого круге выполненных исследований, начиная с советских времен и до настоящего времени. Некоторые исследования выполнялись в интересах космонавтики, военной медицины, медицины катастроф и экстремальных ситуаций. Проведение таких исследований, проходивших в условиях воздействия неблагоприятных и экстремальных факторов, требовало участия многочисленных испытателей-добровольцев, врачей-исследователей и их помощников, которым авторы выражают свою искреннюю признательность. Точно также мы выражаем свою благодарность спортсменам и тренерам, врачам команд, с которыми приходилось тесно работать в процессе апробации тех или иных фармакологических средств в реальном тренировочном и соревновательном процессах.

Настоящее издание предназначено для специалистов в областях фундаментальной медицины, спортивной медицины, фармакологии, военной медицины и медицины экстремальных состояний, экологической физиологии и гигиены труда, связанных с решением вопросов управления функциональным состоянием человека, работоспособностью, восстановлением функциональных резервов, профилактики постстрессорных нарушений здоровья. Авторы полагают, что оно будет также интересно спортсменам и тренерам, организаторам спорта, аспирантам и студентам спортивных и медицинских ВУЗов, родителям юных спортсменов, а также всем людям, заинтересованным в победах Российского спорта.

Авторы с признательностью воспримут критические замечания и пожелания, направленные на улучшение издания и его дальнейшее развитие.

Авторы выражают свою искреннюю благодарность сотрудникам лабораторий НЦБМТ, а также кафедры фармакологии и НИЛ обитаемости Военно-медицинской академии, без совместных исследований с которыми была бы невозможна подготовка данного издания.

ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТЕРМИНЫ

CD	кластер диффернцировки
G-белок	белок, связанный с ГТФ
GPCR-рецепторы	рецепторы к серпентинным ГТФ-связывающимся белкам
HSP	белок теплового шока
IgA	иммуноглобулин А
IgG	иммуноглобулин G
IgM	иммуноглобулин М
IL	интерлейкин
Inf	интерферон
MHC	главный комплекс гистосовместимости (сокр. от англ. major histocompatibiliti complex)
Na-K-АТФаза	ферментная система переноса ионов натрия и калия через мембрану с затратой энергии АТФ
pH	водородный показатель, показатель кислотности среды
pO2	парциальное давление кислорода
PWC170	показатель физической работоспособности при пульсе 170 уд/мин
P/O	коэффициент окислительного фосфорилирования
TNF	фактор некроза опухолей
WADA	Всемирное антидопинговое агентство
Агонист	действующий также, имитирующий действие естественного лиганда на рецептор
АДД	артериальное давление диастолическое
АДС	артериальное давление систолическое

АДФ	аденозин-дифосфорная кислота
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АМФ	аденозин-монофосфорная кислота
Антагонист	блокирующий действие естественного лиганда на рецептор
АОС	антиоксидантная система
АТФ	аденозин-трифосфорная кислота
АТФаза	фермент, разрушающий АТФ
Аффинитет	способность вещества связываться с рецептором
БТШ	белок теплового шока
ВАДА	Всемирное антидопинговое агентство
ВП	вызванные потенциалы
ВПСП	возбуждающий постсинаптический потенциал
Г-6-ФДГ	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
Гипоксия	кислородное голодание, состояние дефицита кислорода
Гликолиз	распад глюкозы
Глюконеогенез	синтез глюкозы из «шлаков обмена»
Гомоцистинурия, цистатионурия	повышенное содержание соответствующего вещества в моче
ГПО	глутатионпероксидаза
ГТФ	гуанозин-трифорсфорная кислота
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер, барьер «кровь - мозг»
ДА	дофамин
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА	дезоксифенилаланин
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВ	индекс восстановления

К,Mg-АТФаза	ферментная система переноса ионов магния и калия через мембрану с затратой энергии АТФ
Каталаза	фермент, разрушающий перекись водорода
КФ	креатинфосфат
КФК	креатинфосфокиназа
КЧСМ	критическая частота слияния мельканий
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
Лиганд	соединение, специфически связывающееся с рецептором
ЛП ПЗМР	латентный период простой зрительно-моторной реакции
ЛП СЗМР	латентный период сложной зрительно-моторной реакции
МАО	моноаминооксидаза - фермент, окисляющий моноамины (адреналин, норадреналин, серотонин)
МДА	малоновый диальдегид
Метилмалонатацидемия, лактатацидемия	повышенное содержание соответствующей органической кислоты в крови
МОД	минутный объем дыхания
МОК	минутный объем кровообращения
МПК	максимальное потребление кислорода
МППМ	модуль переходного процесса мозга
мРНК	матричная РНК
НАД	никотинамидаденилдинуклеотид
НАДН	никотинамидаденилдинуклеотид восстановленый, с присоединенным протоном
НАДФ	никотинамидаденилдинуклеотидфосфат
НАДФН	никотинамидаденилдинуклеотидфосфат восстановленый, с присоединенным протоном

НЖК	ненасыщенные жирные кислоты
НЦБМТ	Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России
ОКС	оксикортикостерон
ПАСК	пара-аминосалициловая кислота
Плацебо	индифферентное, не активное лекарственное вещество, находящееся в той же лекарственной форме, что и исследуемое
ПОЛ	перекисное окисление липидов
РГУ	Ростовский государственный университет
Рецептор	специфическая структура, воспринимающая сигнал (химический, физический)
РНК	рибонуклеиновая кислота
РНКаза	фермент, расщепляющий РНК
СДГ	сукцинатдегидрогеназа
СЗМР	сложная зрительно-моторная реакция
СОД	супероксиддисмутаза, фермент, разрущающий супероксид-радикал
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПМ	спектральная плотность мощности
СТГ	соматотропный гормон
ТБК	тиобарбитуровая кислота
ТТГ	тиреотропный гормон
УВФ	уровень функциональных возможностей
УКФУ	универсальный комплекс физических упражнений
УО	ударный объем сердца
УР	устойчивость реакций
Фармакоадаптация	применение фармакологических средств для ускорения приспособления организма к действующему неблагоприятному фактору

Фармакогенетика	раздел фармакологии, изучающий геномные реакции на лекарственные средства
Фармакодинамика	раздел фармакологии, изучающий действие лекарственного вещества на организм (механизм действия, основные и побочные эффекты, принципы и схемы дозирования, особенности взаимодействия, показания и противопоказания к применению, специфика применения в особых ситуациях)
Фармакопротекция	применение фармакологических средств для ослабления действия какого-либо неблагоприятного фактора
Фармакореабилитация	применение фармакологических средств для компенсации последствий действия неблагоприятных факторов, активацию восстановления нарушенных функций
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ФУС	функциональный уровень системы
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	центральная нервная система
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭГ	электрограмма
Экстремальный	достигший максимальной степени, крайний, предельный; выходящий из рамок обычного, чрезвычайный
ЭПР	электронный парамагнитный резонанс
ЭЭГ	электроэнцефалограмма

ВВЕДЕНИЕ

Анализируя опыт различных работ по фармакологической поддержке деятельности человека при неблагоприятных (экстремальных или субэкстремальных) воздействиях факторов профессиональной (в том числе спортивной) деятельности, можно выделить три принципиально отличающихся стратегий:

- стратегия фармакопротекции, направленная на ослабление действия неблагоприятных факторов (патогенетическое противодействие основным повреждающим факторам, снижение интенсивности патологического процесса);
- стратегия фармакоадаптации, направленная на приспособление организма к действию неблагоприятных факторов (адаптационная оптимизация компенсаторных и приспособительных реакций, направленная на повышение специфической и неспецифической резистентности организма при действии не критических по интенсивности повреждающих или экстремальных воздействий);
- стратегия фармакореабилитации, направленная на компенсацию последствий действия неблагоприятных факторов деятельности, активацию восстановления нарушенных функций.

В рамках стратегии фармакопротекции рассматриваются преимущественно подходы, связанные с противодействием энергодефицита клеток, защиты субклеточных структур от повреждения активными формами кислорода и свободными радикалами, борьба с формирующимся утомлением, перетренированностью, спортивным стрессом и спортивным вторичным иммунодефицитом.

Иммунитет спортсмена – это способность его противостоять внешней агрессивной природе. Прежде всего – бактериям и микробам, которые ежесекундно атакуют нас. В нормальном состоянии иммунитет справляется с этими атаками без труда. Но как только происходит какой-либо стресс – организму становится справляться с давлением на него сложнее. А стрессом может быть что угодно – переохлаждение, усталость, недосыпание, нервная ситуация и т.д. Все это является стрессами для организма. И, конечно же, стрессом являются тренировки. И сила иммунитета проявляется именно в способности не ослабляться под действием стресса. Чем сильнее стресс он способен преодолеть – тем сильнее иммунитет [197].

Одним из ключевых понятий, отражающих особенности существования живого организма в изменяющихся условиях среды, является адаптация. Адаптация может рассматриваться с разных направлений: как устойчивое состояние, характерной особенностью которого является возможность длительной и полноценной жизнедеятельности в конкретных неблагопри-

ятных условиях; как процесс перехода из одного стационарного состояния в другое, более адекватное изменившимся условиям существования; как свойство, отражающее способность оптимизировать реакции организма в ответ на изменение каких-либо физических, химических или социально-психологических параметров среды обитания.

NB! Под адаптацией понимают системный ответ организма на длительное или многократное воздействие окружающей среды, обеспечивающий выполнение основных задач деятельности и направленный на достижение адекватности первичной реакции и минимизацию реакции платы.

Этот ответ связан с изменением структуры гомеостатического регулирования [289] за счет гено- и фенотипически обусловленной нормы реакции [312]. Адаптацию определяют гомеостатические процессы и реакции, которые направлены на поддержание стационарного состояния и координацию комплексных процессов устранения (или ограничения) действия неблагоприятных факторов, на выработку или сохранение оптимальных форм взаимодействия организма и среды в изменившихся условиях его существования [37, 123, 292].

Проблема адаптации организма спортсмена к экстремальным нагрузкам спортивной деятельности сопряжена с механизмами неспецифической резистентности организма, и ее решение возможно лишь с полным пониманием взаимодействия триады нейрогуморальной, антиноцицептивной и иммунной систем. Прогресс спортивной фармакологии и спортивной медицины в целом в рамках стратегии фармакоадаптации будет заметен после расшифровки интимных механизмов стресс-лимитирующих процессов, фармакогенетической регуляции экспрессии генов белков резистентности, кинетических характеристик базовых ферментов, роли ДНК, матричных РНК, ядерных протеаз и иных фундаментальных реперов этих процессов.

NB! Стратегии фармакологической поддержки основываются на четком понимании свойств тех фармакологических препаратов, которые входят в апробированный арсенал спортивной медицины.

Стратегия фармакореабилитации подразумевает использование огромного массива знаний о фармакологической поддержке восстановления нарушенных функций сердечно-сосдистой, нервной, пищеварительной, костно-мышечной и других функциональных систем организма, а также процессов восстановления после предельно переносимых и истощающих нагрузок [38, 422], закономерностей формирования фазы суперкомпенсации, путей выведения из состояния переутомления, перетренированности, астенизации, зашлакованности организма [425, 428, 429].

ЧАСТЬ I.

ВЕКТОРЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Описание фармакологических средств укладывается в следующую логическую структуру фармакологических знаний о лекарственном препарате:

- классификация (принадлежность к группе);
- типовой механизм (молекулярный – если установлено) действия, исходя из принадлежности к группе;
- мишени воздействия;
- основные физиологические и биохимические эффекты (исходя из мишеней и типового механизма действия);
- основные показания к применению (исходя из основных эффектов фармакологической группы);
- типичные нежелательные эффекты (исходя из типового механизма действия), осложнения и противопоказания к применению;
- отличия препарата от близких к нему по группе (сравнительная характеристика по взаимодействию с мишенями, наличию дополнительных механизмов действия, специфических эффектов, силе и длительности действия, путям введения, переносимости, безопасности, особенностям всасывания, распределения по организму, метаболическим изменениям и выведения и т.д.);
- применение в особых случаях (беременность, лактация, тяжелые случаи сердечной, почечной и печеночной недостаточности);
- взаимодействие с другими препаратами (и иными методами лечебного воздействия).

Так как любое фармакологическое воздействие (в том числе – на спортсмена) связано с основными эффектами и механизмами действия лекарственных средств, которые объединяются под общим наименованием «фармакодинамические свойства» того или иного препарата, мы посчитали целесообразным в качестве первого раздела этого тома дать краткое описание основным понятиям (применительно к спортивной фармакологии) фармакодинамики и фармакогенетики лекарственных средств.

Глава 1.

Основные понятия фармакодинамики

К вопросам, рассматриваемым фармакодинамикой лекарственных средств, относятся:

- виды лекарственной терапии,
- виды и особенности действия лекарств,
- основные эффекты, возникающие при их приеме (как позитивные, так и негативные),
- типовые механизмы действия лекарств на функциональном, органном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях,
- особенности взаимодействия с другими препаратами,
- особенности дозирования, в том числе – при тяжелых заболеваниях и особых состояниях,
- признаки передозировки и оказание помощи.

NB! Фармакодинамикой называют раздел фармакологии, занимающийся изучением изменений, происходящих в организме под действием лекарственных веществ.

Виды действия лекарств

В зависимости от места формирования эффекта различают местное, резорбтивное и рефлекторное действие лекарственных веществ. **Местным** называется действие лекарственного вещества, развивающееся в месте его введения (применения). Примером местного действия является разогревающий эффект мазей (финалгон, капсикам, гевкамен и др.).

Резорбтивным называется действие лекарственного вещества, развивающееся после его всасывания в организм и попадания в целевые ткани и органы, где расположены рецепторы, реагирующие на данное вещество. В качестве примера резорбтивного действия можно привести применение панангина (калиевая и магниевая соль аспарагиновой кислоты) для уменьшения судорожной готовности мышц после нагрузок. Резорбтивное действие, в свою очередь, может быть обусловлено прямым или непрямым (опосредованным, косвенным) влиянием лекарственного вещества на эффектор. В качестве примера **прямого** действия лекарственных веществ может быть приведено противострессовое действие

бензодиазепиновых транквилизаторов (седуксен), а **косвенного** – способность мочегонного препарата Триампур снижать артериальное давление.

Рефлекторное действие является одной из форм опосредованного действия лекарственных веществ. Особенность рефлекторного действия связана с процессами взаимодействия молекул лекарства с окончаниями чувствительных нервов, возникновении импульса возбуждения, передающегося по определенным рефлекторным дугам и вызывающего реакцию эффекторных органов (например, при действии отхаркивающих, раздражающих и др. веществ). В качестве примера применения рефлекторных средств в спортивной медицине можно привести использование нашатырного спирта (вдыхание носом паров для профилактики обморочных состояний при задержке дыхания и натуживании) у тяжелоатлетов перед выходом на помост.

Специфическое или **избирательное** действие определяется взаимодействием определенных лекарственных веществ только со специфическими рецепторными структурами (понятие рецептора см. ниже), вследствие чего первичная фармакологическая реакция развивается только при стимуляции определенных мембранных, внутриклеточных и других специфических структур организма. В медицинской практике специфическое действие лекарств часто рассматривается как органо- или тканеспецифическое (кардиотропное, нейротропное, иммунотропное, гепатотропное и т.д.).

Неспецифическое действие развивается, если лекарственное вещество не оказывает непосредственного влияния на определенные рецепторные структуры, а воздействует на ряд функций тканей и клеток (например, угнетающее действие ингаляционных наркотических средств или солей тяжелых металлов).

Главное или основное действие лекарственных веществ – это то действие, с помощью которого достигается терапевтический эффект препарата, которое является целью применения препарата. Остальные реакции и эффекты, возникающие одновременно с основным, называются **побочными**. Побочное действие и нежелательные эффекты лекарственных средств связаны с токсическим действием препаратов, аллергенностью, эмбриотоксичностью, тератогенностью, мутагенностью, бластомогенностью, развитием периферических эффектов, связанных с угнетением или активацией симпатической и парасимпатической нервных систем, а также с воздействием на ЦНС и т.д.

Обратимое действие лекарственных веществ связано с тем, что после прекращения фармакологического воздействия восстанавливаются исходные функции и деятельность органов и систем, на которые проводилось фармакологическое воздействие. **Необратимое** действие лекарственных веществ может быть связано с необратимым связыванием веществ с рецепторами или даже с повреждением и разрушением различных структур организма.

Характеристики фармакодинамического эффекта

Для осуществления количественной оценки и проведения сравнительной характеристики фармакодинамического эффекта принято использовать такие понятия, как максимальный эффект лекарственного препарата, его вариабельность и избирательность. В то же время используются и такие характеристики, как латентный период до наступления действия лекарственного средства, время развития максимального эффекта и продолжительность действия, которые подчиняются общим закономерностям и описываются формально-логическими моделями [182, 189, 190, 218].

NB! Латентный период определяется промежутком времени между введением лекарственного вещества в организм и моментом попадания молекул лекарственного вещества в целевой орган, где развивается фармакологический эффект, обусловленный взаимодействием молекул препарата с рецептором.

Скорость транспорта молекул лекарственного препарата в орган-мишень определяется фармакокинетическими особенностями всасывания и распределения лекарственного средства. Скорость наступления максимального эффекта также зависит от фармакокинетики лекарственного средства. Продолжительность действия обусловлена, главным образом, скоростью метаболизма и выведения лекарственного препарата из организма. При увеличении дозы лекарственного вещества уменьшается латентный период, увеличивается выраженность фармакодинамического эффекта, удлиняется продолжительность действия препарата. Фармакологический эффект можно рассматривать как элемент управления нарушенных функций организма с помощью лекарств [183, 201, 205, 210].

Типовые механизмы действия лекарственных веществ

В настоящее время известно 6 основных (типовых) механизмов действия лекарственных средств:

Физико-химический механизм (ингаляционные анестетики накапливаются в липидном слое мембран нейронов с нарушением функций мембран-ассоциированных белков; антациды химически нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока; гидрокарбонат натрия ощелачивает мочу и тем самым усиливает выведение органических кислот; холестирамин сорбирует на себе холестерин пищи, выводя его из обмена; вяжущие средства вызывают коагуляцию белков слизистых; диметилсульфоксид является растворителем, нарушающим тканевые барьеры в месте введения, и тем самым способствующим всасыванию вводимого вместе с ним другого лекарственного вещества);

Субстратный механизм (глюкоза, фруктоза, энергодающие органические кислоты, макроэрги, аминокислоты, фосфолипиды, предшественники нуклеотидов, макроэлементы, соли железа) а также «ложные субстраты», встраивающиеся в метаболическую цепочку или связывающие соответствующие ферменты (метилдофа, цитостатики-антиметаболиты фторурацил, меркаптопурин, противовирусные рибавирин, ацикловир);

Ферментный механизм (панкреатин, фестал, мезим и др. – ферменты поджелудочной железы, нормализующие пищеварение и усвоение организмом питательных веществ; лидаза – гиалуронидаза, вызывающая деполимеризацию гиалуроновой кислоты – основного внеклеточного компонента соединительной ткани, и снижающая барьерные функции тканей; L-аспарагиназа, разрушающая дефицитный для некоторых опухолевых клеток аспарагин, и тормозящая их деление; коллагеназа, способствующая обновлению коллагена связок в процессах восстановления после травм);

Рецепторный механизм (взаимодействие лекарственного вещества со специализированной структурой биосубстрата – *рецептором* – участком мембраны, активными и регуляторными центрами ферментов, белками ионных каналов, регуляторными участками ДНК в хромосомах)

Каскадный (триггерный) механизм (нейропептиды [39, 40], гипоталамические рилизинг-факторы; индукторы интерферонов). Первичное взаимодействие лекарственного препарата со своим субстратом осуществляется по рецепторному действию, но при этом или собственно препаратом, или продуктами его разрушения запускаются каскады активации – ингибирования различных регуляторных процессов, в том числе – на уровне экспрессии различных генов.

Энерго-информационный механизм (для гомеопатических средств)

Основным типовым механизмом действия лекарственных средств является рецепторный.

Лекарства и рецепторы

Современная фармакологическая наука рассматривает терапевтическое и побочное действие лекарственных средств как следствие их взаимодействия со специфическими макромолекулами, называемыми рецепторами. Рецепторами называются компоненты клетки или организма, которые взаимодействуют с лекарственными препаратами и запускают последовательность биохимических или иных процессов, ведущих к развитию лекарственного эффекта.

Основной механизм действия лекарственных средств, обеспечивающий их специфические эффекты – *рецепторный*. Он подразумевает наличие специализированной структуры – рецептора (от лат. *recipe* – воспринимаю, беру), и вещества, способного специфически (и чаще всего – обратимо) с ним связаться – лиганда.

NB! Способность вещества связываться с рецепторами описывается термином «аффинитет», а способность возбуждать рецептор при связывании – термином «внутренняя активность».

Лекарственные вещества, обладающие аффинитетом к рецепторам определенного типа и обладающие внутренней активностью, имитируют эффект воздействия на рецептор эндогенного лиганда и называются миметики (адреномиметики, холиномиметики, ГАМК-миметики, и др.).

Лекарственные вещества, обладающие аффинитетом к рецепторам определенного типа, но не обладающие внутренней активностью, не способные вызвать в рецепторе ту же конформационную пересройку, что и эндогенный лиганд, и фактически экранирующие рецептор от эндогенного лиганда, называются блокаторами или литиками (адреноблокаторы, холинолитики, дофаминоблокаторы, и т.д.).

Рецепторная теория строится на следующих основных принципах:

- существуют количественные взаимоотношения между дозой или концентрацией лекарственного вещества и эффектом;
- селективность действия препаратов зависит от особенностей взаимодействия молекул препарата с рецептором;
- особенности взаимодействия препарата и рецептора зависят от размеров молекул, их формы и электрического заряда;

- активность реакции рецепторов на воздействие препаратов модулируется другими веществами (агонистами, частичными агонистами и антагонистами, инверсными агонистами, аллостерическими модуляторами). Большинство лекарственных препаратов и эндогенных веществ являются агонистами рецепторов, т.е. вызывают изменения функций рецепторов, связываясь с ним. Чистые фармакологические антагонисты, связываясь с рецептором, препятствуют развитию эффекта, так как сами не оказывают специфического воздействия на рецептор и в то же время препятствуют действию агонистов.

Рецепторная теория базируется на том, что все рецепторы равноценны, одинаково доступны и способны взаимодействовать с веществом, а развивающийся эффект пропорционален числу занятых рецепторов. Максимальный эффект достигается, когда все рецепторы заняты и динамика этого процесса может быть описана уравнением Михаэлиса–Ментен [203, 546, 556]. Эффект лекарства определяется не только способностью образовывать комплекс вещество-рецептор, но и обусловливается сродством (аффинитетом) вещества к рецептору и степенью активации последнего. Степень сопряженности процессов взаимодействия лекарства и рецептора принято оценивать с помощью параметра, называемого внутренней активностью.

NB! Аффинитет и внутренняя активность фармакологических веществ зависят от химической структуры и физико-химических свойств вещества, однако проявляются только при его взаимодействии с рецепторами.

Развитие рецепторной теории привело к появлению понятия вторичных передатчиков. Например, действие многих медиаторов, гормонов и лекарственных веществ связано с активностью циклических нуклеотидов. Адреналин повышает фосфорилазную активность, стимулируя фермент аденилатциклазу, усиливая синтез цАМФ, который, в свою очередь, активирует ферменты, контролирующие протекание мембранных или внутриклеточных процессов.

Природа рецепторов

Химическая структура рецепторов взаимосвязана со структурой молекул лекарственных препаратов. Для успешного взаимодействия молекулы лекарственного препарата и рецептора должны выполняться два условия: комплементарность (т.е. соответствие формы рецептора и

препарата по типу соответствия «ключа и замка») и распределение электрических зарядов (положительным зарядам на рецепторе должны соответствовать отрицательные на молекуле лекарственного препарата и наоборот).

Белки-регуляторы. В настоящее время, пожалуй, лучше всего изучены особенности строения рецепторов, которые являются белками-регуляторами. К ним относятся рецепторы, осуществляющие взаимодействие с нейропередатчиками, аутакоидами (физиологически активными веществами тканевого происхождения) и гормонами. Одновременно они обладают способностью взаимодействовать и с молекулами лекарственных препаратов. К числу наиболее распространенных типов регуляторных рецепторов относятся GPCR-рецепторы, представляющие собой серпентинные белки, взаимодействующие через внутриклеточные ГТФ-связывающие белки (G-белки) с ферментами (аденилатциклазой, гуанилатциклазой, фосфолипазой С, протеинкиназой С, тирозинкиназой). Более подробно о серпентинных белках и их роли в механизмах фармакологического воздействия мы говорили в главе 10 первого тома Очерков.

Ферменты. Ферменты, выступая в качестве рецепторов к лекарственным препаратам, могут активироваться или угнетаться при взаимодействии с ними (например, дигидрофолатредуктаза угнетается антибластомным препаратом метотрексатом).

Транспортные белки. Натрий-калиевая АТФаза наружной мембраны кардиомиоцитов (если точнее – то ее SH-группы в области активного центра фермента) связывается сердечными гликозидами, выполняя роль мембранного рецептора к ним.

Структурные белки. Структурный белок – тубулин может взаимодействовать с колхицином и препаратами из группы нестероидных противовоспалительных средств.

Мембранные белки. Белковые макромолекулы, встроенные в структуру клеточных мембран, выполняют функции специфических рецепторов в процессе нейропередачи. Например, широко известен никотиновый холинорецептор, который, связываясь с ацетилхолином, влияет на транспорт натрия через ионные каналы, улучшая его проникновение внутрь клетки, и служит в качестве начальной стадии запуска процесса распространения возбуждения по соответствующему нерву.

Лекарственные средства связываются в организме не только рецепторами, которые обеспечивают их основное, специфическое

действие, но также еще и со многими другими макромолекулами и даже клетками – белками плазмы крови и тканей, ферментами, эритроцитами другими форменными элементами крови, жировыми клетками.

NB! Подобные места связывания лекарств называются молчащими рецепторами или вторичными акцепторами, а также местами депонирования.

Первоначальные представления классических теорий рецепторов, согласно которым эффект пропорционален фракциям рецепторов, связанных с лекарством, в настоящее время пересмотрены. Считалось, что максимальный эффект достигается при стопроцентной оккупации рецепторов. Развитие молекулярной фармакологии дало понимание, что максимальный эффект развивается после связывания с лекарственным веществом *критической части рецепторов*. При этом наиболее прочные связи – ковалентные, но устанавливаются также ионные, водородные и ванн-дер-вальсовы связи, обеспечивающие высокую обратимость связи лиганда с рецептором.

Концентрации и эффекты лекарств

Зависимость «концентрация – эффект» при взаимодействии рецепторов с агонистами в идеальном случае описывается кривой, которая представляет собой гиперболу (рис. 1)

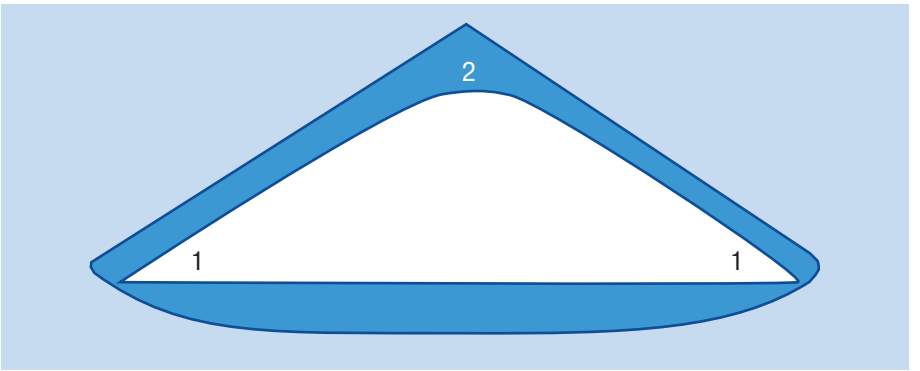


Рис. 1. Типовая гипербола, характеризующая взаимосвязь «Концентрация – эффект» при взаимодействии агониста с рецепторами. 1 – нарастающая и спадающая ветви, 2 – купол гиперболы, соответствующий максимуму эффекта.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{C + K_{50}} \quad (1)$$

где E – эффект, соответствующий концентрации C, E_{max} – максимально возможный эффект; K_{50} – концентрация препарата, вызывающая EC_{50}. Изменение концентрации лекарств может быть достигнуто при использовании регуляторных пептидов и наноинженерных инновационных средств [196, 204, 208, 213, 219].

Конкурентные и необратимые антагонисты

Антагонисты рецепторов связываются с рецепторами, но не активируют их. Действие антагонистов заключается в блокаде эффектов агонистов. Антагонисты подразделяются на два основных класса: конкурентные антагонисты и необратимые антагонисты.

Концентрация конкурентного антагониста, которая вызывает угнетение основного эффекта агониста на 50%, называется IC_{50}. Однако следует помнить, что для каждого конкретного агониста существует своя индивидуальная величина IC_{50}. Если сродство антагониста к рецептору является очень высоким, то рецептор становится неспособным взаимодействовать с агонистом после связывания с антагонистом, который фактически становится необратимым. Оставшееся небольшое количество незанятых рецепторов даже при высокой концентрации агониста в этом случае будет уже неспособно скомпенсировать антагонизм. Частичные агонисты вызывают меньший эффект, чем полные агонисты. В то же время они также могут вступать в конкурентные взаимоотношения с полными агонистами, что также может приводить к снижению основного эффекта.

«Сопряжение» рецепторов с эффекторами

Взаимодействие лекарства и организма зависит от строения и физико-химических свойств лекарственных веществ. Независимо от особенностей конформационных изменений, которые наблюдаются при взаимодействии рецептора с лигандами – это всего лишь один из этапов, необходимых для развития фармакодинамического эффекта, которому может предшествовать еще ряд других этапов. Процесс, включающий в себя ряд этапов, протекающих от занятия рецептора до полного развития эффекта, называется процессом «сопряжения» в рамках рецепторно-эффекторного комплекса.

В настоящее время для лекарственных средств описано три главных механизма сопряжения возбуждения рецептора и клеточного ответа:

Рецептор-канальное сопряжение (например, возбуждение Н-холинорецептора сопряжено с открытием натриевого канала и деполяризацией мембраны, ГАМК-рецептора – с открытием хлорного или калиевого канала и гиперполяризацией мембраны);

Рецептор-ферментное сопряжение, реализуемое серпентинными рецепторами, сопряженными через ГТФ-связывающие G-белки с аденилатциклазой, гуанилатциклазой, фосфолипазой С, тирозинкиназой и другими рецептор-ассоциированными ферментами;

Рецептор-рецепторное сопряжение (например, бензодиазепиновые препараты связываются со своими рецепторами, при этом происходит изменение конфигурации ГАМК-бензодиазепин-барбитуратного хлорионофорного комплекса с повышением его чувствительности к низким концентрациям ГАМК; стероидные гормоны после связывания с цитозольным рецептором транслоцируются в ядро клетки и связываются с рецепторами на нуклеопротеидных комплексах ДНК, делая доступными для считывания специфические гены).

Взаимодействие лекарственных средств

Основные варианты взаимодействия лекарственных препаратов включают в себя ряд определений: синергизм – взаимное усиление эффектов; аддитивность – суммирование эффектов лекарственных средств; потенцирование – усиление эффекта одного вещества под действием другого, причем простая сумма эффектов в этом случае была бы ниже эффекта, развившегося в результате взаимодействия; антагонизм – ослабление эффекта одного вещества под действием другого. Эти виды взаимодействий присутствуют и в рамках другой классификации, которая включает в себя четыре типа взаимодействий: фармацевтический, фармакокинетический, фармакодинамический, а также физиологический.

Фармацевтические взаимодействия

Реализуются в при непосредственном взаимодействии молекул веществ (например, в одной жидкости, сложном порошке, таблетке, капсуле) или же в организме при химических процессах между молекула-

ми лекарственных веществ. Одним из механизмов реализации такого взаимодействия является химический тип взаимодействия. В результате таких реакций чаще всего образуются нерастворимые комплексы, дающие осадок.

В основе фармацевтического взаимодействия могут лежать и физические процессы, в частности, адсорбция, которая играет важную роль в процессах связывания молекул лекарственных веществ, например, при использовании активированного угля для лечения отравлений. В ряде случаев фармацевтическое взаимодействие молекул лекарственных веществ, протекающее в организме, трудно отделить от близких по характеру процессов, например, последствий нарушения всасывания или других типов фармакокинетических взаимодействий.

Фармакокинетические взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие реализуется на этапах фармакокинетики лекарственных средств, то есть их всасывания, распределения по организму, депонирования, проникновения через гистогематические барьеры, биотрансформации и выведения. В качестве типичных вариантов фармакокинетического взаимодействия можно привести следующие примеры:

- *Усиление всасывания* – ацетилсалициловая кислота + лимонная кислота (лимонная кислота повышает кислотность желудочного сока, что способствует переводу ацетилсалициловой кислоты в недиссоциированное состояние, повышению ее липофильности и увеличению скорости диффузии через гистогематический барьер слизистой желудка; этот эффект использован в препарате Цитрамон для ускорения развития обезболивающего действия);
- *Задержка всасывания* – тетрациклин + препараты железа (в желудочно-кишечном тракте образуются плохо диссоциируемые комплексы, в результате чего всасывание обоих препаратов нарушается);
- *Уменьшение связывания с белками плазмы* – дикумарин + бутадион (бутадион вытесняет дикумарин из связи с белками плазмы крови, в результате чего свободная фракция дикумарина увеличивается, что ведет к повышению его активности и развитию кровотечений);
- *Ускорение биотрансформации* – рифампицин + фенобарбитал (фенобарбитал ускоряет биотрансформацию противотуберкулезного

антибиотика рифампицина, в следствие чего его концентрация в крови снижается, и если это взаимодействие не компенсировать изменением дозы и ритма введения рифампицина, то жизнедеятельность возбудителя туберкулеза не подавляется, и заболевание не лечится);

- *Замедление биотрансформации* – дикумарин + левомицетин (левомицетин угнетает активность ферментов печени, разрушающих многие ксенобиотики, в том числе – лекарственные препараты, в результате чего скорость биотрансформации дикумарина замедляется, при повторных приемах он начинает накапливаться в организме, что ведет к его передозировке и развитию опасных для жизни кровотечений);
- *Замедление экскреции* из-за увеличения реабсорбции в почках – морфин + натрия гидрокарбонат (натрия гидрокарбонат вызывает защелачивание мочи, и лекарственные вещества – соли органических оснований переходят в менее ионизированную и более липофильную форму, в силу чего лучше реабсорбируются в почках их мочи, их выведение замедляется, что способствует повышению тканевой концентрации морфина и усилению его действия вплоть до появления признаков передозировки);
- *Ускорение экскреции* из-за торможения реабсорбции в почках – норсульфазол + натрия гидрокарбонат (натрия гидрокарбонат вызывает защелачивание мочи, и лекарственные вещества – соли органических кислот переходят в более ионизированную и менее липофильную форму, в силу чего хуже реабсорбируются в почках из мочи, их выведение из организма усиливается, концентрация препарата в крови и тканях может стать ниже подавляющего микроорганизмы уровня, что сделает не эффективной проводимую антибактериальную терапию).

Взаимодействие препаратов на этапе всасывания из ЖКТ подтверждено многочисленными примерами и имеет под собой объективную теоретическую основу. Изменение pH содержимого ЖКТ влечет за собой изменение растворимости и степени диссоциации лекарственных средств, в связи с чем меняются скорости их проникновения в кровоток. Известны случаи изменения перистальтики и секреторной активности ЖКТ при использовании слабительных средств, холиноблокаторов, антихолинэстеразных средств, ганглиоблокаторов.

Взаимовлияние лекарственных средств, характеризующееся нарушениями всасывания лекарственного препарата, может иметь не только отрицательные последствия, но и использоваться для оптимизации процесса фармакотерапии, например, добавление адреномиметиков в растворы местных анестетиков успешно используется для увеличения длительности обезболивающего действия местных анестетиков в стоматологической практике или обезболивании при острых травмах.

Связывание с белками плазмы крови – это взаимовлияние на уровне транспортных и депонирующих систем, роль которых в большинстве случаев выполняют альбумины и преальбумины крови. Примером является увеличение под действием вальпроата натрия (конвулекса) свободных концентраций дифенина, фенобарбитала, гексамидина, диазепама и др. В то же время салицилаты и неэстерифицированные жирные кислоты увеличивают уровни свободного, не связанного с белками плазмы вальпроата натрия, что ведет к повышению его эффективности.

Во многих случаях наблюдается индукция микросомальных ферментов печени, участвующих в биотрансформации лекарственных веществ. При этом увеличивается метаболический клиренс лекарств, и уменьшаются их периоды полувыведения. Активация метаболических превращений влечет за собой образование веществ, которые могут обладать фармакологической активностью, а также проявлять токсичность. Другие лекарственные взаимодействия ведут к угнетению функций микросомальных ферментов, скорость метаболизма ряда препаратов при этом падает, что влечет за собой увеличение длительности их действия и повышает вероятность их кумуляции и проявления токсических эффектов.

NB! Влияние на биотрансформацию лекарственных веществ является одним из наиболее важных механизмов взаимодействия.

Взаимовлияние веществ на интенсивность биотрансформации используется при разработке методик комбинированной терапии, а также создании комбинированных лекарственных препаратов. Так, дофамин, введенный в организм извне, не проникает через ГЭБ, однако его предшественник L-ДОФА, с низкой скоростью проникающий через гематоэнцефалический барьер, захватывается периферическими нейронами и превращается в дофамин. L-ДОФА, входящий в состав комбинированных препаратов мадопар и наком (куда входят также ингибиторы превращения L-ДОФА в дофамин – карбидопа и бенсеразид, не проходящие

через ГЭБ), накапливается в крови до уровня хорошего проникновения через ГЭБ, проникает в мозг и там превращается в дофамин, не вызывая при этом негативных периферических эффектов. Другим классическим примером использования регуляторов биотрансформации является использование дисульфирама (тетурама) – ингибитора метаболизма ацетальдегида, образующегося из этилового спирта, в комплексном лечении алкоголизма.

Фармакодинамические взаимодействия

Одним из видов взаимодействия на уровне рецепторов являются конкурентные взаимоотношения агонистов, конкурирующих за один и тот же рецептор, а также блокада действия агонистов препаратами-антагонистами. Лекарственные вещества могут также модулировать чувствительность рецепторных структур к действию агонистов и блокаторов и, тем самым, изменять интенсивность фармакологических и токсических эффектов.

NB! Фармакодинамическое взаимодействие реализуется на уровне рецепторов, биохимических процессов, функциональных систем.

Многие варианты взаимодействия лекарственных веществ реализуются на уровне их влияния на медиаторные системы. Примером такого взаимодействия может служить синдром токсического влияния антидепрессантов из группы ингибиторов МАО, когда токсические эффекты развиваются вследствие поступления в организм веществ с адреномиметической активностью (в частности, тирамина, содержащегося в сыре, шоколаде, копченостях), которые не инактивируется из-за угнетения функций МАО, которая в норме должна его инактивировать.

Взаимодействия на уровне функциональных систем реализуются посредством развития независимых друг от друга эффектов, затрагивающих разные органы и ткани. Возможность такого взаимодействия используется при создании комбинированных препаратов (например, поливитаминных, или же комбинированных средств для лечения ожогов и язв, содержащих антибиотики и стимуляторы регенерации – левовинизоль, антигипертензивных средств, содержащих мочегонный препарат вместе с ингибиторами ренин-ангиотензиновой систем регуляции артериального давления – коренитек).

Результаты взаимодействия лекарственных средств могут проявляться как в усилении, так и ослаблении их эффектов. При этом различают несколько видов однонаправленного действия (синергизм):

- аддитивное действие, (а + в) < А+В
- суммация, (а + в) = А+В
- потенцирование, оно же супрааддитивное, сверхсуммационное действие, (а+в)>А+В

где *а* и *в* – различные препараты, а А и В – их соответствующие эффекты, (а+в) – эффект совместного применения препаратов *а* и *в*, а А+В – сумма эффектов их раздельного применения.

При этом необходимо учитывать, **что синергизм может развиваться не только по основным, но и побочным (токсическим) эффектам**. Так, при совместном назначении двух нефротоксических препаратов их суммарная нефротоксичность будет реализовываться всегда в виде сверхсуммационного действия, тогда как взаимодействие по основному эффекту чаще всего реализуется в режиме аддитивного (дополняющего) действия.

Именно достижение супрааддитивного действия (потенцирование) по основному эффекту является целью разработки новых комбинированных препаратов.

Наряду с однонаправленным действием лекарственных средств встречается противоположно направленное действие, взаимоослабление эффекта, или антагонизм, который может быть частичным (А+В) < А* или полным (А+В)=0, где (А+В) – эффект совместного применения препаратов А и В, а А* – максимальный по выраженности эффект их раздельного применения.

О лекарственном антагонизме

При взаимодействии лекарства и организма не обязательно должно присутствовать взаимодействие молекул лекарства с рецепторами. Различают химический и физиологический антагонизм. Например, при проявлении химического антагонизма вообще не требуется наличия рецепторов. Так, один из лекарственных препаратов просто может вступать в химическое взаимодействие с другим препаратом.

NB! Физиологическим называется антагонизм, развивающийся между различными регуляторными путями.

Многие физиологические функции контролируются параллельными физиологическими механизмами. Например, ряд метаболических эффектов глюкокортикоидов ведет к повышению уровня сахара в крови, эффекту, который физиологически антагонистичен действию инсулина. Однако глюкокортикоиды и инсулин действуют на совершенно различные рецепторно-эффекторные системы. Клиницисты, используя эти свойства, вводят инсулин, чтобы устранить гипергликемический эффект глюкокортикоидных гормонов, независимо от того, вызвано ли повышение уровня последних за счет эндогенного синтеза, или же это следствие лечения глюкокортикоидами.

Дозы препаратов и клинические эффекты

Для сравнительной оценки действия лекарственных веществ используют такие понятия, как **средняя эффективная доза** (ED_{50}) и **средняя летальная доза** (LD_{50}). Средней эффективной дозой называют дозу лекарственного препарата, необходимую для достижения необходимой выраженности (интенсивности) терапевтического эффекта у 50% больных. Средней летальной дозой называют дозу лекарственного препарата, вызывающую гибель половины экспериментальных животных после однократного введения препарата.

Мощность или активность препарата. При сравнении активности двух препаратов, более мощным (или активным) считается тот, меньшая доза которого вызывает такой же эффект что и большая доза другого препарата. Мощность препарата может определяться его сродством (аффинитетом) к рецептору, а также способностью проникать в органы-мишени, где локализованы рецепторы.

NB! Максимальная эффективность препарата определяется его особенностями взаимодействия с рецепторами или же особенностями сопряжения рецепторно-эффекторной системы с развивающимся окончательным эффектом.

Например, диуретики, действующие только в ограниченной части почечного канальца могут вызывать значительно больший диуретический эффект и элиминацию электролитов, чем те диуретики, которые действуют на протяжении всего почечного канальца.

При сравнении мощности действия двух препаратов с помощью этих показателей можно сказать, что, если для проявления одинаковой ED_{50} требуется 2 мг одного препарата и 200 мг другого, то первый препарат в 100 раз мощнее второго.

Терапевтический индекс

Этот показатель отражает соотношения, существующие между основным и побочным действием лекарственного препарата. Трудности определения минимальных эффективных доз лекарственных препаратов привели к разработке показателя, называемого терапевтическим индексом (*I*) – величины, численно равной отношению средней летальной дозы к средней терапевтической:

$$I = LD_{50} / ED_{50}. \quad (2)$$

Лекарства и реакции

Гиперреактивность – повышенная чувствительность к малым дозам лекарственных препаратов. ***Гиперчувствительность*** – обычно является синонимом развития симптомов лекарственной аллергии. ***Идиосинкразия*** – повышенная чувствительность к малым дозам определенных веществ, обычно сходная по своим проявлениям с аллергической реакцией. В основе идиосинкразии, по современным представлениям, обычно лежит генетически обусловленный недостаток некоторых ферментов.

Толерантность (синоним – гипореактивность) – снижение чувствительности к воздействию лекарственного препарата, выражающееся в уменьшении интенсивности эффекта после введения той же дозы, обычно наступающая после повторных введений препарата или длительного лечения. ***Тахифилаксия*** – толерантность, быстро развивающаяся после введения или приема нескольких доз лекарственного препарата.

Пристрастие или ***лекарственная зависимость*** – неукротимое, болезненное влечение к конкретному препарату, веществу, его повторному приему, определяемое синдромом абстиненции, например, пристрастие к кокаину.

Кумуляция лекарств

Кумуляцией называется накопление лекарственных веществ или ядов, обусловленное слишком частым их введением, вследствие чего могут развиться нежелательные или побочные эффекты вводимого ве-

щества. Различают *материальную кумуляцию* (накопление самого вещества) и *функциональную* (накопление эффектов вещества). Обычно эти показатели (материальный и функциональный) коррелируют между собой, но в некоторых ситуациях функциональная кумуляция не сопровождается материальной. Это может быть связано с такими эффектами, как накопление биологически активного метаболита препарата, или способности метаболита повышать чувствительность рецепторов к исходному препарату.

Изменения концентраций препаратов в месте их действия

Процессы всасывания лекарственных препаратов из места введения у разных больных имеют индивидуальный характер, это же можно сказать и о процессах распределения и элиминации препаратов из организма (более подробно эти вопросы рассматриваются в главе 9 «Фармакокинетика» первого тома Очерков). Все эти фармакокинетические различия могут изменять концентрации препаратов в эффекторных органах, где локализуются рецепторы. Эти различия зависят от возраста, массы тела больного, пола, тяжести заболевания, а также от функций печени и почек данного больного.

Изменения концентраций эндогенных лигандов рецепторов

Этот механизм вносит существенный вклад в вариабельность эффектов лекарственных средств, являющихся фармакологическими антагонистами. Например, обзидан, антагонист β-адренорецепторов, эффективно снижает ЧСС у больных с повышенным уровнем эндогенных катехоламинов, однако он совсем не влияет на тот же показатель у хорошо тренированных бегунов. Лекарственные средства, обладающие свойствами частичных агонистов, могут вызывать еще более интересные эффекты: саралазин – слабый частичный агонист (антагонист с внутренней активностью) рецепторов ангиотензина II, снижает артериальное давление у больных с гипертонической болезнью, вызванной повышенной продукцией ангиотензина II, и повышает его у больных с низкими уровнями ангиотензина и, соответственно, низким уровнем артериального давления.

Изменение лекарствами количества или функций рецепторов

Эффект лекарственных препаратов зависит от увеличения или уменьшения количества рецепторных центров, а также зависит от сопряжения воздействия на рецептор с дистантными эффекторными механизмами. Эти процессы влияют на индивидуальную вариабельность эффектов у различных больных, особенно это касается рецепторов различных биогенных аминов, гормонов и нейропередатчиков. В некоторых случаях изменение количества рецепторов регулируется гормонами. Так, тиреоидные гормоны повышают количество β-адренорецепторов в миокарде и одновременно увеличивают чувствительность сердца к действию катехоламинов.

NB! Снижение количества рецепторов рассматривается как один из адаптационных механизмов, позволяющих клеткам настраиваться на изменяющиеся скорости стимуляции гормонами и нейромедиаторами.

Эти механизмы, возможно, лежат в основе развития тахифилаксии и толерантности. Введение лекарственных препаратов, являющихся антагонистами каких-либо рецепторов, может приводить к увеличению числа этих рецепторов (например, это происходит при введении опиатов, антигипертензивных средств и β-адреноблокаторов). Внезапное прекращение приема препаратов, вызывающих подобные эффекты, ведет к развитию синдрома отмены, который является следствием чрезмерной реакции повышенного количества рецепторов на физиологические концентрации эндогенных соединений.

Особенности реакций на эффекторах

Действие препарата начинается с процесса воздействия на рецептор, однако клинические проявления пострецепторных процессов включают сложные механизмы, которые определяют вариабельность индивидуальных реакций больных в процессе фармакотерапии. Клиницист должен учесть те характеристики организма больного, которые могут повлиять на клиническую реакцию применения данного препарата (пол, возраст, общее состояние здоровья или глубину развития патологического процесса и т д.). Неудовлетворительный результат лечения часто связан с включением компенсаторных механизмов в организме больного, кото-

рые могут нивелировать развитие предполагаемого эффекта препарата. Например, компенсаторное повышение активности симпатической нервной системы и задержка жидкости почками могут привести к развитию толерантности при введении антигипертензивных средств. В подобных случаях следует назначить дополнительный препарат для усиления терапевтического эффекта.

Селективность лекарств

Наличие множества различных классификаций лекарственных средств определяется тем, что в организме больного молекулы лекарственного препарата связываются не только со специфическими рецепторами, но и с теми, которые в настоящее время даже еще не идентифицированы. Полагают, что в человеческом геноме закодировано около 10 000 различных генов, регулирующих синтез определенных белков, сочетания которых могут образовывать огромное количество потенциальных рецепторов.

NB! Даже если лекарственный препарат взаимодействует только с одним типом рецепторов, тем не менее, эти рецепторы могут располагаться в различных клетках и контролировать там множество биохимических функций, что также приводит к непредсказуемым результатам.

В связи со всем вышеизложенным, можно говорить только о селективности действия лекарственных препаратов, но никак об их специфическом эффекте. В то же время селективность действия препарата может быть измерена с помощью оценки величины ED_{50} различных эффектов данного препарата. Эффект, дающий максимальную величину ED_{50}, можно считать основным или главным эффектом препарата (его еще называют *терапевтическим полезным эффектом*), а остальные эффекты можно называть побочными.

Основной и побочные эффекты

И основной, и побочные эффекты действия лекарственного вещества могут быть связаны с его действием на рецепторно-эффекторный механизм. Например, неселективный β-адреноблокатор анаприлин, за счет подавления β1-адренорецепторов в сердце уменьшает частоту сердечных сокращений и снижает его потребность в кислороде (основное

антиангинальное действие), а за счет блокады β2-адренорецепторов на гладких мышцах бронхов устраняет возможность их расслабления и провоцирует бронхоспазм.

Большинство серьезных токсических эффектов, возникающих при лечении больных, возникают вследствие превышения допустимой дозировки лекарственного препарата, например, кровотечения при избытке антикоагулянтов, гипогликемия при использовании инсулина и т.д., иногда подобные эффекты могут возникать также при повышенной чувствительности организма больного к лекарственному воздействию. В подобных случаях рекомендуется вводить несколько различных препаратов в субтерапевтических дозах, суммарное действие сочетания которых даст необходимый лечебный эффект. Например, при лечении гипертонии для устранения подобных осложнений используют сочетание антигипертензивных препаратов с диуретиками.

Действие на идентичные рецепторы, расположенные в различных тканях

Примером препаратов, обладающих подобными свойствами, могут служить сердечные гликозиды, которые, повышая сократимость миокарда, одновременно могут вызывать аритмии, неблагоприятно влиять на функции ЖКТ и зрение. Это происходит из-за их влияния на Na-K-АТФазу клеточных мембран различных тканей и органов. Антибластомные препараты, например, метотрексат, используемый для лечения лейкемии и других злокачественных новообразований, может убивать нормальные клетки в костном мозге и слизистых оболочках ЖКТ, так как он угнетает активность фермента дигидрофолатредуктазы.

Глюкокортикоиды и родственные им препараты, используемые при лечении бронхиальной астмы или в качестве противовоспалительных средств, усиливают катаболизм белков, провоцируют развитие психотических состояний, вызывают ряд токсических эффектов, обусловленных взаимодействием с рецепторами глюкокортикоидов. Для снижения вероятности проявления перечисленных побочных эффектов следует соблюдать три правила: во-первых, лечение начинать с минимальной дозы препарата, вызывающей основной эффект, и следить, не проявятся ли побочные эффекты; во-вторых, использовать препараты, действующие на различные рецепторные механизмы; и, в-третьих, дня исключения

суммации и потенцирования брать препараты, обладающие не совпадающими токсическими эффектами. Например, можно использовать иммунодепрессанты вместе с глюкокортикоидами для лечения воспалительных процессов.

Действие на различные рецепторы

Воздействие лекарственных средств на рецепторы оценивается с помощью сопоставления их активности с воздействием эндогенных физиологических агонистов – катехоламинов, гистамина, серотонина, ацетилхолина, кортикостероидов и т.д. Однако трициклические аптидепрессанты, фенотиазиновые нейролептики, некоторые антиаритмические препараты и т.д. воздействуют сразу на несколько видов рецепторов, как центральных, так и периферических, в связи с чем особенности проявления их побочных эффектов очень многообразны. Способность препаратов к связыванию с различными типами рецепторных структур открывает новые перспективы в разработке средств, обладающих новыми сочетаниями фармакологических свойств.

Глава 2.

Фармакогенетика

Клиническая фармакогенетика – раздел клинической фармакологии, изучающий генетически детерминированные реакции отдельных индивидов популяции, а также больных людей на лекарственные средства.

Чувствительность людей к лекарственным средствам зависит от генотипа. Больные в разной степени реагируют на лекарственные препараты. Показано, что индивидуальная чувствительность ко многим лекарствам колеблется в больших пределах: например, к дикумарину – в 10-13 раз, к бутадиону – в 6-7, к фторотану – в 4 раза. При приеме нортриптилина по 0,025 г 3 раза в день концентрация его в плазме различных индивидов колеблется от 12 до 250 мг/л.

Фармакотерапия некоторых наследственных заболеваний

В заместительной терапии наследственных заболеваний используют метаболиты, не образующиеся в организме больных в связи с генетическим дефектом (например, применение уридиловой и цитодиловой кислот при оротовой ацидурии). Назначение кортикотропина в больших дозах способствует усилению синтеза кислых мукополисахаридов и торможению патологических нарушений при гаргоилизме, синдроме Морхио и других формах наследственного нарушения обмена коллагена. Унитиол, тетацин-кальций и d-пеницилламин применяют для лечения больных гепатолентикулярной дистрофией, дефероксамин – при наследственных гемохроматозах, урикозурические средства и ингибиторы син-

теза мочевой кислоты – для лечения больных первичной подагрой. При лечении наследственных желтух применяется фенобарбитал, повышающий активность уридинфосфат-глюкоуронилтрансферазы. При наследственных заболеваниях эндокринных желез применяются гормональные препараты: альдостерон и дезоксикортикостерона ацетат – при адреногенитальном синдроме; тиреоидин и трийодтиронина гидрохлорид – при семейной форме зоба; панкреатин – при дефиците панкреатической липазы и др.

При некоторых наследственных заболеваниях применяются витамины в сверхдозах. Улучшение клинического состояния больных подострой некротизирующей энцефаломиелопатией наступает в результате применения тиамина в дозах около 1,5 г/сут, у больных детей с дефектом пируватдегидрогеназного комплекса – 0,3-0,6 г/сут, у больных лейцианозом – 0,05-0,1 г/сут. У больных пиридоксинзависимой формой гомоцистинурии в случае назначения пиридоксина по 0,25-0,5 г/сут и более снижается или полностью исчезает гомоцистин из крови и мочи. При наследственной сидероакрестической анемии при лечении пиридоксином в больших дозах (по 0,3-0,8 г/сут в течение 2-3 нед) в сочетании с цианокобаламином (по 200 мкг/сут) развиваются ретикулоцитарный криз и гематологическая ремиссия. В больших дозах назначают никотиновую кислоту при болезни Хартнупа, фолиевую кислоту – при фолатзависимой мегалобластической анемии, цианокобаламин – при цианокобаламинзависимой форме метилмалонатацидемин, препараты витамина D – при фосфат-диабете.

Изменения эффектов лекарств

Возрастание фармакологического эффекта. При наследственной недостаточности сывороточной бутирилхолинэстеразы, недостаточности гидроксилаз печени смешанного типа, семейной вегетативной дисфункции (синдром Райли-Дея), фенилкетонурии и других заболеваниях резко возрастает фармакологическая активность, а значит и токсичность дитилина, дифенина, непрямых антикоагулянтов, фенацетина и др. При недостаточности гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы, наблюдаемой у 0,5% больных синдромом Леша-Найхана и подагрой, нарушается метаболизм аллопуринола, азатиоприна, меркаптопурина (таблица 1).

Таблица 1

Генетические нарушения, при которых резко возрастает фармакологическое действие лекарственных средств

Заболевание, наследуемый дефект и тип наследования	Фармакологические проявления
Недостаточность сывороточной бутирилхолинэстеразы (аутосомно-рецессивный тип)	Предельное удлинение действия дитилина и других эфиров холина
Недостаточность гидроксилаз смешанного типа (аутосомно-рецессивный тип)	Пролонгирование действия и усиление токсичности дифенина, фенацетина, дикумарина, неодикумарина, варфарина
Недостаточность гипоксантин-фосфорибозилтрансфраз (рецессивный тип, сцепленный с Х-хромосомой)	Образование ксантиновых камней, связанное с приемом аллопуринола
Фенилкетонурия (недостаточность фенилаланин-4-гидроксилазы, аутосомно-рецессивный тип)	Предельное усиление действия адреналина и норадреналина. Опасность адреналового шока

Ослабление фармакологического эффекта. Наблюдается при ряде наследственных заболеваний (таблица 2). В таких случаях врач сталкивается с необходимостью резкого увеличения доз препаратов для получения нужного фармакотерапевтического эффекта.

Полное отсутствие эффекта. В силу этнических или индивидуально приобретенных наследственных изменений у больных отсутствует соответствующий рецепторный или иной субстратный аппарат, лишающий препараты проявления их действия.

NB! Отсутствие фармакологического эффекта при приеме препарата отнюдь не означает отсутствия его токсичности!

Например, отсутствуют эффекты: биотина – при биотинрезистентной форме пропионатацидемии; цианокобаламина – при цианорезистентной форме метилмалонатацидемии; пиридоксина – при пиридоксинрезистентной форме гомоцистинурии, цистатионинурии, ксантуренурии; перекиси водорода – при акаталазии и др.

Таблица 2

Примеры генетических нарушений, при которых действие лекарственных средств ослабляется или не проявляется

Заболевание, наследуемый дефект и тип наследования	Фармакологические последствия
Дефицит каталазы (аутосомно-рецессивный тип)	Нет действия перекиси водорода (не разлагается)
Недостаточность глюкозо-6-фосфотазы, (аутосомно-рецессивный тип)	Отсутствие или резкое ослабление гипергликемического действия адреналина, глюкагона
Повышенная активность сывороточной бутирилхолинэстеразы (аутосомно-доминантный тип)	Различные эфиры холина мало активны или полностью неэффективны
Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия, дефект пируватдегидрогенного комплекса, лейкоциноз и другие наследственные тиаминзависимые заболевания (аутосомно-рецессивный тип)	Резкое снижение эффекта тиамина
Гомоцистинурия, цистатионурия, ксантуренурия, пиридоксинзависимый судорожный синдром (аутосомно-рецессивный тип)	Значительное ослабление действия пиридоксина
Наследственная недостаточность w-аминолевулинантсинтетазы (рецессивный тип, сцепленный с Х-хромосомой)	Резкое снижение эффекта пиридоксина, препаратов железа, цианокобаламина
Метилмалонатацидемия (аутосомно-рецессивный тип)	Предельное снижение эффекта цианокобаламина
Пропионатацидемия и другие наследственные нарушения обмена биотина (аутосомно-рецессивный тип)	Резкое ослабление действия биотина
Фосфат-диабет (доминантный тип, сцепленный с Х-хромосомой), а также псевдо-дефицитный D-зависимый рахит; глюкозаминфосфат-диабет, гипофосфатазия, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу и другие наследственные нарушения обмена эргокальциферола)	Препараты эргокальциферола резко утрачивают свою эффективность
Болезнь Хартнупа и другие наследственные нарушения обмена никотиновой кислоты (аутосомно-рецессивный тип)	Ослабление вплоть до отсутствия влияния никотиновой кислоты и ее амида
Наследственные дефекты фолатредуктазы (аутосомно-рецессивный тип)	Фолиевая кислота становится малоэффективной
Синдром толерантности к гормональным препаратам (аутосомно-рецессивный тип)	Паратиреоидин, кортикотропин и другие гормоны утрачивают свою активность

Токсичность лекарств

Возрастание токсичности. Больные с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, генетически предопределенными нестабильными формами гемоглобина, дефектами синтеза глутатиона и глутатион-редуктазы реагируют на многие препараты анемией, гемолитическими кризами, коллапсами, ануриями с содержанием гемоглобина в сыворотке крови до 0,12-0,19 ммоль/л (200-300 мг%), билирубина – 171-260 ммоль/л (10-15 мг%), черным цветом мочи из-за наличия в ней гемоглобина, гемосидерина, уробилина. К препаратам, вызывающим такие проявления, относятся: противомалярийные средства (примахин, хингамин, пентахин, акрихин, хиноцид), жаропонижающие и анальгезирующие препараты (ацетанилид, фенацетин, кислота ацетилсалициловая, амидопирин, антипирин), сульфаниламиды, производные нитрофурана (фурацилин, фуразолин, фуразолидон, фурадонин), викасол, ПАСК, левомицетин, метиленовый синий, бутамид, хинидин и др.

Фторотан, метоксифлуран, эфир для наркоза, циклопропан, дитилин не могут быть использованы для наркоза и комбинированного обезболивания и абсолютно противопоказаны при наследственной предрасположенности к злокачественной гипертермии, поскольку в этих условиях предельно повышается температура тела, развиваются прогрессирующая мышечная ригидность, тахикардия, одышка, цианоз, респираторный и метаболический ацидоз, гиперкалиемия, сочетанная с гипокальциемией, в своей совокупности закономерно приводят больного к смерти (таблица 3).

Таблица 3

Генетические нарушения, при которых резко возрастает токсичность лекарственных препаратов

Заболевание, наследуемый дефект и тип наследования	Токсикологический эффект
Синдромы дефекта в синтезе глутатиона (тип не установлен), нестабильных форм гемоглобина (аутосомно-доминантный тип), а также недостаточности Г6ФД (сцеплен с Х-хромосомой) и глутатионредуктазы эритроцитов (аутосомно-доминантный тип)	Инвертированное или атипичное действие (в виде гемолитического криза и анемии) противомалярийных (приманиха, хингамина, хинидина), жаропонижающих и анальгезирующих препаратов (аспирина, анальгина), сульфаниламидов, производных нитрофурана (фурацилина, фурадонина, фуразолина, фуразолидона), викасола, ПАСК, левомицетина, и др.
Предрасположение к злокачественной гипертермии (аутосомно-доминантный тип)	Злокачественная гипертермия и прогрессирующая мышечная ригидность, вызванные фторотаном, метоксифлураном, эфиром, дитилином
Предрасположенность к апластической анемии (тип не установлен)	Апластическая анемия, вызванная левомицетином

Провоцирующее действие. При печеночных порфириях, метгемоглобинемиях, первичных подаграх, генетически детерминированных гипербилирубинемиях, периодических параличах и других наследственных заболеваниях многие лекарственные препараты обостряют или вызывают психические заболевания, кишечную колику, острую недостаточность печени, почек, ацидозы, вплоть до комы (таблица 4).

Таблица 4

Провоцирующие эффекты лекарств

Заболевание, наследуемый дефект и тип наследования	Провоцирующий эффект
Печеночные порфирии аутосомно-доминантный тип)	Бурное обострение заболевания, вызванное ингаляционными наркозными средствами, спиртом этиловый, барбитуратами, сульфонами, сульфаниламидами, анальгином, гризеофульвином, эстрогенами, дифенином, ноксироном, мепробаматом, препаратами спорыньи
Первичная подагра (аутосомно-доминантный тип)	Обострение патологического процесса, вызванное спиртом этиловым, хлортиазидом, фуросемидом
Синдром Криглера-Наджара, Жильбера и другие наследственные гипербилирубинемии (аутосомно-рецессивный тип)	Рост гипербилирубинемии и усиление желтухи, вызванные противомикробными (сульфаниламидами, левомицетином, ПАСК, новобиоцином), жаропонижающими и анальгезирующими средствами (парацетамолом), викасолом, никотиновой кислотой, барбитуратами, хлоралгидратом, ментолом, камфорой, фенолфталеином, прогестероном и его производными, эстрогенами, средствами для холецистографии
Гемофилии, болезнь Виллебранда (аутосомно-рецессивный тип)	Увеличение кровоточивости и кровоизлияния в связи с приемом ацетилсалициловой кислоты
Болезнь Гамсторна, болезнь Вестфаля (периодический гиперкалиемический семейный паралич, аутосомно-доминантный тип)	Провокация острых приступов хлоридом калия, наркотическими средствами Обострение приступов, спровоцированных инсулином, адреналином, спиртом этиловым, глицеризинатом аммония, синтетическими минералокортикостероидами
Наследственная гиперлипедемия (II, IV, V типов)	Резкое повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови и обострение заболевания, вызванное введением глюкозы
Болезнь Гентингтона (аутосомно-доминантный тип)	Появление непроизвольных хорееподобных движений в связи с приемом леводопы
Генетически детерминированная реакция глазного яблока на гликокортикоиды (аутосомно-доминантный тип)	Повышение внутриглазного давления при закапывании в глаз растворов глюкокортикостероидов

При появлении непрогнозируемых побочных эффектов лекарств врач обязан выполнить медико-генетическое консультирование больного и ограничить или исключить применение агрессивных препаратов. Преодоление наследственной толерантности больных к лекарствам является важным элементом в повышении эффективности лечения, особенно в плане рациональной фармакотерапии.

Часть II.

ВЕКТОРЫ ЭНЕРГООБМЕНА

Физическая нагрузка различной интенсивности в условиях предельной своей переносимости (выраженное утомление) сопровождается резким падением тканевого уровня макроэргических фосфатов (АТФ, КФ), накоплением молочной кислоты и появлением сдвигов кислотно-основного равновесия в сторону ацидоза, а также рядом других взаимосвязанных биохимических и патофизиологических изменений, существенно ограничивающих работоспособность организма человека. Аналогичные сдвиги характерны и для состояния гипоксии, что позволило ввести в научный оборот термин «гипоксия нагрузки» или «двигательная гипоксия» [60, 74, 180, 527].

Выполнение практически всех видов спортивных упражнений связано с возникновением гипоксии как в работающих мышцах и мозге, так и в других органах. Условно все упражнения можно разделить на четыре вида в зависимости от скорости развивающейся тканевой гипоксии: скрытая (латентная), компенсированная, выраженная гипоксия с наступающей декомпенсацией и декомпенсированная тканевая гипоксия. Гипоксическая нагрузка возникает в тех мышцах, которые выполняют большую работу; она и является причиной резкого утомления. Резко выраженная гипоксия может быть причиной нарушения энергетического обмена, проницаемости мембран, а также вести к другим изменениям в организме спортсменов, что сопровождается снижением работоспособности.

При любой гипоксии первично развивается угнетение энергетического обмена, которое проявляется уменьшением содержания креатинфосфата (особенно в головном мозге) и АТФ при одновременном увеличении содержания аденозинди- и аденозинмонофосфорных кислот, а также неорганического фосфата. Это приводит к нарушениям мембранного транспорта, процессов биосинтеза и других функций клетки [85, 86], а также к внутриклеточному лактацидозу, увеличению внутриклеточной концентрации свободного кальция и активации ПОЛ (рис. 2).

Таким образом, в спортивной фармакологии появилось новое направление поиска средств поддержания физической работоспособности – антигипоксанты и антиоксиданты.

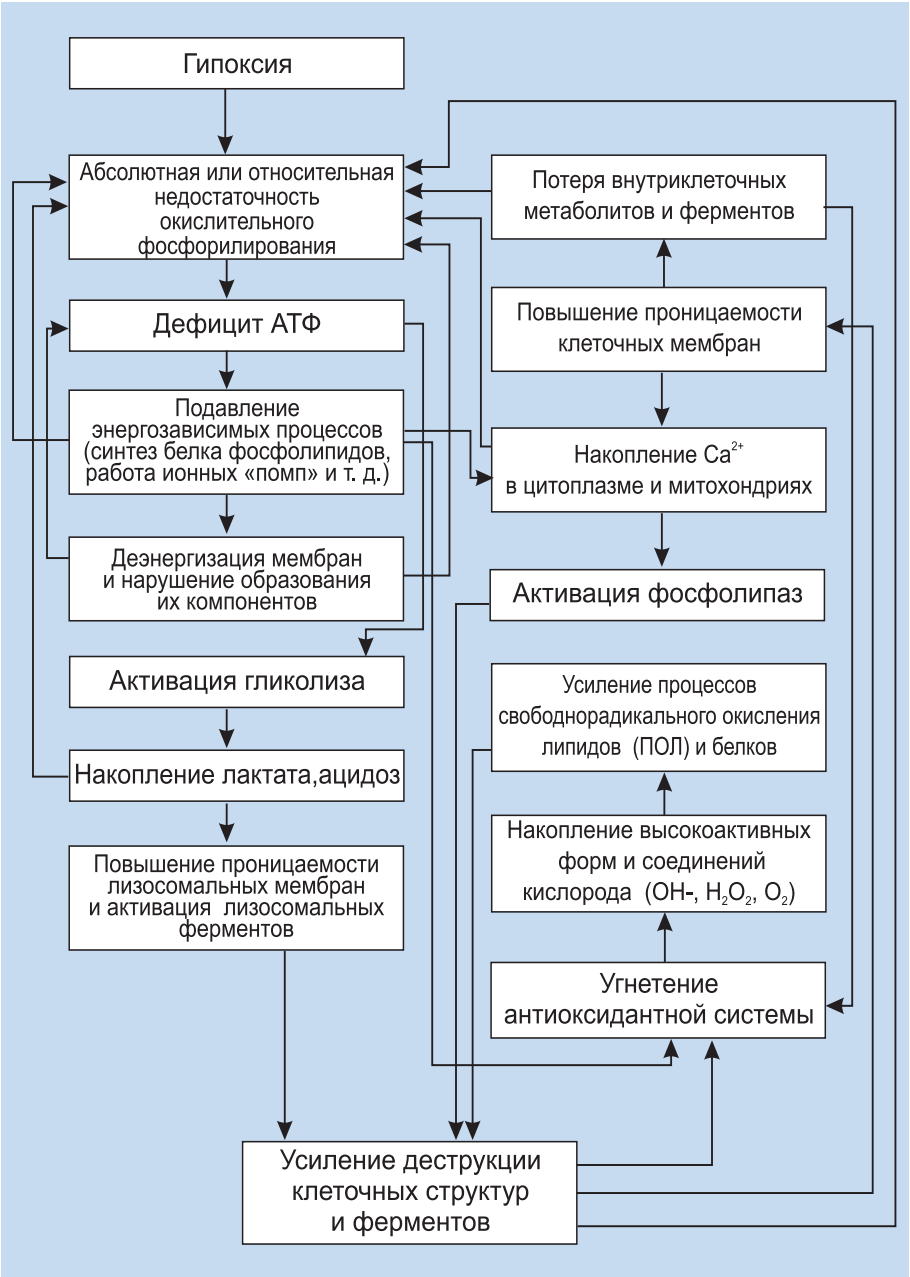


Рис. 2. Некоторые звенья патогенеза гипоксических состояний [317].

Глава 3.

Опасности угнетения энергообмена

Главным патогенетическим звеном при кислородном голодании тканей любой природы является дефицит энергии в клетках. В основе энергообеспечения клеток лежит тканевое дыхание, которое происходит на внутренней мембране митохондрий и заключается в многоэтапном переносе электронов от субстрата к кислороду, восстанавливающемуся до воды. Параллельно из митохондрий выкачиваются протоны, создавая разность потенциалов на мембране, что используется для аккумулирования высвобождающейся энергии путем синтеза АТФ (окислительное фосфорилирование).

Процесс окислительного фосфорилирования осуществляется в митохондриях в три этапа. На *первом* этапе донаторами H^+ (электронов и протонов) являются окисляемые субстраты цикла Кребса и пентозного цикла (сукцинат, пируват, глутамат и др.). В качестве акцепторов H^+ выступают НАД-зависимые дегидрогеназы.

При гипоксии функционирование первого этапа нарушается в первую очередь, а, кроме того, начинает усиленно образовываться ацетальдегид, молекулы которого обладают электрофильным атомом карбонильной группы, содержащим избыточное количество электронов. Ацетальдегид взаимодействует со спиртами, тиолами и аминами с образованием полуацеталей, полукеталей и карбиноламинов. В результате нарушается структура и функция клеточных и субклеточных, в частности митохондриальных, мембран, хроматина и медиаторных систем (в настоящее время для связывания ацетальдегида и его дальнейшего окисления начали применять такие препараты, как глицин, лимонтар или медихронал; в состав лимонтара входят янтарная и лимонная кислоты, а медихронал состоит из фумаровой кислоты, глицина и глюкозы). В случае выраженной гипоксии и существенного накопления ацетальдегида, происходит его взаимодействие с убигидрохиноном (восстановленная форма коэнзима Q), что приводит к повреждению и второго этапа дыхательной цепи.

На *втором этапе* тканевого дыхания передача H^+ от НАДН осуществляется на флавопротеины, сукцинатдегидрогеназу, а затем на коэнзим Q_{10} и цитохром b. Важно подчеркнуть, что система ферментов второго этапа может принимать H^+ и непосредственно от окисляемых субстратов, главным из которых является сукцинат, через флавопротеины 2-4. Поэтому при гипоксии идет усиленное образование сукцината так называемыми короткими путями: из аспартата, глутамата, γ-аминомасляной кислоты и аланина.

Наконец, на *третьем этапе* процесса окислительного фосфорилирования H^+ поступает в систему цитохромов С и далее на кислород. В результате этих реакций образуются вода и углекислый газ.

NB! Нарушение стройного хода митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования, какими бы причинами они не вызывались (недостаток субстратов, дефицит кислорода, разобщение ферментов дыхательной цепи и т.д.) приводит к истощению запасенной в макроэргических связях энергии, необходимой для поддержания всего разнообразия биохимических реакций живого организма.

Повреждающее действие гипоксии усугубляется лавинообразным накоплением недоокисленных продуктов с появлением высокотоксичных свободных радикалов. Продукты перекисного окисления липидов, повреждая мембраны (в том числе – митохондриальные), усугубляют нарушения энергетического обмена, создавая тем самым порочный круг гипоксического повреждения [9]. В условиях интенсивных физических нагрузок возникающий дефицит макроэргов (интенсивное расходование + невозможность ресинтеза со скоростью их потребления) также запускает каскад накопления недоокисленных продуктов, включая продукты перекисного и свободнорадикального окисления [42, 130].

NB! Профилактическое применение антигипоксантов у спортсменов может рассматриваться в качестве средства восстанавливающей терапии.

Энергодефицит и утомление

Интенсивная или длительная работа ведет к развитию утомления, причина которого – недостаточность процессов восстановления физиологических затрат, вызванных работой или ее сочетанием

с неблагоприятным влиянием производственных факторов среды. Утомление – это совокупность временных изменений в физиологическом и психическом состоянии человека, развивающихся в результате напряженной или продолжительной деятельности и ведущих к ухудшению количественных и качественных показателей работы и дискоординации физиологических функций, повышающих физиологическую стоимость работы [305]. В самой общей форме утомление может быть охарактеризовано как обратимое нарушение физиологических и биохимических компонентов гомеостаза, которое компенсируется в послерабочем периоде [60]. Утомление связано с исчерпанием резервных возможностей организма, необходимых для продолжения работы.

NB! Характер нарастания утомления и его конечная величина зависят от индивидуальных особенностей спортсмена, особенностей тренировочного режима и внешних условий спортивной деятельности.

Утомляемость (или подверженность быстрому утомлению) связана с такими индивидуальными особенностями человека, как физическое развитие и состояние здоровья, возраст, интерес к работе, мотивация, волевые черты характера, адаптационный потенциал, эффективность систем восстановления. Из внешних факторов среды большое значение имеют микроклимат, состав воздуха и наличие в нем химических примесей, шум, вибрация, электромагнитные поля и т.д. [159].

Длительная нагрузка, приводящая к развитию утомления, вызывает определенные сдвиги (замедление) в пейсмекерной организации ритмической активности различных физиологических функций, в частности, сердечного ритма, pO_2 ткани различных участков головного мозга, поверхностной электромиограммы мышц. Изменения пейсмекерной активности, сохраняющиеся на протяжении периода отдыха, снижают эффективность механизмов восстановления работоспособности [81] и будут способствовать кумуляции утомления и повышению физиологической стоимости работы (то есть формированию хронического утомления и переутомления).

Важное значение для формирования утомления имеет формирование астенических состояний и реакций. Было установлено, что астенические состояния сопровождаются повышением чувствительности организма к стрессогенным воздействиям и снижают общую резистентность

организма [446]. При интенсивных физических нагрузках часто возникают нарушения регуляции симпатоадреналовой системы – не адекватная интенсивности нагрузки ее гиперактивация на начальных этапах с быстрым истощением и срывом вегетативного обеспечения предельной физической работоспособности [73, 173].

В частности, было отмечено снижение секреции тропных гормонов гипофиза (АКТГ, ТТГ, СТГ, ФСГ) с увеличением секреции пролактина. Наряду с этим было показано снижение (а для некоторых тканей – резкое повышение) чувствительности тканей к глюкокортикоидам и изменение плотности их рецепторов [99]. Не менее важное значение для оптимального протекания метаболических процессов имеют адаптивные изменения уровня инсулина. У астенизированных лиц, как правило, происходит снижение реактивности секреции инсулина, а следовательно, не адекватная метаболическим потребностям регуляция углеводного обмена [36].

При выраженной астении, типичной для состояния переутомления, происходит угнетение реакций энергетического и пластического обмена из-за снижения активности некоторых ферментов. В частности, высоко чувствительны к астении такие ферменты цикла Кребса, как малат- и изоцитратдегидрогеназы, рибосомальные ферменты протеинсинтеза [348]. Необходимость выполнения физических нагрузок в таких условиях сопровождается резкой активацией катаболизма белков [146], в том числе и мышечных [284]. У лиц с астеническими расстройствами было установлено снижение активности физиологической антиоксидантной системы [151], что способствует активации процессов перекисного и свободнорадикального окисления и вторичным метаболическим нарушениям, которые будут снижать метаболическую резистентность организма к гипоксии, гипертермии, интенсивным физическим нагрузкам.

Характерное для астенического синдрома состояние гипоактивации часто проявляется гипокинетическим типом гемодинамики, что затрудняет эффективное кровоснабжение тканей при повышении их метаболической потребности в кислороде и субстратах при физических или иных нагрузках [115, 347, 460, 490].

Типичные для астенических состояний особенности нейроэндокринной и вегетативной регуляции могут существенно влиять не только на физиологические и биохимические механизмы резистентности организма к экстремальным воздействиям, но и на эффективность фармако-

логических средств поддержания работоспособности и жизнедеятельности в таких условиях [50, 150, 471].

Для оценки физиологической стоимости работы с учетом функциональных возможностей отдельного индивидуума принято сопоставлять энерготраты с максимальной аэробной способностью [163] – результирующей способностью аппаратов внешнего дыхания, кровообращения, транспортной способности крови и ферментных систем к переносу и утилизации кислорода в реакциях окислительного фосфорилирования [526].

Не более 1-2 минут могут выполняться нагрузки субмаксимальной мощности (80-90% МПК), характеризующиеся анаэробным типом обмена, где наибольшая часть кислородного запроса потребляется не во время работы, а в восстановительном периоде. Около 30 минут может совершаться работа при полном использовании аэробной способности организма (70-80% МПК). Образующаяся при этом значительная кислородная задолженность требует предоставления перерывов для отдыха, сопоставимых с длительностью работы. При этом важно, чтобы к началу следующего эпизода нагрузки кислородный долг был полностью ликвидирован.

Работа большой мощности (50-70% МПК) может выполняться здоровыми людьми в интервале от 30 минут до нескольких часов и может выполняться лишь эпизодически. Работа умеренной мощности (25-50% МПК) достаточно широко представлена в деятельности людей физического труда, может выполняться в течение нескольких часов, но также эпизодически, при предоставлении во время рабочего периода кратковременных пауз для отдыха. Фактором, ограничивающих возможную длительность таких работ, является не столько величина кислородного долга, сколько снижение углеводных ресурсов или нарушения теплового состояния (перегрев). Работы низкой интенсивности (менее 25% МПК) могут совершаться в течение 8-18 часов [597].

В спортивной литературе встречаются различные термины, связанные с утомлением и его видами – *легкое утомление*, *острое утомление*, *перенапряжение*, *перетренированность*, *переутомление*, однако границы между этими понятиями достаточно часто остаются размытыми. Поэтому мы посчитали целесообразным включить в данный раздел классификацию проявлений утомления (таблица 5), отражающую также картину состояния спортсмена [300].

Таблица 5

Классификация проявлений утомления (по [300], таб. 3)

Вид утомления	Проявление утомления	Состояние спортсмена
Легкое утомление	Развивается после незначительной по объему и интенсивности мышечной работы	Проявляется субъективным чувством усталости. Работоспособность, как правило, не снижена
Острое утомление	Развивается при предельной однократной физической нагрузке	Отмечается слабость, бледность лица, тахикардия, повышение систолического АД на 40-60 мм рт. ст при снижении диастолического АД до уровня 40-60 мм рт.ст. Работоспособность и мышечная сила резко снижены. При проведении функциональных проб сердечно-сосудистой системы – атипичные реакции. На ЭКГ – нарушения обменных процессов в миокарде. Лейкоцитоз в крови. Появление белка в моче.
Перенапряжение	Остро развивающееся состояние после выполнения однократной предельной нагрузке на фоне сниженного функционального состояния организма спортсмена	Общая слабость, вялость, головокружение, иногда обморочное состояние, нарушение координации движений, тахикардия, изменения АД. Нарушения ритма сердца. Атипичная реакция сердечно-сосудистой системы на нагрузку. Увеличение печени (болевой печеночный синдром).
Перетренированность	Развивается при неправильно построенном режиме тренировок (физическая и эмоциональная перегрузка, недостаточный отдых)	Выраженные нервно-психические сдвиги, ухудшение спортивных результатов, нарушение сердечно-сосудистой и нервной систем, снижение сопротивляемости организма к инфекциям.
Переутомление	Патологическое состояние. Наблюдается у спортсменов с неустойчивой нервной системой, при чрезмерных физических нагрузках	Проявления похожи на свойственные перетренированности, но более четко выражены. Спортсмены апатичны, их не интересуют результаты. Нарушен сон. Появляются боли в сердце, расстройства пищеварения, половой функции, тремор пальцев

Основные функциональные и биохимические сдвиги после физической нагрузки разной мощности в точке утомления представлены в следующей таблице (таблица 6).

Таблица 6

Основные функциональные и биохимические сдвиги после физической нагрузки разной мощности в точке утомления (по [60])

Показатель	Максимальная мощность	Субмаксимальная и большая мощность	Умеренная и низкая мощность
Энергетическое обеспечение	Анаэробное	Смешанное	Аэробное
Энергетический резерв: гликоген мышц и миокарда гликоген печени липиды жировых депо фонд аминокислот	Сохранен Сохранен Не используются Сохранен	Истощен Частично истощен Не используется Сохранен	Частично сохранен Истощен Используются Частично использован
Активность ферментов окисления	Не изменена	Повышена	Снижена
Сахар крови	Повышен	Повышен	Снижен
Ацидоз	Отсутствует	Резко выражен	Выражен
Лактат крови	Не изменен	Резко повышен	Повышен
Кетоновые тела в крови	Не изменены	Существенно не изменены	Значительно повышены
Тонус симпатической системы	Повышен	Резко повышен	Снижен
Тонус гипофиз-адреналовой системы	Повышен	Резко повышен	Снижен
Температура тела	Незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
Потеря жидкости и электролитов	Нет	Нет	Большая
АТФазная активность мышц	Повышена	Повышена	Снижена
Морфологические изменения (митохондрии, мембраны)	Нет	Нет	Обнаруживаются
Ферменты сыворотки	Не изменены	Существенно не изменены	Значительно увеличены
Включение аминокислот в белки	Не изменено	Быстро восстанавливается	Медленно восстанавливается
Скорость восстановления работоспособности	Минуты	Многие минуты, часы	Часы, дни

При утомлении накапливающиеся в ходе выполнения физических нагрузок в мышцах продукты деградации АТФ снижают активность миофибриллярной АТФазы, контролирующей преобразование химической энергии в механическую работу. Уменьшается активность ферментов аэробного окисления и нарушается сопряжение окисления с ресинтезом АТФ. Цикл Кребса при интенсивных нагрузках не может полностью обеспечить потребность мышц в энергии. Возникающий дефицит АТФ растормаживает ключевой гликолитический фермент фосфофруктокиназу, что обеспечивает активацию анаэробного гликолиза, который, хотя и представляет собой значительно менее экономичный способ производства энергии, но, зато благодаря высокой скорости реакций, может дать в единицу времени больше энергии, чем окислительное фосфорилирование. Происходит компенсаторное усиление гликолиза, сопровождающееся лактацидозом. Накопление молочной кислоты и связанный с ней ацидоз является одним из основных факторов, снижающих физическую работоспособность. Следовательно, для поддержания работоспособности необходимо устранение образующегося лактата [261].

Одним из путей утилизации лактата является его окисление в митохондриях активно работающих мышц в интервалах между их сокращениями [274], однако мощность такого пути является относительно небольшой. При нагрузках максимальной и субмаксимальной мощности, статических нагрузках какого-либо практически значимого окисления лактата в мышцах не происходит, скорость анаэробного гликолиза резко преобладает над скоростью цикла Кребса. При динамических нагрузках большой мощности часть лактата успевает окислиться в работающих мышцах, но абсолютное большинство его накапливается и выделяется в кровь.

NB! Концентрация лактата в крови в определенном диапазоне нагрузок пропорциональна его концентрации в мышцах.

Перенос лактата из мышечных клеток через клеточную мембрану осуществляется особым переносчиком с максимально возможной скоростью 4-5 мМ/мин. По достижении этого предела дальнейшее увеличение продукции лактата в мышцах не вызывает его повышения в крови, что и наблюдается при максимальных физических нагрузках.

С кровью лактат поступает в другие органы, где и утилизируется. Естественно, чем эффективнее утилизация лактата, тем меньше повышается его содержание в крови и тем легче осуществляется его перенос из работающих мышц. До 5% образующегося лактата может окисляться

неработающими мышцами и сердцем. Еще 50% продуцируемого лактата может утилизироваться в печени, преимущественно в реакциях глюконеогенеза. Значительная часть лактата будет утилизироваться почками. Глюконеогенез обеспечивает поддержание физической работоспособности не только за счет утилизации лактата, но и предотвращения его образования в мышцах из пирувата благодаря связанному с глюконеогенезом глюкозо-аланиновому циклу Фелига.

Образующийся в мышцах пируват вместо дальнейшего превращения в лактат трансаминируется в реакции с глутаматом в аланин. Затем аланин, не оказывающий отрицательного влияния на работоспособность, выделяется в кровь, переносится в печень, где превращается опять в пируват (при участии фермента АЛТ, уровень которого при физических нагрузках повышается), вступающий на путь глюконеогенеза. Около 90% всего аланина крови вступает на путь глюконеогенеза. Среди всех аминокислот именно аланин обеспечивает самый высокий темп глюконеогенеза в печени, одновременно стимулируя секрецию в кровь активатора глюконеогенеза – глюкагона. Кроме того, аланин активирует и глюконеогенез из лактата [385].

При менее интенсивных, но продолжительных нагрузках к прекращению работы приводит, наряду со снижением запаса гликогена в работающих мышцах, общее истощение углеводных запасов в организме, прежде всего – в печени. При нагрузках продолжительностью 2-4 часа расходуется 75-85% гликогена печени. Важно отметить такой факт, что при тренировках на выносливость происходит постепенное повышение содержания гликогена как в скелетных мышцах, так и печени, а также повышение мощности ферментов глюконеогенеза.

Основными субстратами глюконеогенеза при длительных нагрузках являются лактат (40% ресинтезируемой глюкозы), аланин (18% ресинтезируемой глюкозы), глицерол (до 20%) и глутамин (только в почках, через промежуточный этап образования α-кетоглутарата, до 20% ресинтезируемой глюкозы).

При работе *максимальной мощности* утомление в первую очередь связано с несостоятельностью центрального механизма организации и координации движений такого темпа: происходит самоограничение интенсивности потока импульсов с помощью короткоаксонных вставочных нейронов ГАМК-эргической природы, торможения передачи сигналов в синапсах вследствие активации тормозных пресинаптических рецепторов.

При работе *субмаксимальной мощности* основную роль в генезе утомления играет дальнейшая неспособность организма компенсировать изменения как местного (в работающих мышцах), так и общего гомеостаза (выраженная лактацидемия, ацидоз, гипогликемия, обеднение запасов гликогена в мышцах и печени, снижение ударного объема сердца).

При работе *большой мощности* скорость развития утомления зависит от состояния кардиореспираторной системы и способности организма длительно компенсировать нарастающие сдвиги кислотно-основного состояния, гипогликемию, нарушения терморегуляции.

При работе *умеренной мощности* развивающееся утомление связано с истощением углеводного резерва и нарушением питания мозга, накоплением метаболитов и ухудшением функции митохондрий, нарушениями терморегуляции и способности поддерживать гомеостатические механизмы [270]. С исчерпанием этой способности, в том числе резервов кардиореспираторной системы, и связана невозможность дальнейшего выполнения и прекращение работы.

Необходимо отметить, что бег на 100 м, спринтерская гонка на велотреке, плавание на дистанции до 50 м, а также другие предельные нагрузки продолжительностью до 30 секунд, протекают в режиме максимальной анаэробной мощности. При этом энергообеспечение мышц осуществляется за счет фосфагенной энергетической системы (АТФ + Креатинфосфат). Концентрация лактата в крови после нагрузки составляет 5-8 ммоль/л. Кислородный запрос может составлять 7-14 л, а кислородный долг достигать 12 л.

Бег на 200-400 м, плавание на дистанции до 100 м, бег на коньках на 500 м, а также другие предельные нагрузки продолжительностью до 50 секунд протекают в режиме околомаксимальной анаэробно-аэробной смешанной мощности. Лимитирующим звеном утомления является кислородтранспортная система. Потребление кислорода достигает 70-80% от индивидуального МПК. Концентрация лактата в крови достигает 15 ммоль/л, и пропорциональна дистанции и квалификации спортсмена.

Бег на 800 м, плавание на 200 м, бег на коньках на 1000 и 1500 м, заезды на 1 км в велоспорте, а также другие предельные нагрузки продолжительностью 1-2 минуты протекают в режиме субмаксимальной анаэробной мощности. В развитии утомления определяющим фактором является недостаточное снабжение мышц кислородом (энергетическое обеспечение идет за счет анаэробного гликолиза). Кислородный запрос может достигать 40 л. ЧСС, сердечный выброс и легочная вентиляция

близки к максимальным значениям для конкретного спортсмена. Концентрация лактата в крови достигает уровня 20-25 ммоль/л.

Сигнальная роль утомления установлена достаточно давно и хорошо известна. Однако при продолжении работы в условиях утомления в любом случае наступает момент, когда человек ощущает, что должен прекратить работу, потому что за этим пределом стоит патологическое состояние или даже гибель организма. Вероятно, можно найти средства, способные подавлять восприятие утомления как сигнала о необходимости прекращения работы, и тогда работа будет продолжаться до полного истощения функциональных и биохимических резервов. Собственно говоря, высокие дозы допинговых психоактивных веществ так и действуют. Поэтому более перспективным является альтернативный подход, направленный на оптимизацию работы физиологических систем и снижению биологической «цены» единицы работы для организма.

NB! Особенностью психологии высококвалифицированных спортсменов является умение преодолевать симптоматику утомления («второе дыхание») и использовать с максимальной полнотой все эшелоны функциональных резервов.

Цель фармакологии, по мнению Ю.Г.Бобкова с соавторами [60], состоит не в создании средств, отменяющих эту роль, способных ликвидировать какой-либо сигнал, а в разработке и применении таких средств, которые, не препятствуя восприятию сигнала, *отдаляли бы наступление утомления за счет расширения биохимических и функциональных резервов* организма, но не их истощения.

Роль оксида азота в формировании энергодефицита и утомления

Моделирование ферментативных реакций метаболизма лекарств и фармаконутриентов, применяемых в спортивной медицине, развивается на основе новых и пополняемых знаний о полиморфизме этих процессов. В последнее десятилетие стало известно, что оксид азота (NO) участвует в регуляции внутриклеточных концентраций Ca^{2+} у млекопитающих. По крайней мере, один из механизмов его регуляции связан с активацией синтеза NO, увеличением внутриклеточной концентрации цГМФ, и активации Ca^{2+}-насоса через систему киназ эндоплазматического ретикулума. На рисунках 3-4 показана система участия нитрит-редуктазной системы в окислительных процессах.

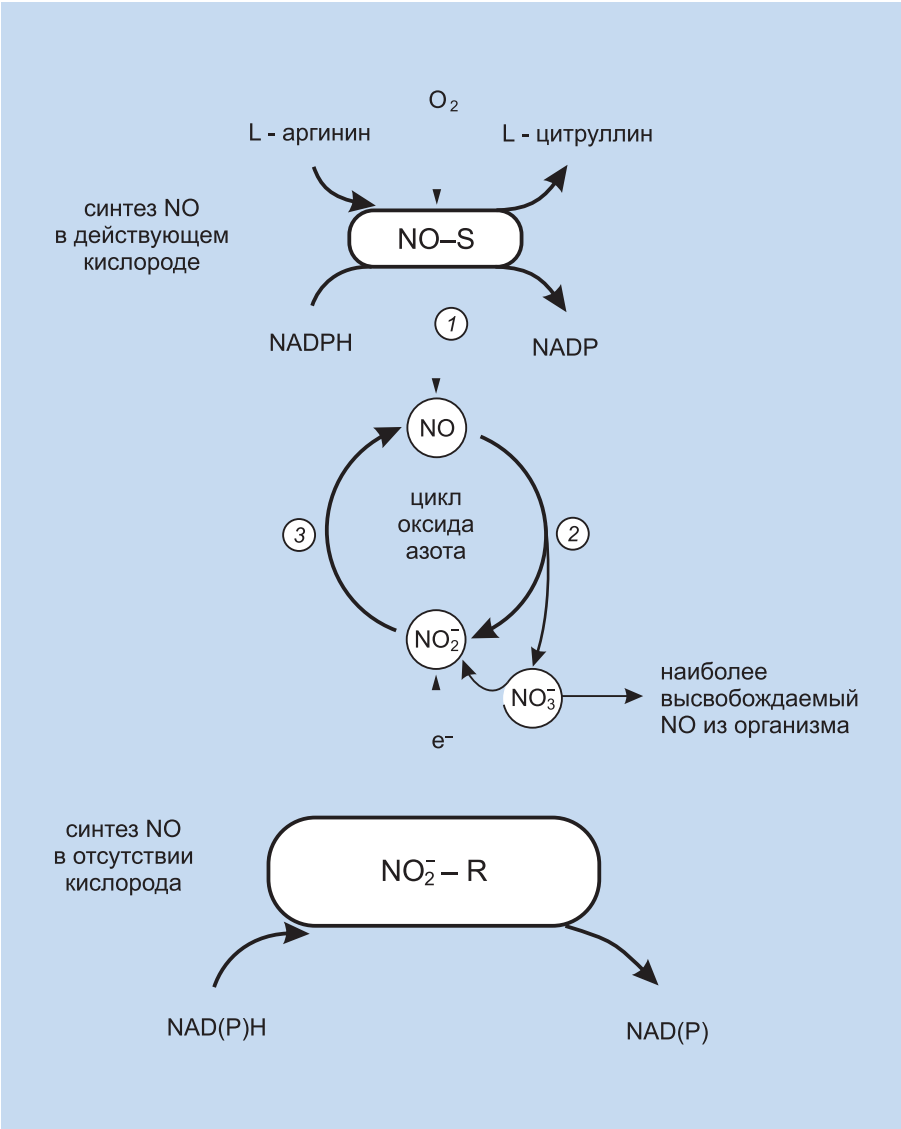


Рис. 3. NO-синтазный и нитрит-редуктазный (NO_2-R) компоненты азотного окислительного цикла у млекопитающих: формирование оксида азота в NO-синтазных реакциях (1); окисление NO в NO_2 и NO_3 ионы (2); NO_2-превращение в NO с участием нитрит-редуктазной системы (3), и точки приложения действия лекарств и ксенобиотиков.

У млекопитающих NO ферментативно происходит из остатка L-аргинина в семействе трех изоэнзимов. Ферментативное происхождение NO обеспечивается путем

$$\mathbf{L\text{-}Arg \rightarrow NO \rightarrow NO_2 \rightarrow NO_3.}$$

Преобразование NO_2-ионов в NO происходит через нитрит-редуктазную реакцию

$$\mathbf{NO_2 + e^- \rightarrow NO}.$$

Это превращение производится системами электронного донорства с участием НАДН, НАДФН, флавопротеинов, и цитохром-оксидазы в митохондриях. В свою очередь, превращение NO_2-ионов в NO катализируется (например, в эритроцитах) системами электронного донорства с участием НАДН, НАДФН, флавопротеинов, и диоксигемоглобина.

При биомоделировании следует помнить, что нормальное содержание гемоглобина в крови млекопитающих составляет от 110 до 160 г/литр или $\sim 2 \cdot 10^{-3}$ мМ, что означает равенство 10-15% гемоглобин-NO комплекса $\sim 2 \cdot 10^{-4}$ мМ. У млекопитающих нитрит-редуктазная активность, по крайней мере, в 1000 раз выше, чем таковая для NO-синтазы.

Показана роль кислорода для энзиматического окисления L-аргинина с участием оксида азота. Для обычных условий NO-синтазный механизм не должен ингибироваться, как это происходит при гипоксии и ишемических расстройствах. Кроме того, представлены нитрит-редуктазные механизмы, связанные с гемсодержащими белками, гемоглобином, миоглобином, цитохром-оксидазами и цитохромом Р-450. Установлено, что кислород угнетает нитрит-редуктазную активность гемсодержащих белков.

Эти данные делают NO_2 и нитрит-редуктазный комплекс у млекопитающих составной частью системы, которая хотя и не участвует в NO-синтезе, но обладает активностью в 10^3 раза большей, чем у NO-цикла. Моделирование ферментативных реакций, обеспечивающих биотрансформацию лекарств и ксенобиотиков не всегда может быть описана в рамках моделей Михаэлиса-Ментен и построений Иди-Хофсти. По-видимому, требуется более приближенные и адекватные модели для описания этих процессов [202, 203].

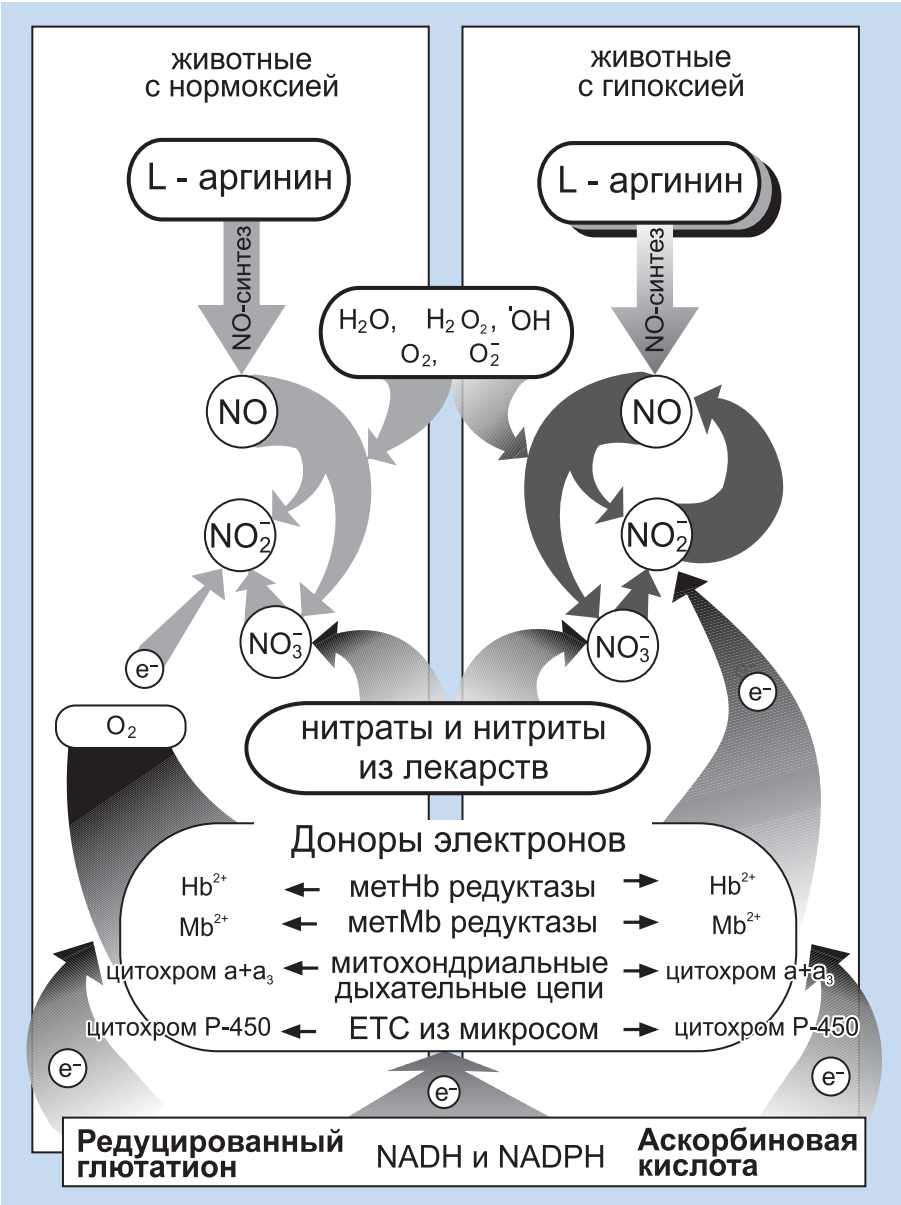


Рис. 4.Окисидазотные циклы, протекающие при нормоксии (*слева*) и в условиях гипоксии (*справа*). Обозначения: Hb – гемоглобин, Mb – миоглобин, ЕТС – электрон-транспортная система.

Взаимодействие белков и липидов

По современным представлениям, структурной основой клеточных мембран служит двойной слой липидных молекул толщиной 4,5 нм. Гидрофильные головки этих молекул образуют верхнюю и нижнюю поверхности мембраны, а гидрофобные хвосты сходятся в ее средней плоскости. Второй компонент мембраны составляют молекулы белков, одни из которых находятся на поверхности, а другие погружены в слой липида. В последнем случае молекулы либо проникают на небольшую глубину, либо пронизывают мембрану насквозь поодиночке или парами. К настоящему времени накоплен большой экспериментальный материал, позволяющий считать изменения в составе липидов и белков мембран, их структурных характеристик и функциональной активности строго взаимосвязанными.

NB! Жидкокристаллическая структура липидов и белков мембран позволяет перемещаться ненасыщенным цепям липидных и белковых молекул внутри ламинарной структуры.

Изменения состава липидов мембран, их текучести влияют на взаимодействие белков и липидов, а также на активность мембранных белков, их способность связывать специфические и неспецифические лиганды, изменять структуру при связывании лигандов.

От состава и структуры липидной фазы зависит работа мембраносвязанных ферментов и рецепторов. В то же время специфические ингибиторы мембранных ферментов приводят к изменению состава липидов и, как следствие, к изменению активности других ферментов и других рецепторов. При действии на организм биологически активных веществ экзогенного и эндогенного происхождения наблюдается определенная общность в изменении биофизических свойств липидной фазы. Именно эта общность лежит в основе координации работы мембран белков и интеграции действия различных лигандов.

В прошлом липидам отводилась в основном структурная роль, однако многие исследования показали их функциональную роль в биологической мембране. Отдельные фосфолипиды, содержащие арахидоновую кислоту, претерпевают интенсивные метаболические превращения при поступлении сигнала на биологическую мембрану. Выделяющаяся при этом арахидоновая кислота метаболизируется с образованием простагландинов, гидроокисей кислот, лейкотриенов, которые активно взаимодействуют с компонентами клеточных мембран, и оказывает сильное влияние на функциональную активность клетки.

Имеющиеся в мозге в большом количестве липиды находятся в клеточных и субклеточных мембранах нейронов, а также миелиновых оболочках. Таким образом, липиды серого вещества головного мозга являются компонентами мембран нейронов и глии. В белом веществе липиды входят в состав отростков нейронов, мембран глиальных клеток, а также миелина. Среди миелинов головного мозга, входящих в состав липопротеидных комплексов, основная роль принадлежит фосфолипидам. Фосфолипиды участвуют в проведении нервного импульса.

Доказана роль липидов мембран в регуляции рецепторов, расположенных на этих мембранах. Обнаружено, что чувствительность холинергической системы взаимосвязана с изменениями в липидах синаптосомных мембран головного мозга животных. Поэтому физиологический ответ организма можно регулировать с помощью модификации липидов мембранотропными препаратами. Состав и свойства фосфолипидного компонента клеточной мембраны определяются большим числом факторов. Одним из них является интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в фосфолипидной матрице мембран нервных клеток.

Усиление ПОЛ влияет на белки. Появление перекисных полярных групп в липидах может приводить к изменению силы гидрофобных взаимодействий и влиять на липидно-белковые связи в мембране. При этом образуется прочная химическая связь между свободными аминными группами аминокислот и альдегидными или карбоксильными группами окисленных липидов или менее стабильные комплексы, в которых молекулы окисленных липидов и их продукты удерживаются белком в результате гидрофобных взаимодействий. Свободная валентность в липидных компонентах мембран может изменять прочность комплекса ферментов и других макромолекул. В связи с этим даже незначительное изменение концентрации свободных радикалов может приводить к нарушению клеточного метаболизма.

Низкомолекулярные кислые белки

Регуляция химической синаптической передачи зависит от внутриклеточного и мембранного механизма, увеличивающего, ограничивающего и выключающего действие химических передатчиков, которые в свою очередь тесно связаны с нейрохимическим механизмом действия психотропных препаратов. В качестве регуляторов нейротрансмиссии

особое значение принадлежит специфическим белкам и пептидам. Изменение метаболизма белков влечет за собой избирательные перестройки чувствительности нервных клеток к биологически активным веществам. В свою очередь, моноамины и ГАМК могут в значительной степени влиять на макромолекулярный синтез, в частности на синтез нейроспецифических белков.

Кислые белки относятся к быстро обменивающимся белкам, на метаболизм которых значительно влияют различные экстремальные факторы. Они входят в состав преальбуминов мозга, характеризующихся высокой способностью к посттрансляционным модификациям, динамическим взаимодействиям и комплексованию с низко- и высокомолекулярными соединениями. При диск-электрофорезе в щелочной системе буферов эти белки мигрируют к аноду и располагаются на электрофореграмме перед альбумином. Среди данных белков обнаружены и нейроспецифические.

Перекисное окисление липидов

Фосфолипиды мембран содержат значительные количества ненасыщенных жирных кислот (НЖК). Известно, что в определенных условиях НЖК могут окисляться с образованием перекисей. Это происходит в том случае, когда появляются свободные радикалы. В мозге животных имеется сравнительно высокая стационарная концентрация свободных радикалов, изменяющаяся в процессе развития функционирования ЦНС [404]. Источник радикалов, способных инициировать перекисное окисление мембран, – это различные процессы, сопровождающиеся образованием радикалов H_2O или H_2O_2. Процесс образования липоперекисей в биологических мембранах подчиняется кинетике цепных реакций. Для протекания ПОЛ в клеточных структурах необходимо наличие ионов свободного Fe^{2+}. Ионы Fe^{2+} способны непосредственно окисляться молекулярным кислородом, продуцируя свободные радикалы воды:

$$\mathbf{Fe^{2+} + 0_2 \rightarrow Fe^{3+} + 0'_2 \rightarrow HO'_2.}$$

Этот радикал может прореагировать с молекулой жирной кислоты, при этом образуется радикал липида:

$$\mathbf{HO'_2 + RH \rightarrow R' + H_2O_2.}$$

Важное свойство свободных радикалов заключается в том, что, сколько бы ни шла реакция свободного радикала с молекулами, число свободных радикалов не изменяется. В присутствии кислорода радикалы соединяются с его молекулами, при этом образуется новый свободный радикал, называемый перекисным:

$$R + O_2 \rightarrow RO'_2.$$

Перекисный радикал может вступить во взаимодействие с новой молекулой жирной кислоты, при этом образуется гидроперекись и вновь появившейся радикал продолжает реакцию:

$$RO'_2 + RH \rightarrow ROOH + R',$$
$$R + O_2 \rightarrow RO'_2.$$

Ионы Fe^{2+} реагируют с накопленными при цепном окислении НЖК молекулами гидроперекисей. При этом образуются свободные радикалы, инициирующие новые цепи окисления:

$$ROOH + Fe^{2+} \rightarrow RO' + Fe^{3+} + OH-,$$
$$RO' + RH \rightarrow ROH + R',$$
$$R + O_2 \rightarrow RO'_2.$$

В результате такого разветвления цепей процесс идет с возрастающей скоростью, пока в системе не окислятся все ионы железа. Ионы железа реагируют со свободными радикалами, ведущими окисление, и поэтому, будучи в избытке, начинают тормозить процесс:

$$RO'^{2+} + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}.$$

Перекисное окисление липидов широко распространено. При соответствующих условиях процесс протекает во всех изученных мембранных структурах – митохондриях, микросомах, оболочках эритроцитов, лизосомах. Наиболее интенсивно ПОЛ протекает в мембранах эндоплазматического ретикулума. ПОЛ мембран может протекать ферментативным или неферментативным путем, и эти два процесса весьма сходны. Неферментативные реакции катализируются ионами переходных металлов и восстанавливающими агентами (например, аскорбиновой кисло-

той) и требуют для своего протекания кислород и наличие в мембранах полиненасыщенных жирных кислот. Вероятно, эти реакции возникают при разрушении тканей, в результате которого полиненасыщенные жирные кислоты входят в контакт с выделившимися при этом катализирующими факторами в присутствии кислорода.

Ферментативные реакции во многих случаях могут протекать в обычных условиях. Подобно неферментативным процессам, они протекают в цитоплазматических мембранах и требуют наличия кислорода или переходного металла (Fe^{+2}) и восстанавливающего агента (как правило, НАДФ). Гидроксилирование стероидов, жирных кислот, лекарственных средств осуществляется системой, включающей цитохром Р-450-редуктазу, восстанавливающий кофактор (НАДФ, аскорбиновая кислота) и молекулярный кислород. При нормальном функционировании эта система не вступает в цепные радикальные реакции.

Предполагают, что проведение нервного импульса сопряжено с возникновением свободнорадикальных форм фосфолипидов. Стационарный уровень перекисей может отражать доступность митохондриальных липидов к атаке со стороны молекулярного кислорода в условиях нормального метаболизма, а также при различных состояниях, когда изменяется конформация мембранных белков. Обнаружена связь между изменениями конформации мембран, сопряженной с окислительным фосфорилированием, и степенью переокисления их липидов.

Перекисное окисление липидов биологических мембран играет определенную роль в механизмах захвата и выброса медиаторов. Показано, что некоторые соединения, обладающие антиоксидантными свойствами (например, 4-метил-2,6-дитретбутил-фенол), ингибируют захват серотонина и стимулируют спонтанный выброс его из синаптосом. ПОЛ и фосфолипиды играют определенную роль в функционировании ГАМК-ергической системы мозга. После внутримозгового введения ГАМК и внутрибрюшинного введения транквилизаторов из группы бенздиазепинов, потенцирующих действие ГАМК, наблюдаются изменения относительного содержания отдельных фракций фосфолипидов головного мозга крыс и уровня ПОЛ.

Регуляция ПОЛ. Регуляция содержания перекисей и свободных радикалов тканей обеспечивается различными ферментными системами и природными антиоксидантами. Регуляция ПОЛ в клетке осуществляется:

- на стадии инициирования и заключается во влиянии на генерацию супероксидных радикалов, активность супероксиддисмутазы и каталазы, а также на уровень свободного железа;

- на стадии продолжения цепи путем изменения уровня O_2, микровязкости и содержания полиненасыщенных жирных кислот;
- на стадии разветвления цепи за счет влияния на количество свободного Fe^{2+}, активность глутатионпероксидазы и уровень свободых тиолов;
- на стадии обрыва цепей, когда действуют липорастворимые антиоксиданты и наблюдаются высокие концентрации Fe^{2+}.

Существует большое число биохимических источников активных форм кислорода: фагоцитоз лейкоцитов, реакции окислительных ферментов (ксантиноксидазы, альдегидоксидазы, дегидрооротатдегидрогеназы и др.). Кислород высоко реакционноспособен по отношению к компонентам биологических систем. Под влиянием супероксиддисмутазы (СОД) он превращается в менее активный окислитель. Наблюдаются обратно пропорциональные отношения между активностью СОД и концентрацией свободных радикалов в различных участках мозга.

NB! Кора головного мозга наиболее чувствительна к токсическому воздействию активных форм кислорода.

Если исходить из перекисной теории кислородной токсичности, меньшая устойчивость коры головного мозга хорошо объясняется пониженной активностью ферментов антиоксидантной защиты в этом отделе. Известно, что наивысшую активность СОД имеет в стволе мозга. Если бы в клетке не было механизмов быстрого обезвреживания H_2O_2, то, реагируя с кислородом, клетка обезвреживала бы радикал гидроксила OH^-, чрезвычайно активно окисляющий органические молекулы практически всех типов, полностью снимая антиоксидантный эффект СОД.

Пероксид водорода (H_2O_2)– наиболее стабильный из интермедиаторов восстановления кислорода. H_2O_2 токсичен, может вызывать окисление сульфгидрильных групп метионильных остатков белков, перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот. Однако эти реакции протекают с измеримыми скоростями только при концентрациях H_20_2, по меньшей мере, на 4 порядка превышающих концентрации, которые достигаются *in vivo*.

Глутатионпероксидазе (ГПО) отводится важная роль в защите клетки от повреждений, вызванных процессом пероксидации липидов биомембран. ГПО ингибирует НАДФ-зависимое ПОЛ в микросомах и аскорбатзависимое ПОЛ в митохондриях. Существует класс веществ, снижающих скорость ПОЛ. Эти вещества взаимодействуют с радика-

лами, ведущими цепи окисления, обрывающими эти цепи или цепной процесс. Наибольшее значение имеют жирорастворимые полифенолы: токоферолы, убихинон, некоторые стероидные гормоны, фосфимиды и некоторые антибиотики. С успехом применяются синтетические антиоксиданты.

Известна способность липидов мембран к самоокислению под влиянием Ca^{2+}. Однако если фосфолипиды содержат некоторое количество перекисей, то Ca^{2+} вызывает угнетение их свечения. Изменения в ПОЛ под влиянием Ca^{2+} , по-видимому, связаны со структурными перестройками фосфолипидов при взаимодействии с этими ионами. Интенсивность ПОЛ и уровень антиоксидантов взаимно регулируют друг друга. Усиление ПОЛ в клетке приводит к истощению защитных систем при чрезмерной активации ПОЛ, превышающей возможности защитных антиоксидантных систем. Этот процесс превращается из звена адаптации в фактор патогенеза.

Усиление ПОЛ приводит к нарушению структурной организации фосфолипидов в бислое мембран. Методом ЭПР выявлено изменение структуры организации на различной глубине фосфолипидных микросомных мембран после их пероксидации, индуцированной Fe^{2+} . Установлено, что по мере окисления мембранных липидов, индуцированного Fe^{2+}, наблюдается резкое увеличение полярности бислоя с последующей иммобилизацией ацильных цепей фосфолипидов на глубине 0,6-0,8 нм от поверхности раздела фаз липид–вода. При этом в более глубоких слоях (2-2,2 нм) заметных изменений в структуре бислоя не обнаружено. С помощью электронной микроскопии исследованы морфологические изменения, вызванные перекисным окислением фосфолипидов мембран, нарушается ламеллярная упаковка фосфолипидов в бислое.

Усиление ПОЛ ведет к накоплению продуктов перекисного окисления липидов, что, в свою очередь, увеличивает проницаемость искусственных и биологических мембран для ионов и электролитов. А это, в конце концов, приводит к лизису мембранных образований. Обнаружено, что среди первичных молекулярных продуктов ПОЛ – гидроперекисей свободных жирных кислот и гидроперекисей фосфолипидов – только последние являются эффективными модификаторами проницаемости мембран саркоплазматического ретикулума для Ca^{2+}.

Обнаружены токсические и мутагенные свойства малонового диальдегида (МДА), одного из конечных продуктов ПОЛ, проявляемые по

отношению к клеткам, что указывает на возможность взаимодействия МДА с системами репарации и репликации ДНК. Взаимодействие продуктов ПОЛ с ферментами приводит к инактивации глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, РНКазы и др.

Ведущим в механизме инактивации подобных белков является перевод их в нерастворимую форму. Этот эффект не связан с окислением [^{3}H]-группы, а является следствием образования поперечных сшивок с участием ε-аминогрупп лизина. В этом процессе участвуют и N-концевые остатки аминокислот пептидных цепей. Из продуктов ПОЛ наибольшую роль в образовании таких связей играет МДА.

При исследовании механизмов ингибирования Na^+, K^+- и Mg^{2+} -зависимой АТФазы в плазматических мембранах сердца и мозга при действии кислорода и его активных форм, установлено, что в основе снижения активности лежит прямая окислительная модификация существенной группы активного центра фермента.

NB! Современные данные позволяют предположить, что усиление ПОЛ является неспецифической реакцией организма на действие многих факторов.

Известно, что основные медиаторы стресса – катехоламины – при введении в значительной дозе вызывают активацию ПОЛ в сердечной мышце и других органах. Таким образом, наметилось представление о том, что при стрессе высокие концентрации катехоламинов могут активировать ПОЛ и образующиеся при этом перекиси липидов становятся фактором, повреждающим биомембраны. Был сделан вывод об активации ПОЛ при стрессе [292]. В последнее время этот вывод был полностью подтвержден. Так, изучалось увеличение выброса катехоламинов при активировании ПОЛ в микросомах печени крыс в условиях стресса. Была выдвинута гипотеза о ведущей роли аденилатциклазной системы в инициации ПОЛ при стрессе.

Установлено, что ПОЛ и фосфолипазный гидролиз усиливаются при развитии эпилептической активности в коре головного мозга животных. Имеются данные о том, что препараты центрального действия влияют на метаболизм липидов мозга. Однако вопрос о состоянии ПОЛ при модулирующем влиянии психотропных средств изучен мало. В НЦБМТ были проведены эксперименты по исследованию интенсивности ПОЛ в различных отделах головного мозга крыс.

Опыты проводили на линейных белых крысах-самцах с массой тела 150-200 г. Животным внутрибрюшинно раздельно вводили: седуксен (5 мг/кг), галоперидол (3 мг/кг), мелипрамин (20 мг/кг), амитриптилин (40 мг/кг), фенамин (3 мг/кг), сиднокарб (20 мг/кг), пирацетам (200 мг/кг), оксибутират натрия (100 мг/кг), этаминал натрия (30 мг/кг), морфин (10 мг/кг), атропин (5 мг/кг), триптамин (40 мг/кг), скополамин (1 мг/кг). На пике действия каждого из исследуемых препаратов крыс декапитировали, на холоду извлекали головной мозг и выделяли неокортекс, архипалеокортекс, ствол мозга и мозжечок. Группа интактных крыс служила контролем.

У контрольных животных и крыс, получивших препарат, скорость ПОЛ в гомогенатах отделов головного мозга определяли по скорости образования активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (нмоль на 1 г ткани за 30 мин). Методика чувствительна и проста, она может дать общее представление о развитии неспецифической реакции ПОЛ и функциональной полноценности мембран в ответ на введение фармакологических препаратов, относящихся к разным группам. Результаты исследования влияния психотропных препаратов на скорость ПОЛ в различных структурах мозга представлены в таблице 7.

Анализ материалов этой таблицы показывает, что из изученных препаратов только сиднокарб не оказывал влияние на процессы перекисного окисления липидов в тканях мозга. Для седуксена и фенамина более характерным было угнетающее влияние на процессы ПОЛ, а для мелипрамина, галоперидола и этаминала натрия – преимущественно активирующее. Основная масса исследуемых препаратов влияла на процессы ПОЛ в разных структурах мозга разнонаправлено.

Так, оксибутират натрия избирательно повышал активность ПОЛ в стволе мозга и не влиял в других структурах. Пирацетам повышал активность ПОЛ в архипалеокортексе и стволе мозга, но уменьшал в неокортексе, и не влиял в мозжечке. Атропин угнетал процессы ПОЛ в неокортексе и не влиял на другие структуры мохга. Скополамин и кокаин также угнетали процессы ПОЛ в неокортексе, но слабо активизировали их в архипалеокортексе и стволе мозга. Морфин резко активизировал процессы ПОЛ в стволе мозга, слабо угнетал их в неокортексе, и не влиял в других структурах мозга. Близкие эффекты были характерны и для триптамина, но со слабой активацией ПОЛ в стволе мозга, и более выраженным угнетением в неокортексе.

Таблица 7

Влияние психотропных препаратов на скорость ПОЛ в разных структурах мозга

Препарат, доза (мг/кг)	Неокортекс	Архипалео-кортекс	Ствол мозга	Мозжечок
Седуксен, 5	0	- -	- -	- -
Галоперидол, 3	0	+ +	+ +	+ +
Фенамин, 3	- -	0	- -	0
Сиднокарб, 20	0	0	0	0
Мелипрамин, 20	+ +	+ + +	+ + + +	+ + + +
Оксибутират натрия, 100	0	0	+ +	0
Этаминал натрия, 30	+ +	+ +	+ + +	+ + +
Пирацетам, 200	-	+ +	+ +	0
Атропин, 5	- -	0	0	0
Скополамин, 1	- -	+	+	0
Морфин, 10	-	0	+ + + +	0
Триптамин, 40	- -	0	+	0
Кокаин, 1	- -	+	+	0

Примечание: Направление и выраженность влияния по сравнению с контролем:
0 – не влияет,
+ – слабое повышение (на 20-25%),
++ – умеренное повышение (на 26-35%),
+++ – выраженное повышение (на 36-50%),
++++ – резкое повышение (более 50%);
- – слабое снижение (на 18-25%),
- - – умеренное снижение (на 26-35%).

Гипоксия, шапероны и фолдинг белков

При рассмотрении механизмов защитного действия фармакологических веществ от повреждающих воздействий гипоксии, в последнее время особое внимание уделяется регуляторным белкам системы белков теплового шока (БТШ, HSP). Белки теплового шока или шапероны обеспечивают фолдинг белков (от англ. folding – укладка), т.е. спонтанное сворачивание полипептидной цепи в нативное структурирование в виде третичной структуры белка.

Многочисленными исследованиями установлено, что белки теплового шока контролируют образование окончательной структуры вновь синтезируемых белков, транслокацию белков через мембраны, регуляцию протеолиза нестабильных белков, активность регуляторных белков, в том числе – транскрипционных факторов [575]. Именно белки теплового шока обеспечивают перекрестное повышение устойчивости клеток к неблагоприятным воздействиям (кросс-толерантность), то есть, синтезируя их в ответ на один повреждающий фактор, клетки приобретают устойчивость и к другим стрессовым факторам [15].

Важной особенностью индуцибельных белков теплового шока является то, что их гены лишены интронов – особых участков, требующих «вырезания» после транскрипции матричных РНК, поэтому их процессинг не блокируется в условиях энергодефицита клеток. Поэтому, как только мРНК белков теплового шока появляется в цитоплазме, на ней происходит быстрое формирование полисом (при любом экстремальном для клетки воздействии происходит разборка полисом на отдельные рибосомы), и белки теплового шока на какое-то время становятся основным продуктом белкового синтеза клетки, подверженной неблагоприятным воздействиям. Такой уникальный механизм синтеза приводит к накоплению белков теплового шока в клетке даже в условиях метаболического стресса, когда синтез других белков снижен или остановлен [8].

К числу факторов транскрипции, регуляция активации которых связана с белками теплового шока (HSP90), относится и Индуцируемый гипоксией фактор – ИГФ-1 (Hypoxia inducible factor 1, HIF-1) – гетеродимерный фактор транскрипции, состоящий из 2 субъединиц (α и β). Экспрессия и активность субъединицы ИГФ-1α тесно связана с концентрацией кислорода в клетках. При снижении содержания кислорода он активирует транскрипцию генов, кодирующих синтез эритропоэтина, эндотелиального фактора сосудистого роста, ферментов гликолиза, и других генов, связанных с увеличением транспорта и усвоения кислорода, а также метаболическую адаптацию к его недостатку. Показано, что ИГФ-1α индуцирует, по крайней мере, 13 генов, кодирующих синтез транспортеров глюкозы и гликолитических ферментов в ответ на гипоксию. Поток электронов в дыхательной цепи митохондрий является необходимым условием индукции ИГФ-1 (она прекращается при блокировании транспорта электронов по цитохромам, и восстанавли-

вается сукцинатом, субстратом переноса электронов с 2 на 3 комплекс ферментов дыхательной цепи) [8].

Взаимодействие веществ с белками теплового шока и транскрипционным фактором ИГФ-1 может обеспечивать многие эффекты антигипоксической активности известных антигипоксантов как прямого, так и не прямого действия.

Пионерами в создании антигипоксантов в начале 60-х годов 20 века явились сотрудники кафедры фармакологии Военно-медицинской академии Л.В.Пастушенков [330], В.М.Виноградов [84], А.Е.Александрова [8] и другие. Родоначальником группы антигипоксантов стал представитель группы производных гуанилтиомочевины гутимин.

Глава 4.

Антигипоксанты в спортивной фармакологии

Во всех случаях генерализованной гипоксии или локальной кислородной недостаточности необходимо срочное устранение неблагоприятных факторов, а также использование лекарственных средств, повышающих устойчивость организма. В аспекте спортивной фармакологии следует подчеркнуть, что локальную кислородную недостаточность вызывает чрезмерное напряжение определенных групп мышц.

К настоящему времени проведен большой объем исследований по изучению препаратов с потенциально антигипоксическим действием среди разнообразных классов химических соединений природного и синтетического происхождения [7, 9, 59, 79, 94, 154]. Был выявлен ряд антигипоксантов, антиоксидантов и адаптогенов, нашедших применение при различных гипоксических состояниях, особенно в клинической практике. Следует заметить, что, по мнению В.М. Виноградова и О.Ю. Урюпова [94], А.З. Зурдинова [154], несмотря на большое число экспериментальных исследований, арсенал высокоэффективных противогипоксических средств остается скудным и вопросы фармакологической коррекции резистентности к гипоксии требует дальнейшей проработки.

Векторы действия антигипоксантов

Большинство исследователей, в том числе в спортивной фармакологии, отмечают, что целесообразность применения фармакологических препаратов возрастает в случаях необходимости срочной мобилизации адаптивных возможностей человека к острому дефициту кислорода. Выделяют следующие направления [94] применения фармакологических средств в целях повышения переносимости человеком гипоксии различного генеза:

1. ***Улучшение кислородотранспортной функции крови***:

- улучшение регионарного кровообращения и микроциркуляции (компламин, трентал);
- повышение кислородной емкости крови искусственными переносчиками кислорода (перфтордекалин, перфторан) или в результате повышения сродства гемоглобина к кислороду (ацизол);
- усиление процессов отдачи кислорода тканям в результате снижения сродства гемоглобина к кислороду (глицерофосфат кальция, глутатион, реактиваторы холинэстеразы, кавинтон; корректоры дыхательного алкалоза – соли аммония, лимонная и аскорбиновая кислоты, ацетазоламид). Препараты этой группы могут оказывать свой эффект при умеренных степенях гипоксической гипоксии, когда парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе еще достаточно для насыщения гемоглобина (не менее 90 мм рт. ст.), а также при циркуляторной гипоксии [93, 94, 241, 380].
- повышение легочной вентиляции и минутного объема кровообращения (этимизол, кофеин, камфора, эфедрин – препараты клинического применения при гипоксиях, связанных с декомпенсацией кровообращения и угнетением дыхания). В условиях реальной деятельности целесообразность их применения представляется сомнительной, так как при действии пониженного парциального давления кислорода мобилизация резервов сердечно-сосудистой и респираторной систем происходит в первую очередь. Дополнительная стимуляция при этом может быстро привести к истощению функциональных резервов этих системы, повышению кислородного запроса организма и газовому алкалозу, что в свою очередь может провоцировать развитие синдромов декомпенсации [3, 79];
- стимуляция эритропоэза (фолиевая кислота, цианкобаламин, лактат железа, гемостимулин). Эффекты самостоятельного применения этих препаратов отсрочены во времени и незначительны по выраженности защитного эффекта [241, 325, 574], однако могут играть важную роль при адаптации к гипоксии.

2. ***Снижение расхода энергии в организме***, которое может достигаться за счет:

- снижения «уровня бодрствования» (снотворные, нейролептические и транквилизирующие средства, средства для наркоза). В реальных условиях могут применяться для «переживания», т.е. для пассивного выживания в случаях, когда необходимо поддерживать жизнедеятельность на минимальном уровне, но при этом исключается любая деятельность [79, 94];

- активации «антикалоригенной» системы организма, снижающей уровень теплопродукции и связанный с ним контрактильный термогенез [257, 345]. Перспективными в рамках этого направления могут быть α_2-адреномиметики, β-блокаторы, холиномиметики, ГАМК-эргические средства, активаторы дофаминовых и аденозиновых рецепторов, антисеротонинергические средства.

3. ***Снижение кислородного запроса тканей***, которое может реализоваться:

- при обратимом снижении «дыхательного контроля», т.е. способности митохондрий клеток отвечать уменьшением дыхания при избытке продуктов деградации АТФ, что приводит к ограничению потребления кислорода в тканях с незначительной функциональной активностью и перераспределению потока дефицитного кислорода в работающие органы – гутимин [60, 89];
- за счет ингибирования нефосфорилирующего (перекисного, микросомального, свободнорадикального) окисления – ионол, токоферол, мексамин, медитан, гутимин, амтизол, эмоксипин [1, 371].

4. ***Повышение эффективности использования кислорода для продукции макроэргических соединений*** может быть получено в результате:

- предупреждения разобщения окисления и фосфорилирования с помощью препаратов с мембранопротекторным действием – бемитил, глюкокортикоиды, антиоксиданты, блокаторы кальциевых каналов [234];
- повышения эффективности цикла трикарбоновых кислот – янтарная, глутаминовая, аспарагиновая кислоты, оксибутират натрия, актон, аскорбиновая кислота [278, 286, 444];
- поддержания эффективности гликолиза при высоких степенях дефицита кислорода – амтизол, гутимин [92, 94];
- переключения энергетического обмена на более экономичный с точки зрения потребления кислорода путь утилизации углеводов, активизации постоянного образования глюкозы в реакциях глюконеогенеза и утилизация «шлаков» обмена – глюкокортикоиды, бемитил, аминокислоты, витаминные комплексы, инозин [51, 79, 241];
- шунтирование зон гипоксической блокады транспорта электронов в дыхательной цепи с помощью искусственных переносчиков электронов и восстановление фонда окисленных коферментов. Таким механизмом могут обладать цитохром С, аскорбиновая кислота, производные хинонов, коэнзим Q, олифен [94, 132].

5. ***Нормализация энергетики нервных клеток***, сохранение высших психических функций и вегетативного контроля за гиперактивацией симпатоадреналовой системы в условиях гипоксии. Указанное направление затрагивает напрямую только ЦНС и опосредованно может приводить к оптимизации функционирования других физиологических систем организма. С этой целью могут быть использованы ноотропил, аминалон, пантогам, оксибутират натрия, элеутерококк, другие адаптогены, нейропептиды, кофеин [79, 285].

6. ***Нормализация кислотно-основного состояния и проницаемости капилляров***, ***функции клеточных мембран и обмена электролитов***. Это направление фармакокоррекции гипоксических состояний связано с разработкой средств, купирующих развитие острой горной болезни и других синдромов дезадаптации к гипоксии. В модельных и реальных условиях оценивалась эффективность средств, усиливающих выделительную функцию почек – фуросемида, верошпирона, и нормализующих кислотно-основное состояние в условиях респираторного алкалоза – ацетазоламида, хлористого аммония, лимонной и аскорбиновой кислот [380], корректоров обмена электролитов – поляризующей смеси, санасола, минералокортикоидов, панангина [285]. Опыт применения этих препаратов показал, что они могут быть ценным дополнением к другим средствам, однако при самостоятельном применении их эффект связан в основном с улучшением самочувствия, но не работоспособности, и относительно кратковременен.

Классификации антигипоксантов

В современной фармакологии существуют различные классификации антигипоксантов. Наиболее удобная для клинической практики классификация предполагает выделение 5-ти групп препаратов, для которых антигипоксическое действие является главным или преобладающим:

Классификация антигипоксантов [316, 317]

1. Ингибиторы окисления жирных кислот.

1.1. Прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы-I – *пергекселин, этомоксир.*

1.2. Парциальные ингибиторы окисления жирных кислот – *ранолазин, триметазидин, мельдоний.*

1.3. Непрямые ингибиторы окисления жирных кислот – *карнитин.*

2. Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства.

2.1. Сукцинатсодержащие препараты – *реамберин, ремаксол, цитофлавин, оксиметилэтилпиридина сукцинат (мексидол, мексикор).*

2.2. Сукцинатобразующие средства – *натрия оксибутират, полиоксифумарин, конфумин.*

3. Естественные компоненты дыхательной цепи – *цитохром С, убихинон, энергостим*.

4. Искусственные редокс-системы – *олифен.*

5. Макроэргические соединения – *креатинфосфат*.

Однако эта классификация рассматривает только препараты, которые могут быть использованы при гипоксии, сопровождающей развитие различной патологии, без учета состояний, характеризующихся повышением энергопотребностей клетки выше максимально возможной энергопродукции. Учитывая это, в спортивной медицине чаще используется классификация препаратов с первичным и вторичным антигипоксическим действием, основанная на происхождении и направленности действия:

1. Антигипоксанты прямого (специфического) действия:

1.1. Производные гуанилтиомочевины — *гутимин, амтизол*;

1.2. Полифенолы — *олифен, кверцетин, корвитин, липофлавон*;

1.3. Препараты, улучшающие энергоснабжение, уменьшающие выраженность гипоксии – *триметазидин, мельдоний, левокарнитин, магния оротат, таурин*;

1.4. Ферменты и коферменты дыхательной цепи переноса электронов – *цитохром С, убихинон (коэнзим Q), энергостим*;

1.5. Производные янтарной кислоты – *мексидол, мексикор, лимонтар, реамберин, янтарин*;

1.6. Препараты, способствующие образованию янтарной кислоты – *кислота глутаминовая, калия/магния аспарагинат*;

1.7. Субстраты для утилизации по альтернативным метаболическим путям — *АТФ, АТФ-ЛОНГ, креатинфосфат*;

1.8. Производные ГАМК — *натрия оксибутират, фенибут, пантогам, аминалон*;

1.9. Витаминные препараты – *витамины Е (токоферол), С (кислота аскорбиновая), РР (никотинамид), а также витамины группы В (рибофлавин, пиридоксин)*;

1.10. Невитаминные кофакторы — *карнитин, рибоксин, калия/магния оротат, липоевая кислота*;

1.11. Препараты фосфатидилхолина — *липин, лецитин*;
1.12. Антиоксиданты — *церулоплазмин, цереброкурин, препараты селена, тиотриазолин, карнозин, солкосерил, актовегин*.

2. Антигипоксанты непрямого действия:

2.1. Периферические вазодилятаторы — *пентоксифилилин, винпоцетин и др.*;
2.2. Антагонисты кальция — *циннаризин, флунаризин*;
2.3. β-адреноблокаторы — *пропранолол, метопролол, бетаксолол; α,β-адреноблокатор — карведилол*.

Антигипоксанты прямого действия непосредственно влияют на течение энергетических процессов в клетке, активируя аэробное окисление, а также анаэробный гликолиз, усиливая утилизацию лактата и пирувата, активируя ферменты биологического окисления. Они также восстанавливают транспорт электронов в дыхательной цепи, стимулируют альтернативные пути метаболизма. У большинства препаратов выявлены также антиоксидантные свойства [316].

Антигипоксанты непрямого действия влияют на внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы косвенно, облегчая переход кислорода из крови в ткани, улучшая кровоснабжение тканей или замедляя скорость протекания метаболических процессов [320, 321].

Повышение резистентности к кислородному голоданию

Отличительной особенностью гутимина и других антиоксидантов прямого действия является способность повышать резистентность организма к острому кислородному голоданию как в условиях барокамерной гипоксии [330], на изолированных органах [88] и плодах животных в условиях циркуляторной гипоксии [440]. При введении препарата в эффективных дозах отмечено снижение потребление кислорода и температуры тела животных. При добавлении гутимина к гомогенату мозга животных снижалась скорость окисления всех субстратов, кроме сукцината, но одновременно повышался коэффициент Р/О, что свидетельствовало о повышении сопряжения окисления и фосфорилирования [91, 94]. Гутимин препятствовал истощению пула катехоламинов в органах при выполнении кратковременных физических нагрузок при гипертермии, а также при выполнении истощающих физических нагрузок [61].

Гутимин обладает определенным тропизмом к митохондриальному аппарату клетки, поскольку меченый по сере препарат накапливался через час после парэнтерального введения преимущественно в митохондриях, а через 2-3 часа переходил в митохондрии и из цитозоля клеток [48, 60].

При проведении клинических испытаний была показана эффективность гутимина в ситуациях, когда гипоксия играет существенную роль, в том числе – при травматическом шоке и кровопотере [85]. Применение препаратов гутимина у альпинистов на высоте 4000 м показало их способность повышать переносимость дополнительных физических нагрузок на 50-100% [58].

В монографии Бобкова Ю.Г. с соавторами «Фармакологическая коррекция утомления» [60] в главе 3 представлены результаты оценки влияния гутимина основания на физическую работоспособность лабораторных животных в обычных и осложненных условиях. В обобщенном нами виде они представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8

Влияние основания гутимина на физическую работоспособность лабораторных животных в обычных и осложненных условиях

Условия	Показатель	Контроль	Гутимин основание		
			Доза, мг/кг	Значение	% к контролю
Нормоксия	Продолжительность предельного плавания, мин [209, 360, 361]	40,8 ± 1,2	10	54,6 ± 1,8	127 *
			20	59,5 ± 2,6	135 *
			40	61,2 ± 4,6	152 *
Барокамера, высота 4000 м	Время пробега на тредбане до отказа, мин [209, 360, 361]	19,2 + 1,6	40	24,6 ± 1,9	128 *
Барокамера, высота 8000 м		9,1 + 0,7	40	12,1 ± 0,9	132 *
Гемическая гипоксия		31,1 + 2,2	40	34,8 ± 2,8	112

Примечание: * отличия от контроля достоверны, $p<0,05$ (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни)

Анализ представленных в таблицах 8-9 данных показывает, что основание гутимина проявляет умеренный позитивный эффект на показатели физической работоспособности животных как в обычных

условиях, так и в условиях умеренной гипоксии. При этом отмеченные в таблице 9 метаболические сдвиги отражают способность препарата повышать интенсивность процессов анаэробного гликолиза и, возможно, утилизации лактата в реакциях глюконеогенеза. Полученные выводы согласуются с данными Александровой А.Е. [8], которая, анализируя метаболические перестройки, индуцируемые введением гутимина до гипоксического воздействия, пришла к выводу, что под влиянием препарата возникают такие изменения уровня дыхания митохондрий и сопряженного с ним фосфорилирования, которые происходят при адаптации к недостатку кислорода, то есть при активации ИГФ-1 и белков теплового шока.

Таблица 9

Влияние предварительного введения (за 1 час) основания гутимина в дозе 20 мг/кг на содержание в крови крыс (ммоль/л) основных метаболитов после завершения стандартной нагрузки

Показатель	Группы животных			% от контроля	Уровень значимости (p)
	Интактные	Контрольные	Гутимин		
Глюкоза	5,61	6,24	5,16	82	
Лактат	1,52	8,24	4,23	51	*
Пируват	0,060	0,200	0,170	85	
Лактат / пируват	25,3	41,2	24,9	60	*
Глюкоза / лактат	3,69	0,76	1,22	161	*
Фосфор неорганический	0,75	0,83	0,94	113	
НАД / НАДН	362	210	313	149	*

Примечание: * отличия от контроля достоверны, $p<0,05$ (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни)

Протекторные механизмы антигипоксантов прямого действия

Уже приведенные факты позволяют считать, что гутимин обеспечивает сохранность биохимического гомеостаза при самых различных физических нагрузках и ускоряет (улучшает) процессы восстановления [62]. Важно понимать, за счет каких механизмов достигаются антигипоксантные эффекты гутимина основания и гутимина сукцината.

В таблицах 10-11 представлены различия в содержании основных метаболитов в крови и тканях крыс после завершения стандартной нагрузки на фоне предварительного (за 1 час) введения гутимина основания в дозе 20 мг/кг и гутимина сукцината в эквимольной концентрации (100 мг/кг). В таблице 11 отражено влияние гутимина сукцината на метаболические процессы в мышцах лабораторных животных.

Таблица 10

Влияние предварительного введения (за 1 час) основания гутимина в дозе 20 мг/кг и гутимина сукцината в дозе 100 мг/кг на содержание в крови крыс (ммоль/л) основных метаболитов после завершения стандартной нагрузки

Показатель	Группы животных			% от гутимина основания	Уровень значимости (p)
	Контроль	Гутимин основание	Гутимина сукцинат		
Глюкоза	6,24	5,16	6,82	132	*
Лактат	8,24	4,23	4,11	97	
Пируват	0,200	0,170	0,165	97	
Лактат / пируват	41,2	24,9	24,9	100	
Глюкоза / лактат	0,76	1,22	1,66	136	*
Фосфор неорганический	0,83	0,94	2,01	214	*
НАД / НАДН	210	313	315	100	

Примечание: * отличия от уровня гутимина основания достоверны, $p<0,05$ (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни)

Таблица 11

Влияние предварительного введения (за 1 час) гутимина сукцината в дозе 100 мг/кг на содержание в тканях крыс (мкмоль/г) основных метаболитов после завершения стандартной нагрузки

Показатель	Ткань	Интактные	Контрольная группа	Гутимина сукцинат
Гликоген	Сердце	3,93	2,80	3,20
	Мышцы	5,18	2,14	3,38 *
Углеводный резерв (мг/г)	Печень	41,7	26,5	30,51
	Сердце	2,93	2,07	3,17 *
	Мышца	5,18	2,68	3,18
Лактат	Сердце	4,74	11,23	9,41 *
	Мышцы	5,15	7,54	7,08
Креатинфосфат	Сердце	2,69	0,69	0,96
	Мышцы	11,04	2,14	3,92 *
Фосфат неорганический	Сердце	3,52	6,83	3,27 *
	Мышцы	4,34	7,12	6,29

Примечание: * отличия от уровня контроля достоверны, $p<0,05$ (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни)

Сопоставление данных, отраженных в таблицах 10-12 позволяет выявить особенности молекулярного механизма действия гутимина основания и гутимина сукцината. Гутимин основание в первую очередь активирует гликолиз со снижением уровня глюкозы и гликогена и увеличением лактата. Гутимина сукцинат, также как и янтарная кислота, повышает уровень глюконеогенных субстратов с уменьшением субстратов цикла трикарбоновых кислот.

Таблица 12

Влияние предварительного введения (за 1 час) гутимина сукцината в дозе 100 мг/кг на содержание в мышцах крыс (мкмоль/г) основных метаболитов без осуществления стандартной нагрузки

Показатель	Интактный контроль	Гутимина сукцинат	% от контроля
Гликоген	4,2	5,39	128
Глюкоза	1,87	1,48	79
Глюкозо-6-Фосфат	0,601	1,184	197 **
Дигидрооксиацетон-фосфат	0,044	0,133	302 **
Глицерофосфат	0,576	0,431	75
Фосфоенолпируват	0,076	0,098	129
Пируват	0,164	0,261	159 *
Лактат	5,42	4,93	91
Лактат/пируват	33	19	58 *
Кетоглутарат	0,061	0,030	49 *
Малат	0,255	0,280	110
НАД/НАД-H_2	571	998	175
АТФ	4,91	5,76	117 *
АДФ	0,507	0,563	111
АМФ	0,292	0,359	123 *
Фосфат неорганический	5,31	6,40	121
Аденилнуклеотиды суммарно	5,709	6,682	117
Потенциал фосфорилирования	3,01	2,67	89
Энергетический заряд клетки	0,904	0,904	100

Примечание: * отличия от уровня интактного контроля достоверны, $p<0,05$ (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни)

В миокарде гутимин повышает активность Г-6-ФДГ и ЛДГ, активирует окисление глюкозы и, в то же время, интенсифицирует процессы утилизации лактата; тормозит гликогенолиз и, вследствие этого, сохраняет высокий уровень миокардиального гликогена; предупреждает расстройства транспорта и утилизации КФ и АТФ; восстанавливает соотношение активности различных участков дыхательной цепи. При этом

перестройка метаболизма в сердечной мышце, обусловленная действием гутимина, обеспечивает повышение устойчивости кардиомиоцитов к гипоксии, улучшение ритмической и сократительной функций сердца с возрастанием сердечного выброса, системного артериального давления, органного и тканевого кровотока при невосполненной кровопотере.

Поступая в сосудистое русло, препарат стимулирует каротидно-аортальные хеморецепторы, в результате чего улучшается функция внешнего дыхания. Гутимин ингибирует повышенную активность МАО типа А в крови, типа А и Б – в слизистой тонкого кишечника, нормализует уровень серотонина в крови, и вследствие важной роли последнего в регуляции дыхания, положительно влияет на легочную вентиляцию при гипоксии [69]. При изучении влияния гутимина на дыхательный метаболизм нейрона выявлено снижение общего потребления клеткой кислорода, связанное с уменьшением потока электронов в дыхательную цепь митохондрий как с СДГ- так и с НАДН-дегидрогеназ-зависимых путей [378].

Вместе с тем, до сих пор неизвестен молекулярный механизм действия гутимина. В эксперименте при длительной ишемии миокарда гутимин улучшает морфо-метаболические показатели кардиомиоцитов [392]. Препарат, введенный как с профилактической, так и с лечебной целью при кровопотере, травматическом и ожоговом шоке предупреждает развитие необратимых изменений кардиореспираторной системы, способствует благоприятному течению постреанимационного и послеоперационного периодов, снижает летальность. Введение гутимина в предишемическом периоде при операциях на открытом сердце повышает устойчивость миокарда к ишемии и уменьшает частоту его постреанимационных повреждений [71].

Суммируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что лучшая сохранность биохимического гомеостаза при физической нагрузке и применении гутимина или гутимина сукцината обеспечивается:

- большей утилизацией образующегося в процессе работы лактата;
- активацией окислительных реакций в мышцах и миокарде, позволяющей регенерировать фонд АТФ за счет более выгодных реакций окислительного фосфорилирования;
- стимуляцией глюконеогенеза до начала и во время работы, который в принципе протекает в печени и почках по ходу аэробных физических нагрузок;
- созданием предварительной метаболической готовности мышц к предстоящим физическим нагрузкам и процессам восстановления пула макроэргов и гликогена в постнагрузочном периоде.

Эталонный антигипоксант амтизол

Амтизола сукцинат является более современным, чем гутимин, представителем группы антигипоксантов – производных аминотиолов. Основание амтизола – (3,5-диамино-1,2,4-тиадизол) может рассматриваться как циклический аналог гутимина. В исследованиях, выполненных Александровой А.Е. [8, 9], Виноградовым В.М. [86], Зарубиной И.В. [149], Смирновым А.В. с соавт [391] и другими исследователями, было показано, что в механизме антигипоксического действия амтизола особая роль принадлежит повышению интенсивности гликолиза с сопутствующим усилением утилизации лактата в реакциях глюконеогенеза с результирующим ослаблением ацидоза, а также ресинтезом углеводов – наиболее выгодных, но дефицитных источников энергии при гипоксии. Важным моментом в антигипоксическом действии амтизола является его антилиполитическая активность [9].

Молекулярный механизм действия амтизола еще не раскрыт. Однако хорошо известно его благоприятное влияние на метаболические процессы при недостатке кислорода [87].

NB! Амтизол утвердился как эталонный антигипоксант [297].

В условиях гипоксии он препятствует угнетению активности митохондриальных окислительных ферментов, особенно СДГ [391]. Некоторый вклад (до 20%) в антигипоксантный эффект вносит снижение амтизолом активности нефосфорилирующего микросомального окисления, в результате чего происходит экономия кислорода для утилизации в энергопродуцирующем митохондриальном окислении. Действие препарата проявляется в различных органах – головном мозге, печени, миокарде, почках, скелетных мышцах и др. При гипоксии амтизол снижает образование в тканях малонового диальдегида, уменьшает угнетение антиоксидантных механизмов, особенно активности СОД [251].

Амтизол, способствует поступлению глюкозы в клетки различных органов и тканей. Препарат повышает активность гексокиназы и малатдегидрогеназы, способствует использованию лактата и пирувата и устраняет избыток ионов водорода в цитозоле клеток. При этом ускоряется перенос электронов. Препарат способствует увеличению синтеза АТФ, снижает потребление кислорода, тормозит процессы липолиза, поддерживая нормальную структуру клеточных и субклеточных мембран, способствует диссоциации гемоглобина, обеспечивая лучшую доставку кислорода тканям.

Амтизол не обладает непосредственным влиянием на дыхательную цепь митохондрий. Об этом свидетельствуют результаты исследований на изолированных митохондриях клеток печени крыс. При внесении препарата в суспензию митохондрий ни на одном из использованных субстратов (пируват, изоцитрат, α-кетоглутарат, глутамат, сукцинат, малат, β-оксибутират) не было отмечено изменений основных параметров дыхания митохондрий. В то же время, предгипоксическое введение амтизола животным обеспечивает стабилизацию на высоком уровне эффективности клеточного дыхания, а митохондрии таких животных в условиях последующего аэробиоза (после спуска с высоты) приобретают большую пропускную способность, обеспечивая более высокий уровень дыхания и сопряженного с ним фосфорилирования. Обнаруженные изменения, по мнению Александровой А.Е. [9], могут быть отнесены к компенсаторным. Амтизол, вероятно, способен вызывать в организме компенсаторные реакции, сходные с теми, что протекают в организме при адаптации к недостатку кислорода, и облегчает формирование состояния митохондрий, обеспечивающего более эффективное энергообразование. Одним из таких механизмов может стать стабилизация митохондриальных мембран, препятствующая разобщению окисления и фосфорилирования.

Известно, что все антигипоксанты в той или иной степени влияют на процессы свободнорадикального окисления и эндогенную антиоксидантную систему. Такое косвенное влияние присуще всем антигипоксантам и вытекает из их основного эффекта – поддержания достаточно высокого энергетического потенциала при дефиците кислорода, что предупреждает негативные сдвиги, ведущие к активации свободнорадикального окисления [291]. Прямое антиоксидантное действие амтизола было показано в опытах *in vitro* при регистрации хемилюминисценции, вызванной кислородом, в системе гипоксантин – ксантиноксидаза – люминол, а также люминол-зависимого свечения, инициированного активными формами кислорода, выделяемыми стимулированными нейтрофилами [20]. В эксперименте при ишемии миокарда и изадрин-питуитриновом некрозе на фоне применения амтизола установлено угнетение перекисного гемолиза эритроцитов и снижение активности церулоплазмина [362].

Детальное изучение биохимических механизмов действия амтизола было выполнено И.В.Зарубиной [149]. Было показано, что профилактическое (за 30 минут до барокамерного подъема на высоту 11 000 м) внутрибрюшинное введение амтизола в дозе 25 мг/кг повышает выживаемость животных при 30 минутной экспозиции до уровня 80% (в контр-

оле – гибнут в первые минуты экспозиции). Амтизол предупреждал развитие характерных для гипоксии изменений в тканях мозга, сердца и печени (снижение содержания гликогена, пирувата, креатинфосфата, АТФ и энергетического заряда адениловой системы; увеличение содержания АДФ, АМФ, глюкозы, лактата и лактат-пируватного отношения). Препарат также препятствовал увеличению содержания гидроперекисей липидов и малонового диальдегида, снижению содержания восстановленного глутатиона, активности супероксиддисмутазы и каталазы.

NB! Амтизол проявляет как антигипоксическую активность, так и антиоксидантное действие. В энергообеспечение его защитного действия вносят свой вклад углеводные субстраты, при высоком уровне которых амтизол способствует утилизации глюкозы по пути анаэробного гликолиза.

Препарат повышает активность ключевого фермента пентозофосфатного цикла – глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Кроме того, он также повышает активность сукцинатдегидрогеназы – наиболее устойчивого к действию гипоксии дегидрогеназного фермента цикла Кребса. При низком уровне углеводных запасов амтизол в условиях гипоксии снижает интенсивность нефосфорилирующего кислородзависимого микросомального окисления, а также активирует глюконеогенез.

Амтизол успешно прошел клинические испытания при широком круге заболеваний, в развитии которых существенную роль играет гипоксический синдром (инсульт, инфаркт миокарда, тромбэмболия, кардиогенный шок, критические нарушения гемодинамики, одномоментные эпизоды асфиксии). В клинике амтизол оказался эффективен при лечении ишемических инсультов [47], геморрагического шока и инфаркта миокарда [376].

Несмотря на высокую антигипоксическую активность, по ряду политических и экономических причин амтизола сукцинат не был своевременно введен в медицинскую практику, и реального достоверного опыта его применения в спортивной практике не следует ожидать в ближайшее время.

Митохондриальные редокс-переносчики

Обоснованным путем коррекции энергодефицитных состояний, возникающих при гипоксии, является использование веществ, близких к естественным редокс-переносчикам, способным участвовать в обмене электронами между отдельными компонентами дыхательной цепи митохондрий. Наиболее известным представителем этой группы является

созданный в Санкт-Петербурге препарат **олифен** – натриевая соль полифенил-окси-дитиосерной кислоты, выпускаемый также под названием гипоксен. Препарат представляет собой полиоксифенилен с молекулярной массой 750 Da. По величине электронно-обменной ёмкости (300 мВ) олифен превосходит естественные дыхательные ферменты (убихинон Q10 и цитохромы). В многочисленных экспериментальных исследованиях установлена высокая антигипоксическая эффективность олифена независимо от причин, вызывающих гипоксию [9].

NB! Механизм антигипоксических эффектов олифена (исследования на изолированных митохондриях печени) определяется его непосредственным действием на энергообразующую внутреннюю мембрану митохондрий.

Он способен забирать восстановленные эквиваленты как с НАДН, так и с сукцинатдегидрогеназы и переносить их до терминального конца дыхательной цепи – цитохромоксидазы. Ускорение процесса фосфорилирования и повышения выхода энергии на единицу потребленного кислорода при одновременном снижении скорости эндогенного дыхания, возможно, частично связано с оптимизацией содержания в митохондриальной мембране убисемихиноидных форм кофермента, ответственных за эффективность переноса электронов и сопряженное с ним фосфорилирование в дыхательной цепи.

Можно полагать, что при гипоксии олифен, являясь функциональным аналогом эндогенного убихинона, способен осуществлять присущую этому коферменту в физиологических условиях функцию переносчика восстановительных эквивалентов между комплексами I, II и III дыхательной цепи. Эта челночная роль убихинона в условиях гипоксии утрачивается из-за возникновения термодинамического блока в области комплекса III и частичной утечки убихинона из поврежденных при гипоксии митохондриальных мембран [276, 334].

NB! В постгипоксическом периоде олифен за счет шунтирующего механизма в переносе электронов способствует быстрой разгрузке тканей от недоокисленных продуктов, нормализации pH и восстановлению функций митохондрий.

С этими данными согласуются результаты экспериментальных исследований с моделированием у животных (кролики, собаки) смертельной кровопотери. Добавление в трансфузионную жидкость олифена в дозе 30 мг/кг сопровождалось уменьшением степени ацидоза, лакацидемии, повышением усвоения глюкозы, пировиноградной кислоты и

быстрой нормализацией показателей напряжения кислорода в крови и окислительно-восстановительного потенциала тканей мозга [9].

Полимеризованный фенольный комплекс олифена обладает высокой антирадикальной активностью, препятствует развитию реакций свободнорадикального окисления и образованию перекисей липидов. Присутствующие в структуре препарата слабые фенольные гидроксильные группы легко отдают свой атом водорода при взаимодействии со свободными радикалами, превращаясь в малоактивные феноксильные радикалы. Тиосульфатная группировка обладает выраженным антиоксидантным действием, стимулирует разрушение продуктов перекисного окисления липидов [298].

NB! Антиоксидантные свойства олифена вносят вклад в проявление его антигипоксической активности, так как в условиях дефицита кислорода в клетках резко усиливается генерация активных форм кислорода, усугубляющих повреждение митохондриальных мембран.

Об этом свидетельствуют данные, полученные на модельных ферментных системах и изолированных митохондриях печени крыс. Препятствуя генерации и повреждающему действию активных форм кислорода, олифен уменьшает рассеивание энергии на уровне I комплекса дыхательной цепи и тем самым увеличивает эффективность сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [66].

Фармакологическим комитетом МЗ РФ разрешено применение ампульного раствора олифена при тяжелых травматических поражениях, шоке, кровопотере, обширных оперативных вмешательствах. Таблетированная форма препарата разрешена к применению как средство повышения физической работоспособности и коррекции функционального состояния в неблагоприятных условиях деятельности. В разные годы проводились клинические испытания ампульной формы олифена при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, сердечной, дыхательной и печеночной недостаточности [6, 65, 377].

В результате проведенных исследований установлено, что олифен способствует более экономичной и эффективной деятельности сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке [282]. У больных ишемической болезнью сердца он способствует уменьшению ишемических проявлений, нормализует гемодинамику [5, 6], снижает свертываемость крови и уменьшает общее потребление кислорода. У больных стабильной стенокардией был выявлен отчетливый антиангинальный эффект олифена, объ-

ективно подтвержденный уменьшением электрокардиографических признаков ишемии миокарда, а применение олифена при реваскуляризации миокарда приводило к снижению послеоперационной гиперферментемии и улучшению морфологических характристик кардиомиоцитов [334, 377].

Клинические исследования показали, что под воздействием олифена снижается летальность больных с травматическим шоком [246, 451], отмечается более быстрая стабилизация гемодинамических показателей в послеоперационном периоде, нормализуется биоэлектрическая активность мозга при травматической и ишемической энцефалопатии, снижается активность эпилептогенных очагов, ускоряется выздоровление больных с воспалительными заболеваниями легких и гриппом. На модели геморрагического и ожогового шока при терапии олифеном значительно повышался МОК, восстанавливалась микроциркуляция, улучшался кислородный режим организма: возрастали системный транспорт кислорода и его потребление, до исходного увеличивалось напряжение кислорода в смешанной венозной крови, нормализовалось кислотно-основное равновесие, увеличивалась выживаемость [393].

Экспериментальное изучение олифена показало его эффективность для профилактики и лечения дислипопротеидемии [355], нормализации состояния печени, при лечении некоторых форм гемобластозов и нарушений иммунитета [245, 515, 516], гломерулонефрита, туберкулеза [20]. Олифен обладает антимутагенным действием и повышает антивирусную устойчивость клеток [516].

Прием олифена позволяет снизить функциональное напряжение системы кровообращения при физической нагрузке, в том числе – в условиях гипоксии [98, 282, 307]. Под влиянием препарата повышается уровень окислительной активности в работающих мышцах и увеличивается скорость анаэробных гликолитических реакций. Наибольший прирост работоспособности отмечается при предельной продолжительности работы, когда имеет место развитие гипоксии нагрузки [97, 327].

Эффективность и переносимость олифена

Олифен мало токсичен, в рекомендуемых дозах и при коротком курсовом применении практически лишен побочных эффектов. При длительном инъекционном применении наблюдалось два типа побочных эффектов олифена – острый флебит (у 6% больных) и аллергическая реакция в виде гиперемии ладоней и кожного зуда (у 4% больных). При приеме таблеток олифена отмечались кишечные расстройства (у 1% лю-

дей). Оптимальные разовые дозы, обеспечивающие экстренное повышение работоспособности, составляют 1,5-2,0 г на прием внутрь. Для защиты от хронического утомления рекомендуется использовать 0,5-1,0 г препарата 3-4 раза в день курсом до 2-3 недель.

В 1997 году нами был выполнен ретроспективный мета-анализ по результатам клинических и специальных исследований олифена, выполненных сотрудниками Военно-медицинской академии за период 1987-1996 гг., материалам по пероральному применению олифена при интенсивных физических и операторских нагрузках в обычных условиях, а также в условиях воздействия гипоксии и гипертермии [475]. Кроме того, проанализированы отдельные данные по предварительному изучению возможности применения таблеток олифена в клинической практике при заболеваниях, сопровождающихся развитием умеренной гипоксии различного генеза. Общий объем подвергнутых метаанализу наблюдений представлен в таблице 13. Было проанализировано 1243 наблюдения, из них спортсменов – 198 (в том числе с приемом олифена – 117), здоровых добровольцев 431 (из них с приемом олифена – 275), больных – 614 (с приемом олифена – 230). Все результаты сопоставлялись с плацебо, а по основным сериям и с препаратами сравнения (бемитилом, амтизолом, дексаметазоном, средствами традиционной терапии).

Подвергнутые анализу материалы однозначно показывают, что разовый пероральный прием олифена в дозе до 2,0 г включительно и короткое курсовое применение по 0,5 г три раза в день в течение 7-14 дней переносится достаточно хорошо. Необходимо отметить, что 43% испытателей, принимавших олифен, отмечали его положительное влияние на свое состояние даже в обычных условиях. В сравнении с плацебо, повышение бодрости отметили больше испытателей на 24% ($p<0,05$), внимательности и самочувствия – на 25% ($p<0,05$), спокойствия – на 31% ($p<0,05$), улучшение настроения – на 32% ($p<0,05$). В то же время 17% испытателей отметили снижение уровня мотивации и интереса к работе.

При однократном применении олифена в дозе 2,0 г могут развиваться кратковременная сонливость, сухость во рту, чувство подташнивания и неприятные ощущения в животе. Эти ощущения выражены слабо, выявляются только при целенаправленном опросе добровольцев. При курсовом применении высоких доз олифена они могут встречаться более часто. Так, в одной из серий исследования с применением олифена в дозе 2,0 г три раза в день на вторые сутки повышение сонливости отмечали 40% испытателей, сухость во рту – 51%, подташнивание – 28%, сердцебиение – 14%, неприятные ощущения в животе – 8%.

Таблица 13

Условия и объем проанализированных исследований по оценке эффективности применения таблетированной формы препарата олифен

Серия	Условия исследования, диагноз	Обследованный контингент	Количество наблюдений (из них – с олифеном)	Препараты сравнения
Физическая нагрузка	Однократный прием спортсменами	велосипедисты бегуны пловцы	30 (15) 136 (68) 16 (8)	плацебо
	10-дневный прием	добровольцы	36 (18)	плацебо
	7-дневная тренировка в среднегорье	пловцы	16 (8)	плацебо
	Сухой жаркий климат	добровольцы	42 (20)	плацебо
Гипоксия	Барокамера, 3000 м, 48 часов	добровольцы	70 (25)	плацебо, бемитил, амтизол
	Барокамера, 4000 м, 48 часов	добровольцы	55 (19)	плацебо бемитил дексаметазон
	Горы, 2200 м, 6 часов	добровольцы	48 (24)	плацебо
	Горы, 3000 м, 14 дней	добровольцы	60 (25)	плацебо
Гипертермия	Термокамера, +50°С	добровольцы	45 (15)	плацебо бемитил
	Средняя Азия, +40°С	добровольцы	45 (15)	плацебо бемитил
Гипертермия + гипоксия	Средняя Азия, 2500 м, +30°С	добровольцы	30 (15)	плацебо
Токсическое действие кислорода	Гипербарическая оксигенация 0.6 МПа	крысы кролики кошки	180 (84) 36 (18) 20 (11)	плацебо ионол токоферол
Черепно-мозговая травма	ударный стенд	крысы	264 (120)	плацебо
	сотрясение головного мозга	больные	68 (11)	плацебо
Аутоиммунные поражения	хронический гломерулонефрит	больные здоровые доноры	59 (30) 26	плацебо Т-активин
Лейкозы	лимфобластный, миеломонобластные	больные	82 (19)	полихимиотерапия
Пневмонии	при лейкозах	больные	35 (9)	антибиотики
	вирусные	больные	25 (10)	традиционная терапия
Хроническая недостаточность кровообращения	ХНК I-III ст.	больные	319 (151)	традиционная терапия

При проверке влияния олифена на психофизиологическое состояние здоровых испытателей в ходе 10-дневного приема в обычных условиях было установлено, что препарат может оказывать отрицательное влияние на процессы памяти и внимания. По данным методики информационного поиска выявлено снижение в среднем на 20% ($p<0,05$) показателей оперативной памяти и внимания. Умственная работоспособность по тесту арифметического счета по сравнению с уровнем плацебо снижалась на 14%. Однако существенное (более чем на 20%) снижение показателей умственной работоспособности отмечено только у 3% испытателей.

Олифен в спорте высших достижений

В задачу исследования входила оценка влияния курсового (10 дней) приема олифена на физическую работоспособность и адаптационные механизмы системы кровообращения при выполнении тестирующих физических нагрузок. Испытуемым предлагалось выполнять плавно нарастающую (со скоростью 33 Вт за минуту) нагрузку до величины, при которой частота сердечных сокращений достигала 170 уд/мин. В исследовании участвовало 36 здоровых добровольца-мужчины в возрасте 18-22 года, из которых 18 человек принимали плацебо, и 18 – олифен в дозе 1,5 в день в течение 10 дней. Результаты исследования представлены в таблице 14. Прием олифена оказал статистически достоверное влияние на физическую работоспособность. Он в среднем на 10% увеличивал способность выполнять нагрузки большей мощности и длительности.

Таблица 14

Влияние олифена на физическую работоспособность

Показатель	Ед. измерений	Фон	Плацебо	Олифен
Максимальная мощность	Вт % от фона % от плацебо	188 ± 4 100	189 ± 4 101 100	206 ± 3 110* 109*
Объем выполненной работы	кДж % от фона %от плацебо	64.8 ± 2.1 100	65.9 ± 2.2 101 100	76.1 ± 5.1 117* 115*
Длительность выполнения нагрузки	с % от фона % от плацебо	682 ± 20 100	688 ± 21 101 100	743 ± 25 109* 108*
PWC_{170}	Вт % от фона % от плацебо	200 ± 3 100	202 ± 5 101 100	215 ± 5 108* 106

Примечание: * – отличия от фона (или плацебо) достоверны, $p<0.05$

При проведении исследований с спортсменами высокого уровня тренированности (15 человек, мастера спорта по велосипедным гонкам) при двухкратном тестировании с недельным интервалом принимали олифен в дозе 2,0 или плацебо двойным слепым методом за 1 час до нагрузки. Нагрузка задавалась на велоэргометре в режиме плавно возрастающей нагрузки (33 Вт за минуту) до достижения пульса 170 уд/мин. Основные результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15

Влияние олифена на физическую работоспособность у спортсменов высокой квалификации

Показатель	Ед. измерений	Плацебо	Олифен
Максимальная мощность	Вт % от плацебо	200 ± 11 100	231 ± 9 115*
Объем выполненной работы	кДж % от плацебо	87,8 ± 4,1 100	113,7 ± 4,0 130*
Длительность выполнения нагрузки	с % от плацебо	662 ± 24 100	727 ± 33 110*
PWC_{170}	Вт % от плацебо	231 ± 13 100	275 ± 11 120*

Примечание: * – отличия от фона (или плацебо) достоверны, $p<0,05$

Необходимо отметить, что в этом исследовании прирост работоспособности на фоне однократного приема олифена у спортсменов был выше, чем при коротком курсовом применении (таблица 14).

На следующем этапе исследования оценивалось влияние олифена на физическую работоспособность в тесте бега на 6 км. В исследовании принимало участие 16 человек с высоким уровнем физической подготовки и мотивации к деятельности. Из них 8 человек за час до старта принимали двойным слепым методом олифен в разовой дозе 2,0 грамма , остальные – плацебо. Опытная и контрольная группы были сформированы как равноценные по результатам контрольного бега. Перед стартом, сразу после финиша и на 5-й минуте восстановления регистрировалась частота сердечных сокращений, сразу после финиша измерялась аксиллярная температура. Основные результаты исследования представлены в таблице 16.

Таблица 16

Влияние олифена на физическую работоспособность в тесте бега на 6 км (средние по группам, M±m)

Показатель	Плацебо-группа	Олифен
Время бега (мин)	25,2 ± 0,3	24,2 ± 0,2 *
ЧСС в покое (уд/мин)	85 ± 14	88 ± 15
ЧСС после бега (уд/мин)	174 ± 23	169 ± 19
ЧСС на 5 минуте восстановления (уд/мин)	124 ± 12	114 ± 6*
Температура тела (°С)	36,8 ± 0,4	36,3 ± 0,8

Примечание: * – различия с плацебо достоверны, $p<0.05$

Исследование влияние препарата олифен на физическую работоспособность спортсменов-пловцов выполнялись на специальном стендовом тренажере, позволяющем количественно оценивать выполняемую спортсменами физическую работу в ходе тренировок, а также при проведении тренировок спортсменов в условиях высокогорья (среднегорье – 2230 м над уровнем моря). В исследовании участвовали 8 человек, имеющих спортивную квалификацию от мастера спорта до мастера спорта международного класса, возраст 16-22 года, вес 51-87 кг, мужчины. В ходе предварительной тренировки определялись исходные показатели физической работоспособности спортсменов. Перед очередной тренировкой спортсмены за 40-60 минут до нагрузки получали препарат в средней дозе 30 мг/кг. Под влиянием олифена объем выполняемой за тренировку работы в среднем увеличивался на 30% (с 87,8 ± 4,1 кДж до 113,7±4,2 кДж), а максимальная мощность развиваемой нагрузки – на 20% (с 231 ± 13 Вт до 275±11 Вт).

При проведении исследований в ходе тренировок в условиях среднегорья было установлено, что на 7-10 день пребывания в условиях умеренной гипоксии основные результаты спортсменов в тестовых заплывах (плавание на спине и вольный стиль на дистанции 50 метров) ухудшались на 0,23±0,06 сек по отношению к результатам на равнине. Применение олифена в дозе 0,5 г три раза в день курсом 7-10 дней при тестовом заплыве снижает время на 0,31±0,04 сек, что обеспечивает не только восстановление до нормы сниженных результатов, но и рост спортивной работоспособности.

В исследовании влияния препарата олифен на работоспособность бегунов 60 человек (мастера спорта) получали по 2,0 г олифена. Дистанция

бега колебалась у разных спортсменов от 800 до 10 000 м. Значение прироста скорости бега по разным дистанциям в среднем составляло 5-6%. Какой-либо зависимости ее от дистанции не выявлено. Отрицательного влияния на состояние спортсменов и отрицательных спортивных результатов не было. При этом отмечается ускорение процессов восстановления и снижение реакции платы организма за выполненную работу.

NB! Различия между группами с приемом олифена или плацебо были статистически достоверными, что позволяет сделать заключение о высокой эффективности олифена в качестве средства повышения физической работоспособности при тяжелых нагрузках.

Влияние олифена на работоспособность в условиях горной гипоксии и гипертермии

Исследование влияния препарата олифен на физическую работоспособность военнослужащих в условиях сухого и жаркого климата выполнено при температуре воздуха +48°С с привлечением 42 здоровых мужчин возраста 20-21 год с соблюдением условий двойного слепого метода и плацебо-контроля. Олифен (20 человек) или плацебо (22 человека) принимался перорально за 1 час до нагрузки в дозе 2,0 г. Нагрузка создавалась циклом приседаний в максимально быстром темпе с дополнительной внешней нагрузкой (24 кг) и без нее. Результаты этой серии исследований представлены в таблице 17.

В исследовании влияния олифена на психофизиологические характеристики функционального состояния при выполнении профессиональной деятельности в условиях умеренной горной гипоксии принимали участие 48 человек – водители колесной и гусеничной техники.

Таблица 17

Влияние олифена на физическую работоспособность в условиях гипертермии (средние по группе, M±m)

Препарат	Без дополнительной нагрузки		С дополнительной нагрузкой +24 кг	
	число приседаний	время, с	число приседаний	время, с
Плацебо	26±1	28±1	20±1	30±2
Олифен % от плацебо	36±1 138*	35±1 125*	24±1 120*	31±2 103

Примечание:* – достоверность различий с плацебо при $p < 0.05$.

Оценка состояния проводилась в процессе 3 циклов обследования, два из которых проходили в условиях равнины (до и после профессиональной деятельности), один – после профессиональных нагрузок в высокогорье (2200 м над уровнем моря). Половина обследуемых (24 человека) получала олифен 4 раза в день по 0,5 г с первого дня пребывания в горах, другая служила контролем.

Оценка психофизиологических характеристик состояния водителей включала исследование сенсомоторных (КЧСМ, отмеривание 7-секундного интервала времени без контроля зрения) и психомоторных процессов (статический тремор рук, методика «монтаж-демонтаж»), а также оценку эффективности умственной деятельности (методика «информационный поиск», показатели которой характеризуют процессы кратковременной памяти и произвольного внимания). Субъективная оценка проводилась по «Анкете самооценки состояния». Результаты исследования представлены в таблице 18.

Данные (таблица 18) приведены в относительных величинах. Отношение «нагрузка – фон» характеризует влияние профессиональной деятельности на психофизиологические характеристики состояния обследуемых лиц на равнине. Отношение «нагрузка-горы к фону» характеризует воздействие факторов гипоксии и профессиональной деятельности на состояние специалистов. Отношение «нагрузка-горы к нагрузке-фону» характеризует влияние фактора гипоксии на функциональное состояние при выполнении профессиональной деятельности.

Собственно воздействие гипоксии при выполнении профессиональных нагрузок проявилось в следующем: уменьшение тремора рук на 21%, вариативность оценки 7-секундного интервала времени улучшилась на 7%, показатель критической частоты слияния мельканий вырос на 29%. При этом показатели интеллектуально-мнестической деятельности снизились на 23%. Субъективное состояние по анкете самооценки практически не изменилось.

При приеме олифена отмечено возрастание тремора рук на 41% (что превышает фоновый уровень), возрастает вариативность оценки временного интервала, ухудшается дифференциальная чувствительность зрительного анализатора на 15%, но при этом улучшается точность координации рук на 13%, а интеллектуально-мнестическая деятельность на 10%. Субъективная оценка по анкете самооценки практически не изменяется, за исключением самочувствия, которое оценивалось выше на 11%, и возрастает количество жалоб на 10%.

Таблица 18

Влияние курсового приема олифена на переносимость профессиональных нагрузок в горах на высоте 2200 м (средние значения в % и диапазон их вариации)

Показатель	Нагрузка	Плацебо		Олифен	
	на равнине / фон	Нагрузка в горах / фон	Нагрузка в горах / нагрузка на равнине	Нагрузка в горах/ фон	Нагрузка в горах / нагрузка на равнине
Тремор	100 (19-459)	79 (38-212)	128 (35-450)	120 *** (51-493)	113 (48-226)
7-секундный интервал	133 (10-900)	126 (4-630)	95 (9-330)	134 (1-500)	183* (3-1000)
Монтаж	106 (61-188)	106 (83-138)	104 (86-136)	119*** (78-212)	108 (83-126)
КЧСМ	80 (53-130)	109 (81-169)	145 (102-185)	94*** (60-120)	95*** (74-190)
Информационный поиск, найдено	153 (33-900)	126 (30-225)	96 (16-200)	138 (33-333)	93 (40-200)
Информационный поиск, запомнено	137 (40-600)	117 (30-200)	95 (16-175)	123 (50-300)	87 (36-200)
Бодрость	88 (17-150)	95 (40-125)	137 (67-300)	101 (40-200)	124 (40-300)
Внимание	96 (20-200)	107 (75-150)	118 (50-300)	100 (40-140)	115 (67-200)
Настроение	99 (29-175)	94 (29-140)	105 (50-200)	99 (20-175)	116 (14-350)
Самочувствие	97 (17-175)	95 (67-120)	110 (71-250)	106 (57-300)	105 (67-200)
Спокойствие	113 (67-233)	111 (67-200)	95 (50-125)	109 (50-175)	102 (57-167)

Примечание: Различия с группой плацебо статистически достоверны:
* – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,005$.

Препарат несколько ухудшает сенсомоторные реакции организма в условиях гипоксии, что можно отнести за счет легкого дезадаптирующего синдрома (дистресс-синдром) и улучшает интеллектуально-мнестическую деятельность, как наиболее чувствительную к энергодефициту.

В целом же на фоне общей активации психофизиологических функций при непродолжительном пребывании в условиях умеренной высокогорной гипоксии (высота 2200 м) действие олифена проявляется в незначительной степени и может быть оценено как слабое активирующее.

Следующие две серии исследований выполнялась в горах Кавказа на высоте 3000 м над уровнем моря. В первой из них было привлечено 30 здоровых мужчин 18-22 лет. Были проведены исследования воздействия олифена на процесс адаптации к высокогорной гипоксии. Олифен применялся в течение 13 дней в дозе 0,5 г 3 раза в день.

При обследовании и опросе в условиях равнины и во время кратковременного пребывания на высоте 1800 м над уровнем моря жалоб на плохое самочувствие от военнослужащих не поступало. Все были здоровы и допущены к проведению исследований в высокогорье. Влияние гипоксии на организм неадаптированных людей оценивалось по развитию симптомокомплекса жалоб, характерных для первичной реакции на гипоксию в горах, признаки которой обследуемые отмечали у себя при заполнении анкеты «Горная симптоматика». После подъема на высоту 3000м уже к концу первых суток у обследуемых (по данным группы плацебо) отмечалось довольно большое количество жалоб соматоневрологического характера, увеличивавшихся на 3 сутки и постепенно снижавшихся по мере дальнейшего пребывания в горах в силу естественно протекающей адаптации.

На третий день направленность изменений сохранялась, однако значительно снизилась их выраженность, а количество жалоб возросло на 39%. Состояние 6 и 8 дней характеризовалось практически однонаправленными изменениями: возрастанием относительного фона активности, бодрости, мотивации, однако, до уровня не превышающего первый день. Координация рук улучшалась на 25-27%, значительно повышались показатели кратковременной памяти и, особенно, устойчивость к интерферирующим помехам – на 67-151%. В то же время отклонения по оценке интервала времени и в координации ходьбы возросли до 51-89%. Кроме того, появилась тенденция к нарастанию чувства внутренней тревоги. Сумма баллов по горной анкете в разные дни исследования снижалась в 1,5-3 раза.

Тем не менее, и на 12 день пребывания в горах жалобы сохранялись, в большей мере – церебрального и кардиореспираторного характера. Кроме того, по данным психофизиологического тестирования, адаптация характеризовалась значительным повышением всех показателей самооценки относительно фонового уровня, а в особенности: активности – на 38%, настроения – на 26%, мотивации на – 12%. Наблюдалось значительное снижение тревоги и повышение компенсации на 45%, определяемых по проективному тесту Люшера. Все эти изменения могут

быть объяснены эйфоризирующим влиянием умеренной гипоксии на организм, искажающим уровень самооценки. Характеристики кратковременной памяти и теста, оценивающего координацию движения рук, превысили уровень фона. В негативную сторону изменились два показателя: точность отмеривания 7-секундного интервала времени и точность координации ходьбы – на 51-52% соответственно.

Олифен в первую очередь нормализовал состояние кардиореспираторной системы (устранял одышку, сердцебиение и пр.) и функции пищеварительной системы. При приеме олифена в условиях гипоксии изменения психофизиологического состояния незначительно отличались от данных группы плацебо, за исключением возрастания чувства общей тревоги и снижения мотивации к деятельности. На третий день отмечено возрастание ощущения спокойствия на 22% по сравнению с фоном и на 24% по сравнению с плацебо. Шестой и восьмой дни характеризовались повышением показателей активности, настроения, спокойствия, снижением количества жалоб.

NB! Прием олифена положительно сказался на общем самочувствии людей в период пребывания на высоте.

В общем, следует отметить, что применение олифена не дает значительного улучшения психофизиологических характеристик состояния в процессе адаптации к реальным условиям высокогорья. Однако важно, что препарат снижал количество жалоб, что служит хорошим признаком для прогноза дальнейшего развития процесса адаптации к горным условиям. В этом же плане обращает на себя внимание факт различной динамики состояния: если после приема плацебо наибольшая выраженность положительных изменений активационно-мотивационного и эмоционального статуса относительно фона проявлялась в первый день и снижалась к восьмому дню, то действие олифена характеризовалось обратной зависимостью.

В ходе следующей серии к участию в них после углубленного медицинского обследования в условиях равнины были привлечены 30 здоровых мужчин возраста 19-21 год, которые в течение двух недель пребывания в горах занимались выполнением строительных работ. Олифен (10 человек) или плацебо (20 человек) принимали, начиная с первого дня пребывания в горах в дозе 0.5 г три раза в день. Самочувствие испытателей оценивалось с помощью горной анкеты на 1, 3, 6, 8 и 12 день пребывания в горах, оценка физической работоспособности проводилась на 6 день. Полученные результаты представлены в таблицах 19-20.

Таблица 19

Влияние олифена на физическую работоспособность на 6-е сутки пребывания в условиях высокогорья (по тесту PWC_{170})

Препарат	PWC_{170}, Вт/кг		МПК, мл/мин×кг	
	нормоксия	гипоксия	нормоксия	гипоксия
Плацебо, % от фона	2,8±0,1	2,0±0,1 71*	48,3±1,1	40,1±1,0 83*
Олифен % от фона эффект коррекции, %	2,6±0,1	2,4±0,1 92 +21*	45,6±1,0	44,8±1,3 98 +15*

Примечание: * – различия достоверны, p<0,05

Таблица 20

Влияние олифена на показатели самочувствия в горах (по данным горной анкеты)

Препарат	День исследования	Среднее кол-во жалоб	% лиц с неудовлетворительным самочувствием	Выраженность жалоб, баллы		
				церебральных	кардио-респираторных	пищеварительных
Плацебо	1	7,3	5	20	22	9
	3	10,4	0	30	22	11
	6	7,9	0	24	18	8
	8	4,7	10	13	12	7
	12	2,1	0	9	11	1
Олифен	1	4,2*	0	11*	5*	0*
	3	3,7*	0	6*	5*	2*
	6	3,1*	0	4*	6*	0*
	8	3,5*	0	6*	4*	1*
	12	0,7	0	1*	2*	0

Примечание: * – различия с плацебо достоверны, p<0.05

В контрольной группе отмечено нарастание к 3 дню количества жалоб, характеризующих развитие горной болезни, с последующим их снижением по мере развития адаптации к высоте 3000 м. Однако, даже к 12-му дню пребывания на высоте отмечалась существенная выраженность церебральных и кардиореспираторных жалоб. Применение олифена в этих условиях оказывало выраженный защитный эффект, что проявлялось в достоверном снижении как общего числа жалоб, так и выраженности их основных групп, в среднем в 2-2,5 раза и более.

Основные физиологические эффекты олифена при выполнении дозированной физической нагрузки проявлялись, в первую очередь, в снижении напряжения респираторной системы, что является прямым следствием его антигипоксического действия и снижения метаболической потребности в кислороде в этих условиях. В меньшей степени, чем в контроле повышалась нагрузка и на сердечно-сосудистую систему (таблица 21).

Таблица 21

Влияние олифена на показатели сердечно-сосудистой, дыхательной систем и энерготраты при выполнении дозированной физической работы на 6-е сутки пребывания в условиях высокогорья

Показатель	Плацебо		Олифен	
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
ЧСС, уд/мин	68±2	135±4*	69±2	131±2*
Артериальное давление, мм рт. ст. систолическое диастолическое	 113±1 73±2	 130±2* 72±2	 110±2 73±1	 123±3* 73±2
Кислородный пульс, мл O_2	5.6±0.3	10.9±0.7*	6.0±0.2	5.8±0.4**
Минутный объем крови, л/мин	4.4±0.2	11.1±0.5*	4.3±0.2	9.3±0.3*
Ударный объем, мл	65±2	76±4*	66±2	71±2
Частота дыхания, цикл/мин	18.4±0.9	37.6±2.2*	15.4±0.5	20.2±1.5 *,**
Минутный объем дыхания, л/мин	10.5±0.5	36.9±2.3*	9.3±0.5	18.1±0.5 *,**
Потребление кислорода, мл/мин	376±25	1587±106*	379±27	743±27 *,**
Энерготраты, ккал/мин×кг	28.2±0.2	120.0±4.9*	31.3±1.5	61.3±2.3 *,**

Примечание: * – различия с фоном достоверны, $p<0,05$;
** – различия с плацебо достоверны, $p<0,05$

В конце пребывания в условиях гипоксии испытатели заполняли специальные опросные листы, результаты обработки которых представлены в таблице 22. Положительный плацебо–эффект составил 20-30%, то есть не более одной трети испытателей, получавших индифферентное вещество, оценили его эффект как положительный. При применении олифена доля лиц, оценивающих его эффект как положительный, увеличивается в среднем в два раза, что отражает его фармакодинамические эффекты.

Таблица 22

Субъективная оценка эффективности фармакологической коррекции функционального состояния в условиях гипоксии

Эффект применения фармакологического средства	Частота встречаемости в группах, % от числа испытателей	
	плацебо	олифен
Сохранение хорошего самочувствия	33	67*
Сохранение высокой активности	33	67*
Улучшение переносимости физических нагрузок	27	73*
Снижение степени утомления	20	67*
Ускорение восстановления сил	27	60*

Примечание: * – различия достоверны, $p<0,05$

Исследования по оценке влияния олифена на процесс адаптации к условиям горно-пустынной местности проводились на территории Туркмении (г. Термез). Для участия в исследовании были отобраны люди, в течение одного месяца проходившие адаптацию к условиям жаркого климата на равнинной местности. Затем в течение 16 часов они были передислоцированы на высоту 2500 м над уровнем моря.

Для проведения исследований были сформированы две группы по 15 человек. Со второго дня пребывания в горах после медицинского обследования испытатели – добровольцы принимали в течение 8 дней олифен и плацебо. Олифен назначался в дозе 0,5 г по 3 раза в день. На восьмой день приема препаратов было проведено повторное обследование функционального состояния личного состава. В ходе обследования было выявлено, что субъективная оценка по анкете самооценки состояния не изменялась. Общее количество жалоб после приема олифена на второй день было 72 и снизилось к восьмому дню до 38, а при приеме плацебо – с 74 до 55 соответственно (таблица 23-24).

Наибольшее количество жалоб на второй день было отмечено по следующим показателям: сонливость, ощущение голода, сухость во рту, мышечная слабость.

Таблица 23

Частота встречаемости показателя при заполнении теста «Анкета самооценки состояния» и жалобы (в процентах)

Наименование показателя	Второй день пребывания в горах		Восьмой день пребывания в горах	
	Олифен (n=15)	Плацебо (n=15)	Олифен (n=15)	Плацебо (n=15)
1. Бодрость	60	40	73	53
2. Интерес к работе	33	53	53	53
3. Внимательность	66	46	80	73
4. Настроение	73	46	73	66
5. Общее самочувствие	73	53	60	73
6. Спокойствие	66	40	66	66
7. Уверенность в себе	80	73	80	87
Жалобы				
1.Головокружение	6	27	7	20
2. Головная боль	6	27	13	13
3. Чувство тяжести в голове	33	40	13	20
4. Сонливость	87	53	53	47
5. Ощущение жара	6	13	0	0
6. Жажда	6	27	0	20
7. Ощущение голода	66	67	20	40
8. Необычный вкус во рту	20	27	0	13
9. Сухость во рту	66	20	20	33
10. Слюнотечение	6	20	7	13
11. Чувство подташнивания	27	0	0	7
12. Неприятные ощущения в животе	20	13	20	13
13. Затруднение дыхания	0	40	7	47
14. Сердцебиение	13	0	13	20
15.Боли или неприятные ощущения в груди	6	20	0	13
16.Потливость	0	27	0	0
17.Мышечная слабость	47	53	40	40
18.Ощущаю, что принял лекарство	40	13	27	0
19. Прочие жалобы и ощущения	20	6	13	7

Принимавшие плацебо жаловались на затрудненность дыхания, что на достоверном уровне ($p<0,0001$) отличалось от группы, принимавшей олифен. Отмечалось также при приеме олифена достоверное увеличение сонливости ($p<0,02$), некоторые случаи подташнивания ($p<0,04$) и увеличение количества жалоб на сухость во рту ($p<0,007$) по сравнению с плацебо.

Таблица 24

Частота встречаемости симптома при самооценке состояния по анкете «Горная симптоматика» после приема олифена и плацебо (%)

Показатель	2 день пребывания в горах		8 день пребывания в горах	
	Олифен (n=15)	Плацебо (n=15)	Олифен (n=15)	Плацебо (n=15)
1. Ухудшение самочувствия	66	80	66	66
2. Головная боль	27	40	20	40
3. Головокружение	13	53	27	47
4. Нарушение сна	0	33	0	13
5. Боли в различных частях тела	20	27	0	6
6. Парестезии в различных частях тела	0	20	0	0
7. Шум в ушах	20	13	20	13
8. Потемнение в глазах	27	33	6	27
9. Снижение термочувствительности	0	40	6	13
10. Изменение вкусового предпочтения	40	46	47	33
11. Одышка	40	53	40	47
12. Ощущение удушья	13	13	0	20
13. Учащение дыхания	33	27	33	27
14. Расстройство ритма дыхания	13	20	20	20
15. Сухость в горле и кашель	66	33	20	40
16. Учащение сердцебиения	13	20	13	27
17. Замедление сердцебиения	6	13	13	6
18. Расстройства ЖКТ	6	27	13	6
19. Боли в области живота	20	13	20	20
20. Метеоризм	6	0	20	0
21. Брюшные спазмы	6	0	0	0
22. Изменение аппетита	20	21	27	20
23. Тошнота	0	13	0	20
24. Рвота	0	13	0	0
25.Сильное потоотделение	0	13	0	6
26.Холодный пот	6	6	0	0
27.Сухая кожа	20	27	33	13
28.Учащение мочеиспускания	6	6	6	6
29.Ощущение озноба	0	6	6	6

Общее уменьшение количества жалоб по группам со второго дня по восьмой может свидетельствовать об адаптации к горным условиям. По данным анкеты “Горная симптоматика”, на второй день пребы-

вания в горах в группе, принимавшей олифен, было зафиксировано 74 жалобы с суммарной тяжестью в 171 балл, а в группе, принимавшей плацебо – 99 с суммарной тяжестью 251 балл. К восьмому дню в группе, принимавшей олифен, общее количество жалоб снизилось до 69 с суммарной тяжестью 153 балла, а в группе, принимавшей плацебо – 82 и 207 соответственно.

Обращает на себя внимание следующий факт. На второй день пребывания в горах ощущения удушья испытывали по 13% обследуемых в каждой группе, а к восьмому дню в группе, принимавшей олифен таких жалоб не было, а в группе , принимавшей плацебо количество подобных жалоб возросло до 20%. Достоверно больше жалоб на сухость горле и сухой кашель ($p<0,04$) было выявлено в группе, принимавшей олифен, но к восьмому дню пребывания в горах этот симптом исчез.

Исходя из выше изложенного, можно заключить, что олифен улучшает дыхательную функцию в осложненных гипоксией условиях.

Триметазидин

Триметазидин (предуктал, вастарел) – клеточный антиишемический препарат, синтезированный в Servier Research Institute (Франция). В эксперименте он ограничивает зону некроза миокарда у кроликов [509], приостанавливает увеличение концентрации внутриклеточного кальция в зоне инфаркта [513]. В опытах in vitro на изолированном сердце крыс препарат ограничивает тканевое повреждение [568], уменьшает активность КФК во время ишемии [535], защищает миокард во время реперфузии [504]. Показана эффективность препарата у больных стабильной стенокардией, ишемической миокардиопатией, а также в постинфарктном периоде [504, 559]. Антиишемический эффект триметазидина связывают со способностью поддерживать энергетический метаболизм путем снижения накопления лактата, сохранения уровня АТФ в клетках миокарда, а также ограничения накопления Na^+ и Ca^{2+} в клетке. Немаловажное значение имеет также антиоксидантный эффект триметазидина [529]. Так же, как и нифедипин или пропранолол, триметазидин эффективен в отношении клинических проявлений стенокардии, и улучшает результаты проб с физической нагрузкой, но, в отличие от этих препаратов, не имеет центральных гемодинамических эффектов, оказывая прямую миокардиальную цитопротекцию [505].

Триметазидин угнетает окисление жирных кислот за счет ингибиции кетоацил-КоА-тиолазы. При этом повышается окисление глюкозы, ограничивается образование лактата при повышенной физической нагрузке, сохраняется уровень АТФ, креатинфосфата, малата, уменьшается транспорт ионов Na^+ внутрь клетки, внутриклеточная аккумуляция кальция и натрия, а также сохраняется на нормальном уровне уровень внутриклеточного калия. Препарат угнетает процессы перекисного окисления липидов, образование свободных радикалов, препятствует их деструктивному влиянию, препятствует потере креатинфосфокиназы в экстремальных условиях и возникновению ацидоза, защищая нервные клетки и кардиомиоциты.

Триметазидин также предотвращает образование тромбоксана A_2, и, обладая антиагрегантным действием, улучшает микроциркуляцию и сохраняет транспорт кислорода к мышцам спортсмена на нормальном уровне.

NB! В практике спортивной медицины триметазидин (предуктал) рекомендуется для снятия кардиальных проявлений перетренированности у взрослых спортсменов по 20 мг 2-3 раза в день курсом 10-14 дней [256].

По данным Зарубиной И.В. [149], по своим молекулярным механизмам действия триметазидин близок к амтизолу, и, также как амтизол, активирует в условиях гипоксии анаэробный гликолиз. По выраженности метаболических изменений несколько уступает амтизолу. Кроме того, в отличие от амтизола, при низком уровне углеводных резервов в тканях, триметазидин не обладает способностью активировать процессы глюконеогенеза.

Глава 5.

Фармакология клеточного дыхания и интермедиатов цикла Кребса

Открытый Хансом Кребсом, совместно с Ф.Липманом цикл трикарбоновых кислот или цитратный цикл, является центральным ядром обмена веществ, катаболизма белков, жиров и углеводов вплоть до CO_2. Освобожденный водород включается в цепь тканевого дыхания и устремляется в процесс синтеза АТФ, универсального источника энергии, окисляясь при этом до воды. Это открытие Х.Кребса было отмечено в 1953 году Нобелевской премией. На рисунке 5 представлена упрощенная схема цикла Кребса.

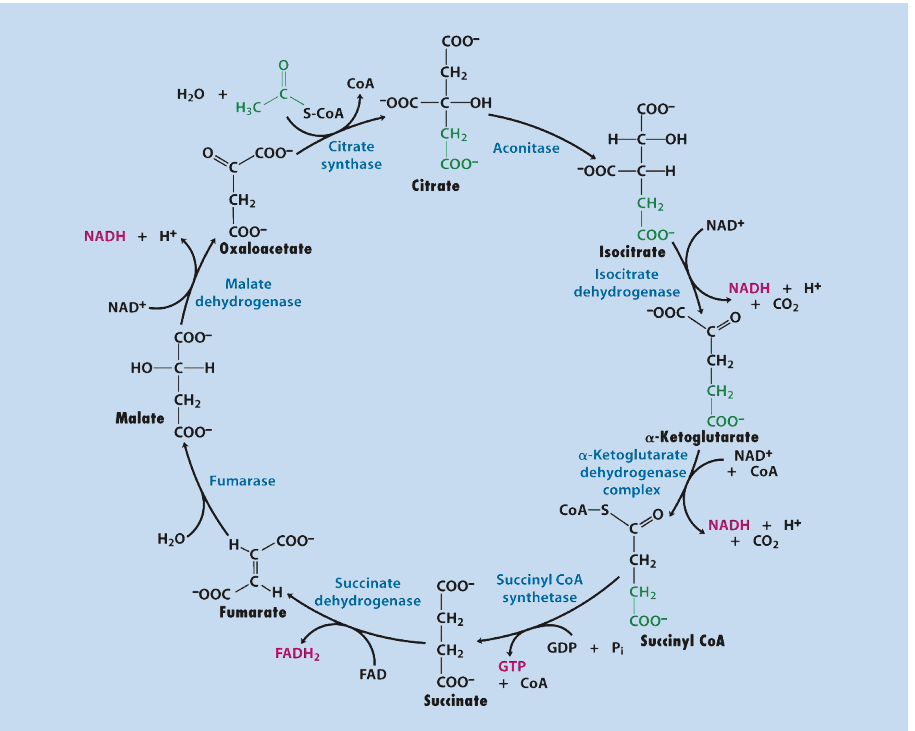


Рисунок 5. Упрощенная схема цикла Кребса [http://vk.com/id157174389]

Развитие кибернетики внесло понимание роли регуляторных систем в управлении в живых системах по принципу обратной связи. При наличии большого количества ацетил-КоА и оксалоцетата цикл Кребса активно работает, а накопление таких продуктов реакции, как НАДН, АТФ, тормозит его по принципу отрицательной обратной связи.

Механизмы цикла Кребса позволяют понять основные биохимические процессы в спортивной медицине и открывают перспективы направленного поиска инновационных средств спортивной фармакологии и нутрициологии, ориентированных на достижение высоких спортивных результатов. Цикл Кребса является ключевым звеном поставки большого количества внутриклеточной энергии как в покое, так и в тренировочном режиме нагрузок разной интенсивности. Развитие спортивной фармакологии и создание новых средств позволяет повысить работоспособность и выносливость спортсменов за счет производства большой энергии, повышения эффективности работы энергопродуцирующих систем и в соревновательном режиме.

Цикл Кребса обеспечивает интегративные функции между реакциями катаболизма и анаболизма, донорную поставку водорода в дыхательную цепь митохондрий скелетной и сердечной мускулатуры. Через цикл Кребса фармакологи могут управлять процессами повышения мышечной производительности и ее восстановлении после предельных нагрузок, а также нивелировать усталостные процессы [277].

NB! Иными словами, цикл Кребса – это циклический аэробный процесс, ключевой этап дыхания всех клеток, использующий кислород.

Все реакции цикла Кребса у человека протекают внутри митохондрий клеток. Катализирующие ферменты находятся в свободном состоянии в митохондриальном матриксе и лишь *сукцинатдегидрогеназа* располагается в липидном бислое внутренней митохондриальной мембраны.

К препаратам, относящимся по механизму своего действия к этой группе, относятся переносчики электронов Убихинон, Цитохром С и комбинированный препарат Энергостим, макроэргические препараты на основе АТФ и креатинфосфата, а также субстраты и активаторы цикла Кребса (янтарная, яблочная, фумаровая и кетоглутаровая кислоты, препараты их солей).

Убихинон

Это жирорастворимый кофермент, обладающий антиоксидантной активностью. Участвует в митохондриальной передаче транспорта электронов в качестве одного из компонентов и кофермента, входящих в цепь сукцинат-Q, НАД-Q-редуктазных, цитохром-С-Q-оксидазных систем. В результате полного цикла окисления-восстановления убихинона в дыхательной цепи митохондрий совершается одновременный перенос двух протонов и двух электронов с внутренней поверхности митохондриальной мембраны на внешнюю, с последующим обратимым транспортом электронов с внешней поверхности. В процессе окислительно-восстановительных реакций убихинон взаимодействует с несколькими ферментными системами, что обеспечивает его восстановление. Это НАДН, сукцинатдегидрогеназная система и коэнзим Q-H-цитохром-С редуктазная система.

Убихинон может вызвать диспептические явления, аллергические реакции, оказать избыточное психоэнергизирующее действие (аффективную лабильность, раздражительность, уменьшение глубины и продолжительности сна).

На фармацевтическом рынке представлен в основном препаратами Убинон и Коэнзим Q10 – масляным раствором в желатиновых капсулах с содержанием в одной капсуле 0,015 г убихинона. Рекомендуемые дозы для спортсменов – подростков 30 мг в сутки, для взрослых – по 30 мг 3 раза в день. Длительность курса – 1-3 недели [256]. Конкретных данных, подтверждающих эффективность применение убихинона в спортивной практике, нам найти не удалось.

Цитохром С

Антигипоксант группы переносчиков электронов, локализуется в митохондриях клеток в виде комплекса с фосфолипидами. Экзогенный цитохром способен реконструировать поврежденную дыхательную цепь и, вследствие этого, усиливать процесс фосфорилирования [133]. В условиях гипоксии при общем изменении свойств мембран и увеличении их лабильности биодоступность цитохрома С, вероятно, увеличивается, тогда как в неповрежденной клетке цитохром С плохо проникает через мембраны [54].

Механизм фармакологических эффектов цитохрома на различных экспериментальных моделях показан в ряде работ [64, 250]. Исследование влияния экзогенного цитохрома С на течение инфаркта миокарда свидетельствует о его положительном действии, особенно в остром периоде заболевания [160]. Цитохром С улучшает метаболизм миокарда, особенно в периинфарктной зоне, уменьшает размеры некроза, сокращает сроки рубцевания сердечной мышцы почти вдвое [439].

Внутрикоронарное введение препарата снижает выделение лактата из зоны ишемии и поглощение глюкозы ишемизированным участком миокарда, повышает ретроградный коронарный кровоток и венозный отток из бассейна лигированной коронарной артерии [411]. Выявленный положительный инотропный эффект цитохрома С способствует более быстрому и полному восстановлению сократительной и ритмической функции сердца. Высокоэффективным оказалось применение препарата в кардиологической практике, в частности, в комплексе интенсивной терапии острого инфаркта миокарда [70] и после протезирования искусственных клапанов сердца [72].

В клинической практике цитохром С применяется для улучшения тканевого дыхания при асфиксии новорожденных, астматических состояниях, хронической пневмонии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инфекционном гепатите, старческой дегенерации сетчатки глаза, интоксикациях. Повышение эффективности антигипоксического действия цитохрома С при клинических экстремальных состояниях может достигаться за счет использования его липосомной формы [228].

На фармацевтическом рынке препараты цитохрома С присутствуют как в инъекционной форме (15 мг внутривенно 1-2 раза в день, курс 10 дней), так и в форме драже для сублингвального приема (1 драже 3 раза в день для взрослых, 2 раза в день для подростков, курс 10 дней). В спортивной практике цитохром С (Цито-Мак) применяется для ускорения процессов восстановления после истощающих нагрузок, при перетренированности [256].

Цитохром С (в ряде стран зарегистрирован препарат Цито-Мак) в больших дозах при быстром введении в вену может вызвать озноб, при пероральном введении возможны диспептические, аллергические расстройства.

Форма выпуска, способ применения и дозы. Ампулы 0,25% раствора по 4 мл, и таблетки, покрытые оболочкой, растворимые в кишечнике,

по 0,01 г. Таблетки цитохрома С принимают внутрь для предупреждения и снятия побочных явлений, связанных с повышенными нагрузками на организм по 20 мг 4 раза каждый день). Курс лечения – 5-10 дней в зависимости от тяжести гипоксии (степени недостаточности снабжения ткани кислородом или нарушения его усвоения). При значительных стрессовых нагрузках рекомендуется использовать за 2 ч до нагрузки в дозе 60-100 мг одномоментно.

Энергостим

Выраженные антигипоксантные свойства проявляет комбинированный препарат энергостим, представляющий собой сбалансированный комплекс биологически активных веществ – никотинамидадениндинуклеотида (НАД), цитохрома С и рибоксина, участвующих в энергетическом обмене клеток. Препарат восполняет характерный для гипоксии клеток дефицит важнейших для биоэнергетики клеток метаболитов – дыхательного фермента цитохрома С и кофермента никотинамидадениндинуклеотида, а также являющегося источником синтеза адениловых нуклеотидов рибоксина. В результате активируется (деингибируется) гликолиз и цикл трикарбоновых кислот, транспорт электронов к кислороду и сопряженное с ним окислительное фосфорилирование. Одновременное включение в энергетический цикл инозина позволяет восстановить общее содержание адениловых нуклеотидов *de novo* и активировать пентозофосфатный путь синтеза АТФ, НАДФ и рибозы. Способность энергостима устранять энергетический дефицит сочетается с сосудорасширяющим эффектом и улучшением микроциркуляции. При этом энергостим не снижает системное артериальное давление, усиливает мозговое кровообращение [431].

В клинической практике Энергостим применяют у взрослых при гипоксических состояниях (локальных и общих), ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, постинфарктных состояниях без признаков выраженной сердечной недостаточности, миокардиодистрофии, воспалительных поражениях миокарда, алкогольном поражении сердца, мозга, печени и других органов и тканей, при экстра- и парасистолиях, брадисистолической форме мерцательной аритмии, нарушениях атриовентрикулярной проводимости, слабости синусового узла, подготовительной и послеоперационной терапии при аортокоронарном шунтировании,

ангиопластики и постановки кардиостимулятора, облитерирующем эндартериите, для снятия или предотвращения интоксикации сердечными гликозидами, а также интоксикации веществами, оказывающими ингибирующее действие на транспорт электронов в митохондриях.

Препарат выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций, во флаконах по 100 мл, вводится внутривенно капельно. Перед началом лечения необходимо определить индивидуальную чувствительность организма к энергостиму.

Препарат совместим с нитратами, в т.ч. длительного действия, а также антикоагулянтами, диуретиками, гипогликемическими лекарственными средствами, блокаторами медленных кальциевых каналов, β-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, нестероидными противовоспалительными средствами, антибиотиками, калия оротатом, калия хлоридом, преднизолоном, анальгетиками, антигистаминными препаратами.

Аденозинтрифосфорная кислота

Одним из путей терапии гипоксии и ишемии является применение богатых энергией соединений. Еще в 1947 г АТФ была применена для лечения миастении, облитерирующего эндартериита, полиартрита. Препарат нашел применение и в кардиологии. Однако результаты его применения оказались противоречивыми. Это объясняется тем, что экзогенная АТФ не проникает через неповрежденные мембраны, дефосфорилируется в крови [445], довольно токсична и те количества препарата, которые можно ввести, составляют ничтожную часть потребности организма в этом макроэрге. Введение АТФ не повышает содержания адениннуклеотидов в миокарде лабораторных животных [275]. Однако, если увеличить проникновение АТФ в кардиомиоциты введением его на фоне чреспищеводной кардиостимуляции, препарат оказывает положительный эффект [25]. Установлено также, что АТФ обладает антиаритмическим действием и может использоваться для купирования пароксизмов наджелудочковых тахикардий [384, 454]. Терапевтический эффект препарата обусловлен как нейромедиаторными свойствами (влияние на адрено-, холино-, пуриновые рецепторы), так и влиянием на обмен веществ и клеточные мембраны продуктов деградации АТФ – АДФ, АМФ, аденозина, инозина [46, 510].

В условиях кислороддефицитных состояний проявляются новые свойства адениннуклеотидов как эндогенных внутриклеточных регуляторов метаболизма, функция которых направлена на защиту клетки от гипоксии. Дефосфорилирование АТФ приводит к накоплению аденозина. Он обладает вазодилятаторным [137] и антиаритмическим [138] действием, отрицательным хронотропным эффектом [564]. Наряду с вазоактивными свойствами аденозин реализует свой антигипоксический эффект через P_1-пуринергические рецепторы. Блокаторы аденозиновых рецепторов снижают устойчивость животных к гипоксии [18]. Препарат на основе аденозина – дилазин изучен в ряде работ [137, 373].

АТФ расширяет периферические и коронарные сосуды, улучшает питание сердечной мышцы.

Препараты аденозинтрифосфорной кислоты применяются для лечения мышечных дистрофий, спастических состояний периферических сосудов (эндартериииты, перемежающаяся хромота), спазмов коронарных сосудов, стенокардии, гипертонии, и т.д.

Инъекционная форма препарата – **динатриевая соль аденозинтрифосфорной кислоты** выпускается в ампулах по 1 мл 1% раствора. Препараты АТФ вводятся внутримышечно, в первые 2-3 дня – 1 раз в день по 1 мл 1% раствора, в последующие 2 дня – 2 раза в день или сразу 2 мл 1% раствора 1 раз в день. Курс лечения состоит из 30-40 инъекций. Проведение повторного курса лечения возможно через 1-3 месяца. Перед употреблением флакон опускают в горячую воду и в него вводят 3 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Фосфаден – препарат натриевой соли АДФ оказывает положительное влияние при ишемической болезни сердца [255], что связано со свойством АДФ легко проникать через клеточную мембрану и стимулировать Р1-пуриновые рецепторы. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения, таблетки.

АТФ-ЛОНГ – препарат, в состав которого входят АТФ, гистидин, калий и магний, сохраняет пул АТФ при физической нагрузке, предупреждает гипоксические метаболитные изменения в клетках, уменьшает активность ферментов креатинфосфокиназы, малат- и лактатдегидрогеназы, усиливает активацию анаэробного гликолиза, снижает степень угнетения окислительной продукции энергии в цикле Кребса и дыхательной цепи. Препарат восстанавливает активность транспортной системы K,Mg-АТФазы, стимулирует процессы адаптивного синтеза белка и РНК [431].

Препарат назначается в комплексном лечении ишемической болезни сердца при вегетативных расстройствах, микрокардиодистрофии, синдроме хронической усталости и др. **В связи с сублингвальным применением фармакокинетика** препарата не изучалась.

Форма выпуска, способ применения и дозы. Таблетки по 0,01 и по 0,02; 1 таблетка содержит АТФ-ЛОНГа 0,01 г или 0,02 г с содержанием суммы адениновых нуклеотидов 6,3 мг или 12,6 мг соответственно. Таблетки АТФ-ЛОНГ принимают сублингвально и держат до полного рассасывания. Разовая доза по 10-40 мг 3-4 раза в день, независимо от приема пищи. Срок лечения определяет врач, в среднем он составляет 20-30 дней. При необходимости курс повторяют через 10-15 дней. При острых сердечных состояниях и пароксизмальной мерцательной аритмии разовую дозу 10-40 мг принимают через каждые 5-10 минут до исчезновения негативных симптомов. Максимальная суточная доза составляет 400-600 мг. АТФ-ЛОНГ нельзя применять одновременно с сердечными гликозидами, калийсберегающими диуретиками и ингибиторами АПФ, в связи повышением риска развития гиперкалиемии и возникновения атриовентрикулярной блокады. Дипиридамол усиливает терапевтический эффект АТФ-ЛОНГа, а ксантинола никотинат – уменьшает.

Фосфокреатин (Неотон)

Повреждение систем транспорта АТФ часто опережает повреждение систем ее образования, что вызывает разобщение мест синтеза и потребления аденинуклеотидов. Транспорт АТФ из митохондрий в цитозоль осуществляется при образовании креатинфосфата. Фосфокреатин оказывает значительное защитное действие на энергетический метаболизм, сократительную функцию и структурную целостность мембран кардиомиоцита. Биохимические данные свидетельствуют о многокомпонентности механизмов защитного действия препарата [366]. В клинической практике доказано положительное влияние фосфокреатина на показатели гемодинамики, кислотно-щелочное равновесие у больных крупноочаговым инфарктом [56, 335]. Препарат улучшал также клиническое состояние больных ишемической болезнью сердца, что выражалось повышением толерантности к физической нагрузке [485]. Фосфокреатин был рекомендован для восстановления сердечной деятельности после тотальной ишемии миокарда и лечения острой миокардиальной недостаточности [449].

Фосфокреатин поддерживает клеточный пул макроэргов во время повышенной физической нагрузки, ингибирует деградацию адениннуклеотидов на уровне 5'-нуклеотидазной реакции, протекающей на саркоплазматической мембране кардиомиоцитов, принимает участие в ингибировании лизофосфоглицеридов в ишемизированных тканях, чем обеспечивается сохранность структуры сарколеммы клеток. При этом реализуется мембраностабилизирующий эффект фосфокретина, угнетается перекисное окисление липидов, происходит конформация липидного матрикса, поддерживается активность Na,K-АТФазы [333].

Препарат Неотон применяется внутривенно, из расчета 1 г на 15 кг веса однократно сразу после завершения истощающих нагрузок, или проявлений кардиалгии в постнагрузочном периоде.

Субстраты цикла Кребса

В условиях окислительного метаболизма перенос НАДН из цитоплазмы внутрь митохондрий осуществляется, в основном, с использованием малат-аспартатного челночного механизма. Накопление НАДН в цитоплазме ингибирует гликолиз на уровне глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и поглощение лактата [269].

NB! Вещества, участвующие в функционировании малат-аспартатного шунта, тормозят развитие ишемических нарушений биоэнергетических процессов.

Так, при экспериментальной ишемии миокарда малат натрия улучшает сократимость сердца, уменьшает зону ишемии [243]. О положительном влиянии малата на физическую работоспособность, особенно в периоде восстановления после истощающих нагрузок сообщал в своей работе Дунаев В.В. с соавторами [134]. Наряду с фумаратом и α-кетоглутаратом, малат вовлекается в процессы образования энергии в цикле Кребса. Природным источником малата натрия являются плоды рябины, яблоки, малина, незрелые плоды крыжовника.

Эффективность применения субстратов цикла Кребса показана также на моделях ишемии миокарда и геморрагического шока [383, 417]. Особенно эффективным оказался препарат «Мафусол» [372]. Состав и форма выпуска:

натрия фумарат	14 г
натрия хлорид	6 г
калия хлорид	0,3 г
магния хлорид	0,12 г
вода для инъекций	до 1 л

во флаконах для кровезаменителей по 400 или 450 мл.

Показания к применению Мафусола: гиповолемические и гипоксические состояния различной этиологии (кровопотеря, шок, травма, интоксикация), в качестве компонента перфузионной системы для заполнения аппарата искусственного кровообращения.

Сукцинатзависимые средства

Чтобы предупредить ранние нарушения дыхательной цепи, возможно также использование средств, усиливающих независимые от НАДН-оксидазного пути компенсаторные метаболические потоки, например, сукцинатоксидазный путь. Вводимый извне сукцинат (сукцинат натрия, янтарный эликсир, яна) при курсовом применении оказывает умеренное антигипоксическое действие, однако его активность при воздействии экстремальных факторов является недостаточной. Отсутствие выраженного защитного действия может быть связано с низкой проницаемостью препарата через биологические мембраны [18]. Наиболее активно экзогенный сукцинат захватывается печенью, что сопровождается повышением ее детоксицирующей активности [158]. Биодоступность сукцината можно увеличить при комбинированном его введении с некоторыми метаболитами, способствующими лучшему его проникновению в клетку, в частности, с изолимонной, лимонной, яблочной кислотами [278].

Более перспективным, чем введение сукцината, для коррекции экстремальных состояний может быть повышение активности СДГ, активация эндогенного образования сукцината, в том числе за счет введения его предшественников, либо применения различных гетероциклических сукцинатсодержащих соединений, которые способствуют его проникновению в клетку [277, 278, 279]. Использование органических производных сукцината также способствует более хорошему проникновению его через биологические мембраны. При этом после поступления вещества в клетку происходит его диссоциация или отщепление молекулы сукцината. Основная часть молекулы может встраиваться в фосфолипидную

мембрану, влияя на ее физико-химические свойства, а сукцинат используется непосредственно дыхательной цепью в качестве энергетического субстрата [239, 240].

Мексидол – сукцинат-2-этил-3-метил-3-оксипиридин сочетает антиоксидантные свойства основания (производное 3-оксипиридина) с антигипоксической активностью сукцината [279]. Защитное действие мексидола проявилось в экспериментах на изолированном сердце крыс. Препарат уменьшал вызванное гипоксией повреждение механической функции сердца, предотвращая при этом падение содержания АТФ, и ускорял восстановление кардиомиоцитов в постгипоксический период. Мексидол повышал устойчивость организма к кислородозависимым патологическим состояниям (шоку, нарушениям мозгового кровообращения), улучшал мнестические функции, снижал токсическое действие алкоголя [395]. Применение препарата в клинической практике связано с такими показаниями, как острые нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторные энцефалопатии, вегетососудистая дистония, атеросклероз мозговых сосудов, купирование абстинентного синдрома при алкоголизме и наркомании. Антигипоксическая активность мексидола в различных клинически значимых экстремальных состояниях оценивается как умеренная.

Мексидол показан при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, нейроциркуляторной дистонии, легких когнитивных нарушениях атеросклеротического генеза, тревожных расстройствах при невротических и неврозоподобных состояниях. Применяется препарат и для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме с преимущественно неврозоподобными нейроциркуляторными нарушениями, при острой интоксикации антипсихотическими средствами, в схемах комплексной терапии острых гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости (панкреонекроз, перитонит).

Мексидол является активным антигипоксантом также благодаря антиоксидантной активности. Вместе с тем, в условиях гипоксии препарат вызывает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и уменьшает угнетение окислительных процессов в цикле Кребса с повышением содержания АТФ и креатинфосфата, активацией энергосинтезирующей функции митохондрий, стабилизацией клеточных мембран. В присутствии мексидола отмечена активация сукцинатоксидазного пути окисления, которая в условиях ограничения НАД-зависимого окисления на ранних стадиях гипоксии позволяет сохранить способность цитохромного участка дыхательной цепи к образованию энергии.

Мексидол, как и другие производные янтарной кислоты, в условиях гипоксии, сопровождающей физические нагрузки, оказывает антиоксидантное действие, сохраняет и восстанавливает уровень адениловых нуклеотидов, никотинамидных коферментов, креатинфосфата, стимулирует активность аденилатциклазы, фосфодиэстеразы, ацетилхолинэстеразы, активирует при гипоксии анаэробный гликолиз, способствует восстановлению митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, нормализует соотношение холестерол/липопротеины высокой плотности в мембранных структурах, что является весьма существенным для поддержания энергообеспечения и физической работоспособности.

При введении мексидола внутрь иногда отмечают тошноту, при пероральном и парентеральном применении – аллергические реакции. Мексидол может вызывать нарушение сна, сухость и металлический привкус во рту, ощущение дискомфорта, диспептические расстройства.

NB! В спортивной практике мексидол (мексикор) рекомендуется к приему взрослыми спортсменами по 0,125 г от 2 до 4 раз в день курсами по 2-3 недели [256].

Увеличение эффективности сукцинатоксидазного окисления в условиях ограничения НАД-зависимого окисления может быть достигнуто и другим путем – за счет усиления образования эндогенного сукцината. Так, например, образование эндогенной янтарной кислоты в гипоксических условиях может активироваться за счет последовательного превращения глутамата в γ-аминомасляную кислоту, янтарный полуальдегид и янтарную кислоту. При этом снижается ингибирование СДГ одним из метаболитов цикла Кребса – щавелевоуксусной кислотой [164]. Антигипоксический эффект ГАМК также связывается с активацией этого цикла. Однако низкая проницаемость гематоэнцефалического барьера для ГАМК является одной из причин ее невысокой эффективности.

Натрия оксибутират – производное ГАМК – γ-оксимасляная кислота, ГОМК, обладает способностью проникать через гистогематические барьеры. Через янтарный полуальдегид ГОМК также активирует сукцинатоксидазный путь окисления, конкурентно подавляя при этом окисление пирувата. Кроме того, ГОМК в результате аэробно-анаэробных превращений снижает количество восстанавливаемого при гипоксии НАДН, уменьшая тем самым дефицит окисленной формы НАД. Противогипоксический эффект ГОМК отчетливо проявляется при инфаркте миокарда. Так, однократное введение ГОМК в первые 6 ч острого периода инфаркта предупреждает расширение очага некроза, повышает устойчивость миокарда к гипоксии [441].

Оксибутират натрия с высокой эффективностью ранее использовался как антигипоксант в неврологической и нейрохирургической практике при острых нарушениях мозгового кровотока и черепно-мозговых травмах, гипоксическом отеке мозга, тромбозе сосудов сетчатки и для активации окислительных процессов в сетчатке при нарушениях ретинального кровотока в связи с повышением внутриглазного давления при глаукоме, входил в состав противошоковых средств. Препарат оказывает седативное и миорелаксирующее действие, в высоких дозах может использоваться для наркоза (наиболее часто в акушерско-гинекологической практике, так как снижает выраженность внутриутробной гипоксии плода).

Оксибутират натрия является эффективным снотворным препаратом, вызывая глубокий физиологический сон, что позволяет также использовать его в неврологической и психиатрической практике для лечения невротических состояний (для улучшения ночного сна и полноценного восстановления нервной системы). Применение же препарата в качестве антигипоксанта у практически здоровых людей в экстремальных условиях профессиональной деятельности лимитируется угнетающим влиянием на ЦНС. Однако имеются данные о применении оксибутирата натрия в составе фармакологических рецептур (например, рецептура «РОН» – реланиум+оксибутират натрия), предлагаемых для повышения переносимости экстремальных воздействий. В частности, эта рецептура повышала переносимость экстремальной иммерсионной гипотермии [43].

К сожалению, отнесение оксибутирата натрия в настоящее время к прекурсорам наркотических средств существенно затрудняет возможность его применения в спортивной медицине. Использование оксибутирата натрия в соревновательном периоде запрещено требованиями WADA.

Макроэргические субстраты

Цитохром С и энергостим, а также убихинон, рекомендуются при различных формах острой и хронической гипоксии, в том числе при асфиксиях, травмах, после оперативного вмешательства, в период ремиссии бронхиальной астмы, при легочной недостаточности, хронической ишемической болезни сердца, фибрилляции, желудочковой тахикардии, при отравлениях снотворными и окисью углерода.

Одним из способов усиления репаративных процессов при неполной ишемии органа является переориентирование путей синтеза энергии на

гексозо-монофосфатный шунт. При торможении энергозависимой фосфофруктокиназной реакции в условиях ишемии миокарда определенное значение для поддержания гликолитической энергопродукции может иметь образование в процессе пентозофосфатного цикла таких высокоэнергетических субстратов как глицеральдегид-3-фосфат и фруктозо-1,6-дифосфат. Экспериментально исследованы эффекты таких субстратов как НАДФ, рибоза, рибоза-5-фосфат, фруктозо-1,6-дифосфат (фруктергил), фруктозо-6-фосфат [112, 113, 379]. В ряде стран (Италия, Франция) эти соединения активно используются как средства профилактики синдрома хронической усталости и компоненты комплексной противоастенической терапии, а также в спортивной медицине.

Езафосфина – препарат D-фруктозо-1,6-дифосфата производства BIOMEDICA FOSCAMA Industria Chimica-Farmaceutica S.p.a. (Италия), который широко применяется в практике подготовки спортсменов высокой квалификации. Механизм его действия изучен недостаточно. D-фруктозо-1,6-дифосфат является промежуточным продуктом окисления углеводов, донатором макроэргической фосфатной группы. Естественно, увеличение пула макроэргов приводит к ускоренному восстановлению утраченных в процессе тренировки энергетических ресурсов организма. В ходе подготовки спортсменов высокого уровня, в особенности специализирующихся в скоростно-силовых видах спорта, езафосфина зарекомендовала себя с наилучшей стороны и является, на данный момент, одним из самых широко применяемых в спортивной подготовки лекарственных средств [431].

Биохимические исследования in vitro и на животных показывают, что D-фруктозо-1,6-дифосфат в терапевтических дозах взаимодействует с клеточной мембраной эритроцитов, облегчает усвоение клетками плазматического калия и повышает в них содержание 2,3-дифосфоглицерата. Препарат уменьшает гемолиз эритроцитов, подвергшихся механической травме и подавляет активность нейтрофилов, подверженных химическим воздействиям и продуцирующих свободнорадикальные формы кислорода.

Установлено, что D-фруктозо-1,6-дифосфат благоприятно воздействует на метаболизм миокарда, в частности: в изолированном сердце кролика препятствует токсическому действию калия на сократимость предсердий. В клинических исследованиях показано, что препарат ускоряет восстановление эффективной сердечной деятельности после длительной ишемической болезни. Исследованиями на мышах показано уменьшение

биохимических и электрокардиологических проявлений кардиотоксичности цитостатиков.

В модельных исследованиях на кроликах установлена способность езафосфины восстанавливать сердечную деятельность после остановки сердца, вызванной гипоксией. У собак препарат предотвращает снижение уровня АТФ и креатинфосфата при экспериментальной ишемии миокарда и ограничивает площадь некроза, спровоцированного острой коронарной окклюзией. Кроме того, исследования на крысах свидетельствуют, что D-фруктозо-1,6-дифосфат предотвращает морфофункциональные постишемические изменения почек.

Езафосфина оказывает положительное влияние на клетки миокарда. Так, в экспериментах на животных было показано, что она заметно повышает концентрацию АТФ и креатинфосфата на ишемизированных и нормально перфузируемых участках ткани миокарда, за счет чего улучшает сердечную деятельность и уменьшает ишемию, а также улучшает сократительную функцию миокарда при хронической сердечной недостаточности. При стабильной стенокардии препарат повышает показатели выносливости и эффективность работы сердца при физических нагрузках. Езафосфина поддерживает насосную функцию сердца на более высоком уровне и обладает выраженным противофибриляторным и антиаритмическим действием [431].

Клинические исследования показли, что введение езафосфина для лечения пациентам с острым инфарктом миокарда приводит к улучшению гемодинамики, ограничению зон некроза миокарда, увеличению сердечного индекса и ударного объема крови, улучшению ЭКГ.

Езафосфина влияет и на ишемизированные ткани головного мозга. Препарат в дозе 250 мг/кг при внутривенном введении увеличивает как приток крови в мозг, так и локальный кровоток в теменной области коры головного мозга. В условиях глобальной преходящей ишемии мозга наблюдается тенденция к усилению цереброваскулярного эффекта препарата [431].

Езафосфина оказывает мембранопротекторное действие. Препарат увеличивает захват ионов калия эритроцитами и снижает его концентрацию в плазме крови. Это приводит к увеличению соотношения между внутриклеточной и внеклеточной концентрацией ионов калия, а также соотношения внутри- и внеклеточного значения pH, что, в свою очередь, противодействует развитию ацидоза. Езафосфина оказывает влияние на снабжение клеток кислородом. В экспериментах in vitro установле-

но, что препарат повышает уровень АТФ в эритроцитах крови человека, и способствует увеличению транспорта кислорода за счет повышения содержание 2,3-ДФГ. Езафосфина оказывает влияние на способность клеточных мембран к деформации. В частности, продемонстрировано улучшение реологических свойств крови, в том числе за счет повышение пластичности эритроцитов и повышение устойчивости к гемолизу.

Препарат может выступать в качестве стимулятора реполяризации и глюкозного обмена и в клетках гладкой мускулатуры, в том числе и в клетках миометрия, поскольку он поддерживает высокий внутриклеточный потенциал (высокое значение соотношения АТФ/АДФ).

Езафосфина способствует увеличению активности фосфофруктокиназы, увеличению внутриклеточного запаса богатых энергией фосфорных соединений и притоку в клетку ионов калия.

Препарат вызывает восстановление никотинамидадениннуклеотида ($НАД^+$), который является коферментом цитоплазматической и митохондриальной алкогольдегидрогеназ. Данные ферменты, в свою очередь, вызывают окисление этилового спирта до ацетальдегида и ацетата, что приводит к снижению его концентрации [431].

Исходя из механизма действия, езафосфина может также применяться в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома. Под влиянием препарата купируется астеническая симптоматика. Отмечается редукция психических нарушений, неврологических расстройств и купирование вегетативных расстройств, выражающихся в таких симптомах, как тахикардия и повышение артериального давления. Приведенные данные позволяют говорить о том, что езафосфина:

- взаимодействуя с клеточными мембранами, вызывает изменения биохимического состава клетки, облегчая поступление в клетку ионов калия, и, как следствие, последующее увеличение поляризации клеточной мембраны;
- стимулирует процесс насыщения тканей кислородом за счет повышения выработки 2,3-ДФГ в эритроцитах и повышения уровня АТФ;
- повышает устойчивость эритроцитов к гемолизу;
- улучшает обмен глюкозы по инсулин-независимому механизму;
- стимулирует фосфофруктокиназу и ускоряет синтез дифосфата фруктозы с увеличением аденильного пула;
- вызывает восстановление никотинамидадениннуклеотида ($НАД^+$), и, как следствие, вызывает снижение концентрации этилового спирта при алкогольной интоксикации.

Показания к клиническому применению:

1. ишемия и острый инфаркт миокарда (в составе комплексной терапии);
2. гипофосфатемии (шоковое состояние, многократное переливание крови, хронический алкоголизм, продолжительное голодание, хроническая дыхательная недостаточность);
3. при парентеральном питании;
4. операции с использованием экстракорпорального кровообращения;
5. нарушение периферического кровообращения по ишемическому типу.
6. в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома.
7. Положительное воздействие на метаболизм миокарда, нервной ткани и микроциркуляцию позволяет использовать езафосфину в спортивной медицине для профилактики развития синдрома физического перенапряжения и улучшения адаптации к экстремальным физическим нагрузкам, то есть препарат эффективен в качестве посттренировочного восстановителя [431].

Побочные эффекты. Очень редко встречаются аллергические реакции разной степени тяжести, вплоть до анафилактического шока. В случае внутривенного вливания со скоростью выше 10 мл/мин могут отмечаться гиперемия кожных покровов, тахикардия и онемение конечностей. При попадании раствора препарата во внесосудистое пространство, прежде всего, в подкожножировую клетчатку, возможно появление легкой боли и местного раздражения.

Противопоказаниями к применению езафосфины являются гиперчувствительность к нему, гиперфосфатемия, почечная недостаточность.

Форма выпуска:

1. езафосфина 5 г: одна упаковка содержит флакон, содержащий 5 г D-фруктозо-1,6-дифосфата натриевой соли в виде лиофилизированного порошка, что соответствует 3,75 г D-фруктозо-1,6-дифосфата; а также флакон, содержащий 10 мл стерильной апирогенной воды в качестве растворителя.
2. езафосфина 100/50 мл годного к употреблению раствора: одна упаковка футляр содержит: флакон, содержащий 100/50 мл раствора D-фруктозо-1,6-дифосфата натриевой соли, готового к употреблению из расчета 7,5/3,75 г D-фруктозо-1,6-дифосфата на 100/50 мл раствора.

Способ употребления езафосфина 5 г: растворить порошок (5 г) в растворителе (50 мл) из флакона. Инъекцию проводить внутривенно из расчета 10 мл в минуту, что соответствует 1 г в минуту. Раствор, полученный из лиофилизированного порошка остается стабильным в течении как минимум 24 часов при комнатной температуре. Следует помнить, что раствор (как приготовленный, так и готовый к употреблению) должен быть использован в один единственный прием. Не использовать возможный остаток.

Дозировка. Суточная доза препарата составляет от 70 до 160 мг/кг лиофилизированного порошка, что соответствует 1–2 флакона в день езафосфина 5 г, или 0,7-1,6 мл/кг готового к употреблению раствора, что соответствует 1 флакону в день езафосфина 100 мл. В случае лечения гипофосфатемии дозировка препарата должна определяться ее выраженностью, с целью предотвращения развити гиперфосфатемии. В случае использования более высоких дозировок общую суточную дозу следует разделять на два приема. Для детей дозировка препарата должна быть установлена с учетом массы тела. При применении препарата в спортивной медицине его суточная доза составляет 5-10 г.

Глава 6.

Антигипоксанты психоэнергизирующего действия

В последние годы установлено наличие противогипоксической активности у очень многих лекарств с иным основным фармакологическим действием [94, 113, 241, 242, 452]. Их рассмотрение можно построить в порядке основных звеньев коррекции нарушений дыхательной цепи. Лимитирующим участком дыхательной цепи является первый ферментный комплекс, через который окисляются НАД-зависимые субстраты [18, 19, 278]. Для предупреждения ранних нарушений дыхательной цепи применяются вещества с донорно-акцепторными свойствами, например, производные хинонов.

Основными представителями антигипоксантов психоэнергизирующего действия являются препараты из группы ноотропов. Ноотропы (от греч. «ноос» – мышление, разум; «тропос» – стремление, сродство), по определению C. Giurgea [522], – это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, стимулирующие обучение и память, улучшающие умственную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные и межполушарные связи. Их ведущим эффектом является «нейрометаболическое церебропротекторное» действие [310], т.е. способность стимулировать обменные процессы в нервной ткани, особенно при различных нарушениях (ишемии, интоксикации, травме), восстанавливая уровень обмена веществ, измененного патологическим состоянием, до уровня оптимально функционирующих нейронов.

Родственной ноотропным препаратам является группа психоэнергизаторов, для которых более характерен тонизирующий, антиастенический эффект, чем нейропротекторный. К классическим психоэнергизаторам относится гептаминол (метаболит, встречающийся в нервных клетках, скелетных мышцах и миокарде), производные диметиламиноэтанола (собственно диметиламиноэтанол – деанол – предшественник

ацетилхолина в ЦНС; панклар – фосфорный эфир деанола, предшественник фосфолипидов мозга; актебрал – ципродеманол), ауксины – стимуляторы роста растений (ацефен, люцидрил, центрофеноксин и мефексамид), производное никотиновой кислоты эуклидан и производное янтарной кислоты тонибрал. Психоэнергизаторы в основном находят применение как антиастенические средства, в том числе на фоне хронического утомления, и гериатрической практике. В настоящее время обе группы рассматриваются совместно как единая группа ноотропных и психоэнергизирующих средств.

Механизмы действия психоэнергизирующих антигипоксантов

К препаратам с ноотропным и психоэнергизирующим действием относят [232] производные пирацетама (пирацетам, анирацетам, оксипирацетам, прамирацетам, этирацетам, дебрумил), производные деанола (деанол, панклар, центрофеноксин, мефексамид), производные витаминов и нейроаминокислот (пиритинол, тонибрал, пасилан, пантогам, фенибут, аминалон, эуклидан, фолиевая и янтарная кислоты, их соли и комплексы), энергодающие субстраты (рибоксин, оротат калия, фосфобион, глюкозофосфаты, фруктергил), производные антифеина (этимизол и его аналоги). К этой же группе препаратов можно отнести нейропептиды и их аналоги – АКТГ и его фрагменты, вазопрессин, тиролиберин, меланостатин, ноопепт, энкефалины, пироглютамил, нейротропные дипептиды [102, 233].

В основе ноотропного действия препаратов лежат два нейрометаболических эффекта: улучшение энергетического статуса клеток мозга и активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК и белков [103, 104].

Энергетический потенциал нейрона увеличивается в результате облегчения синтеза АТФ, повышение ее концентрации и метаболического оборота. В частности, пирацетам усиливает обмен АТФ, активируя аденилатциклазу в нейронах [525], повышает активность фермента синтеза АТФ в митохондриях – аденилаткиназы, увеличивает активность ферментов дыхательной цепи, активизирует гликолитические процессы, повышает утилизацию глюкозы мозгом [594], препятствует набуханию митохондриальных мембран и разобщению окисления и фосфорилирования при неблагоприятных воздействиях на нейроны [104, 249]. Опре-

деленное значение имеет способность ноотропов усиливать транспорт глюкозы, аминокислот и жирных кислот через гематоэнцефалический барьер, снижать уровень лактата. Этот эффект более характерен для пиритинола и ацефена [235].

Усиление синтеза РНК и белков составляет вторую особенность нейрометаболического действия ноотропов. В опытах с включением радиоактивного фосфора показано, что под влиянием пирацетама активируется биосинтез РНК, белков, липидов [231, 232]. Показана способность препарата предотвращать характерное для старения снижение активности полирибосомального аппарата, ответственного за синтез белков [525].

Ряд исследователей придает важное значение влиянию ноотропов на нейромедиаторные системы мозга. Так, показана способность пирацетама предотвращать возрастное снижение активности дофамин- и холинэргических структур мозга [324]. На уровне электрофизиологических процессов действие ноотропов проявляется оптимизацией ритмики ЭЭГ, повышением уровня пространственной синхронизации биоэлектрических колебаний, что облегчает иррадиацию процессов возбуждения внутри полушарий мозга и между ними, увеличением пика доминирующего ритма спектра ЭЭГ [247].

В условиях стресса пирацетам способен сохранять на высоком уровне адекватный потенциал внимания, когнитивных и мнестических функций мозга. В отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов, он повышает активную резистентность к стрессорным факторам. Препарат позитивно влияет на поведенческие реакции, физическую выносливость в условиях стресса и обеспечивает сохранение нормальной структуры нейронов коры головного мозга и мозжечка. Основные биохимические и клеточные механизмы действия пирацетама в мозгу обусловлены активацией метаболических процессов, которые включают повышенную утилизацию глюкозы и образование АТФ, стимуляцию биосинтеза белков и РНК, ингибирование процессов пероксидного окисления липидов и стабилизацию биомембран, а также повышение антиоксидантной защиты клеток [148, 249].

Пирацетам повышает устойчивость мозга к гипоксии, интоксикации [576]. Он обладает способностью повышать активность СДГ, что может вносить свой вклад в молекулярный механизм его антигипоксического и энергизующего действия. Его применение при гипоксических состояниях оказывает благоприятное действие на структуру нейронов, в частности, на клеточную и ядерную мембраны, рибосомальный аппарат, митохондрии и лизосомы [346, 358].

Сочетание положительных влияний ноотропов на высшие интегративные функции мозга с неспецифическим церебропротективным действием обусловило широкий диапазон их клинического применения в психиатрической, неврологической и нейрохирургической практике, а также в фармакологии здорового человека для защиты операторских функций и умственной работоспособности при утомлении и воздействии экстремальных факторов [57, 60, 288, 324, 462, 501, 506, 507, 519, 530, 573, 587, 589].

У больных с инфарктом миокарда пирацетам рекомендуется использовать для развития компенсаторной гипертрофии неповрежденных отделов миокарда и формирования постинфарктного рубца. Положительный клинический эффект препарата связан, вероятно, с его воздействием на метаболизм кардиомиоцитов, повышением утилизации глюкозы, увеличением синтеза АТФ, РНК и фосфолипидов. При этом восстанавливается дыхательная способность митохондрий и уменьшается выраженность аутолиза [147].

Пирацетам выпускается в различных лекарственных формах: гранулах для приготовления сиропа для детей, капсулах, растворе для внутривенного и внутримышечного введения, растворе для инфузий, растворе для приема внутрь, сиропе, покрытых оболочкой таблетках. Показаниями к применению пирацетама являются: нарушения психической деятельности (ухудшение памяти, обучения, астенические состояния), посттравматические церебральные нарушения, ишемическая болезнь мозга, последствия инсульта, трудности адаптации, предупреждение негативных последствий стресса, что определяет назначение у спортсменов в восстановительный период.

Психоэнергизаторы в основном используются для фармакологического обеспечения подготовительного периода для поддержки оптимального состояния ЦНС, повышения психологической устойчивости и работоспособности. Некоторые из препаратов этой группы, учитывая, что они не относятся к допинговым, можно принимать во время соревнований и в восстановительном периоде. Спортивному врачу и тренеру следует помнить о том, что гептаминол внесен в класс S6 Запрещенного списка WADA, поэтому его применение запрещено во время соревнований [431].

Для спортивной фармакологии особый интерес представляют три компонента церебропротекторных свойств различных ноотропных препаратов – повышение устойчивости к гипоксии, улучшение крово-

снабжения и энергетики мозга, а также повышение обучаемости и координации движений. Для разных представителей групп ноотропов характерным будет и разная выраженность этих эффектов. Их сравнительная характеристика представлена в таблице 25.

Таблица 25

Сравнительная характеристика ноотропных препаратов по выраженности компонентов церебропротекторного действия.

Препарат	Повышение устойчивости к гипоксии	Улучшение кровоснабжения и энергетики мозга	Повышение обучаемости и координации движений
Пирацетам (ноотропил, луцетам)	+++	+++	+++
Энцефабол	++		++
Глиатилин	++	++	+
Аминалон	+	+	+
Пантогам	++		++
Фенибут	++	+	
Кавинтон	+	+++	
Ацефен	+	+	+++

Исходя из таких особенностей препаратов, именно пирацетам является наиболее применимым в практике спортивной медицины представителем группы ноотропных средств. Возможность его применения в различных видах спорта отражена в таблице 26.

Таблица 26

Применение пирацетама в различных видах спорта (цит. по: [431])

Виды спорта	Тренировочные этапы				Соревнование	Восстановление
	Подготовительный	Базовый	Специальной подготовки	Предсоревновательный		
Циклические		*	*	*	*	*
Скоростно-силовые		*	*			
Единоборства	*		*		*	
Сложнокоординированные		*	*			
Спортивные игры	*				*	

Обобщая опыт применения ноотропных препаратов различными спортивными врачами, Кулиненков О.С. [256], предлагает следующие схемы применения ноотропных препаратов (таблица 27):

Таблица 27

Рекомендуемые схемы применения ноотропных препаратов (цит. по: [256])

Препарат	Суточные дозы		Длительность курса, неделя
	Взрослые	Подростки	
Ацефен	0,1 г 3 раза в день		3-4
Аминалон	0,5 г 3 раза в день	0,25 г 3 раза в день	2-3-4
Глиатилин	1 капс. 2-3 раза в день		1-3
Пирацетам	0,8 г 2 раза в день	0,4 г 2 раза в день	2-3-4
Пантогам	0,5 г 3 раза в день	0,25 г 3 раза в день	4
Пиридитол	0,1-0,3 2 раза в день	0,05-0,1 2 раза в день	3-4
Фенибут	0,25 г 2-3 раза в день	0,25 г 1-2 раза в день	2-4
Энцефабол (драже)		0,1 г 1-3 раза в день	2-4
Энцефабол (5% раствор)		1 чайная ложка 2 раза в день	2-4

Препараты не рекомендуют назначать в вечерние часы, а также при выраженном психоэмоциональном возбуждении.

Пиридоксальфосфат

Пиридоксальфосфат (активная форма витамина B_6) – кофермент глутаматдекарбоксилазы, является прямым активатором сукцинатдегидрогеназы. Пиридоксалевым ферментам принадлежит существенная роль в регулировании метаболических реакций, приводящих к образованию эндогенной янтарной кислоты. Лимитирующими участками при этом являются приток субстратов – предшественников сукцината, обладающих антигипоксическими свойствами (аланин, глутамат, ГАМК, янтарный полуальдегид, малат), а также кофакторов ряда ферментов этих метаболических путей, в том числе витаминов B_1, B_2, B_6, липоевой кислоты. Противогипоксические эффекты усиливаются при сочетанном их применении, а также в совокупности с соответствующими субстратами.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 10 и 20 мг. Препарат принимают внутрь через 10-15 мин после еды. Взрослым назна-

чают в дозе 20-40 мг 3-5 раз в сутки, суточная доза для взрослых составляет 40-160 мг. Длительность курса лечения составляет от 10 до 30 дней и более в зависимости от характера заболевания и эффективности терапии. Лекарственное взаимодействие: циклосерин, пеницилламин при одновременном применении снижают эффект **пиридоксальфосфата**. **Пиридоксальфосфат** при одновременном применении ослабляет противопаркинсоническую активность леводопы. **Пиридоксальфосфат** фармацевтически несовместим с витаминами B_1 и B_{12}.

Глутаминовая кислота

Глутаминовая кислота используется в цикле Кребса в качестве источника энергии, обладает антигипоксическими свойствами. Важным аспектом ее действия является способность легко связывать аммиак и превращать его в безвредный и утилизируемый организмом глутамин. Тем самым глутаминовая кислота способна защищать клетки мозга и печени от аутоинтоксикаций аммиаком, возникающим при формировании гипоксии любого генеза. В клетках головного мозга глутаминовая кислота способна превращаться в ГАМК – тормозный медиатор, обеспечивающий защиту от стресса и способствующий процессам восстановления функций ЦНС [125]. Глутаминовая кислота активно потребляется миокардом, оказывая лечебное или профилактическое воздействие в отношении дистрофических процессов в нем. Кроме того, глутаминовая кислота способствует синтезу ацетилхолина, АТФ, переносу ионов калия. Как часть белкового компонента миофибрилл она играет важную роль в деятельности скелетной мускулатуры, что особенно важно в случае развития детренированности и гипотрофий скелетной мускулатуры. Глутаминовая кислота обладает специфическим венодинамическим действием, снимая спазм мускулатуры венозной стенки, восстанавливая ее упруго-эластические свойства, и, следовательно, повышая дренажную функцию венозной системы [326]. При больших физических нагрузках рекомендуется применять по 0,5 г 2 раза в день после еды (10-15 дней), в день соревнований увеличить дозу до 1,5 г [300].

За счет последовательного превращения в ГАМК, янтарный полуальдегид и янтарную кислоту глутаминовая кислота способствует восполнению субстратного фонда цикла Кребса, повышает скорость окисления сукцината и стимулирует весь цикл Кребса с вовлечением в него лактата. Глутаминовая кислота участвует в связывании аммиака, обра-

зующегося в миокарде при дезаминировании аминокислот. Обнаружено интенсивное потребление глутаминовой кислоты ишемизированным сердцем. Она снижает степень миокардиальной контрактуры и улучшает восстановление сердца в период реперфузии. Периодическое введение глутаминовой кислоты перед ишемией обеспечивает положительный инотропный эффект и более полное восстановление сократительной функции миокарда в постишемическом периоде [125, 164].

Менадион

Это витамин $К_3$, 2-метил-1,4-нафтохинон, который благодаря шунтированию потока электронов на участке НАДН-КоQ, может восстанавливать электрон-транспортную и сопрягающую функцию цитохромного участка дыхательной цепи [277, 278]. Введение менадиона в перфузат изолированного сердца в условиях гипоксии средней тяжести приводит к увеличению окисленности внутриклеточного пула пиридинов, увеличению скорости дыхания миокарда, снижению потерь АТФ и, следовательно, сократительной функции [18]. Экспериментально показано положительное действие при гипоксии также других синтетических хинонов, обладающих окислительно-восстановительными свойствами – гидрохинона и его аналогов, амино-4-орто-бензохинонов и др.

Дозировка: взрослым при приеме внутрь – 15-30 мг/сут, внутримышечно – 10-15 мг/сут; детям 10-14 лет – 15 мг/сут. Частота приема – 2-3 раза/сут. Длительность лечения устанавливают индивидуально. *Лекарственное взаимодействие:* при одновременном применении с пероральными антикоагулянтами возможно уменьшение антикоагулянтного действия.

Перфторан

В настоящее время изучаются многие новые средства метаболической терапии, механизм действия которых еще не ясен. Перфторуглеродные эмульсии применяются в качестве кровезаменителей, так как улучшают доставку кислорода к тканям при гипоксии. Вместе с тем в ходе экспериментов обнаружено, что перфторан можно использовать в качестве антигипоксанта для защиты сердца от реперфузионных повреждений [27].

Фармакокинетика: Период полувыведения ($Т_{1/2}$) перфторана из кровеносного русла составляет около 24 ч. Перфторуглероды хими-

чески инертны и в организме не метаболизируются. Сроки выведения их из организма зависят от введенной дозы. *Применение и дозировка:* применяются только внутривенно (капельно или струйно), после введения первых 3-5 и последующих 30 капель необходимо сделать перерыв на 3 мин для биологической пробы. При острой и хронической гиповолемии применяемая доза составляет 5-30 мл/кг. Для лечения нарушений микроциркуляции, изменений тканевого метаболизма и газообмена – 4-8 мл/кг капельно, повторно можно вводить в той же дозе 3 раза, с интервалом в 1-4 дня. Максимальная суммарная доза – 100 мл/кг. *Взаимодействие:* совместим с донорской кровью, растворами альбумина, декстрозы, антибиотиков, плазмозамещающими растворами, имеющими в основе электролитный состав и не поддерживающими коллоидно-осмотическое давление. Плазмозамещающие растворы, поддерживающие коллоидно-осмотическое давление (препараты декстрана и гидроксиэтилкрахмала с молекулярной массой свыше 100 кDa), способствуют резкому укрупнению среднего размера частиц эмульсии и изменяют ее биологические и физико-химические свойства.

Актовегин (Солкосерил)

Препараты представляют собой высокоочищенные гемодиализаты крови, содержащие олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена. Основой действия актовегина является улучшение транспорта глюкозы и поглощение кислорода тканями. Благодаря инсулиноподобному действию актовегин увеличивает клеточную проницаемость для глюкозы в условиях гипоксии; этот эффект сохраняется при инсулинорезистентности. Под действием актовегина активируются процессы аэробного окисления, повышается обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ), активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват-, сукцинатдегидрогеназа, цитохром-С-оксидаза), повышается активность щелочной и кислой фосфатаз и лизосомальная активность, происходит ускорение синтеза углеводов и белков, увеличение притока ионов K^+ в клетки, активация калийзависимых ферментов (каталаз, сахараз, гликозидаз), ускорение распада продуктов анаэробного гликолиза (лактата и γ-гидроксибутирата). Для восстановления аэробного энергообмена лучше вводить актовегин внутривенно капельно.

В практике спортивной медицины актвегин рекомендуется взрослым спортсменам по 1-2 драже 2-3 раза в день курсами 2-6 недель, или внутримышечно по 80 мг 1-2 раза в день при длительности стандартного курса 2 недели. Спортсменам – подросткам актовегин при необходимости может назначаться по 1-2 драже 1-2 раза в день [256].

Флавоноиды

Рядом исследователей проводится изучение кардиотропного влияния антигипоксантов растительного происхождения. В частности, препарат из группы флавоноидных гликозидов леспефлан был эффективен при лечении сердечной недостаточности [129], аллантон и кверцетин – при изадрин-питуитриновом поражении миокарда [119], кавергол уменьшал объем некроза и стабилизировал гемодинамику [259], экстракт донника и экстракт касатика оказывали антиишемическое действие при экспериментальном инфаркте миокарда [331, 433].

NB! Растительные полифенолы действуют на уровне НАДН-дегидрогеназ – наиболее уязвимого участка дыхательной цепи при дефиците кислорода.

В основе механизмов защитного действия растительных антигипоксантов лежит присутствие в их составе растительных полифенолов – флавоноидов. Это очень неоднородная по своему составу группа биологически активных соединений, к которым относятся катехины, антоцианидины, халконы, флавоны, флавонолы, ауроны, танины, лигнаны и меланины. Для большинства из них характерны два вида активности – антиоксидантная и антигипоксическая. Так, антигипоксическая активность выявлена у экстракта надземной части верблюжьей колючки; проантоцианидинов тара дубильного, коры дуба, родиолы, щавеля конского, коры плодов граната, кровохлебки; полифенолов лишайников; флавоноидов остролодочника остролистного, сока алоэ, отвара почек березы, экстракта чаги, настоя крапивы, экстрактов шалфея, шлемника байкальского, бадана толстолистного, донника лекарственного, касатика молочно-белого, лабазника вязолистного, хмеля, хвоща, календулы, ромашки, лимонника. Предполагается, что они, с помощью особого фермента диафоразы встраиваются в дыхательную цепь и шунтируют поток электронов [9].

Глава 7.

Антиоксиданты

Препараты антиоксидантного действия – это лекарственные средства различного химического строения, тормозящие или блокирующие процессы свободнорадикального окисления и/или способствующие увеличению в организме уровня веществ с антиокислительным действием.

Термин «антиоксиданты» появился в 60-х годах 20-го столетия благодаря исследованиям Б.М. Тарусова и М.М. Эммануэля. Б.М.Тарусов выделил роль липидов, особенно ненасыщенных жирных кислот, как одного из основных субстратов биохимических процессов, провел скрининг радиозащитного влияния цистеина, глутатиона, тиомочевины. а М.М. Эммануэль и его ученики не только определили механизм действия антиоксидантов, но также дали определение антиоксидантов, как соединений, угнетающих развитие свободнорадикального окисления.

Негативные эффекты свободных радикалов

Причины активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) могут быть различными. К их числу относятся гипоксические состояния; воспалительные, неопластические или аллергические процессы; стресс любого генеза; атеросклероз, а также прием некоторых препаратов с прооксидантными свойствами (тетрациклинов, изониазида, парацетамола, аминазина, примахина, адриамицина, рубомицина, препаратов железа, меди, ртути, свинца и других) и проведение ряда лечебных процедур (кислородотерапии, гипербарической оксигенации, ультрафиолетового облучения) и др.

NB! В спортивной практике причинами активации ПОЛ могут быть чрезмерные физические нагрузки и состояния перетренированности, приводящие к истощению собственной антиоксидантной системы организма.

Перекисное окисление липидов является типовым патологическим процессом, активирующимся вследствие прямого действия экстремального фактора (например, кислорода под избыточным давлением, переменного электромагнитного поля), или в результате инициации вторичными повреждающими факторами (например, катехоламинами, уровень которых резко повышается при стрессе; интенсивном использовании АТФ с деградацией низкоэнергетических аденинуклеотидов ксантиноксидазой, активно генерирующей супероксид-радикал), истощения субстратов (тиоловых соединений, витаминов) и снижения активности ферментов антиоксидантной системы, в частности, супероксиддисмутазы, активность которой резко снижается при лактацидозе (рис. 6).

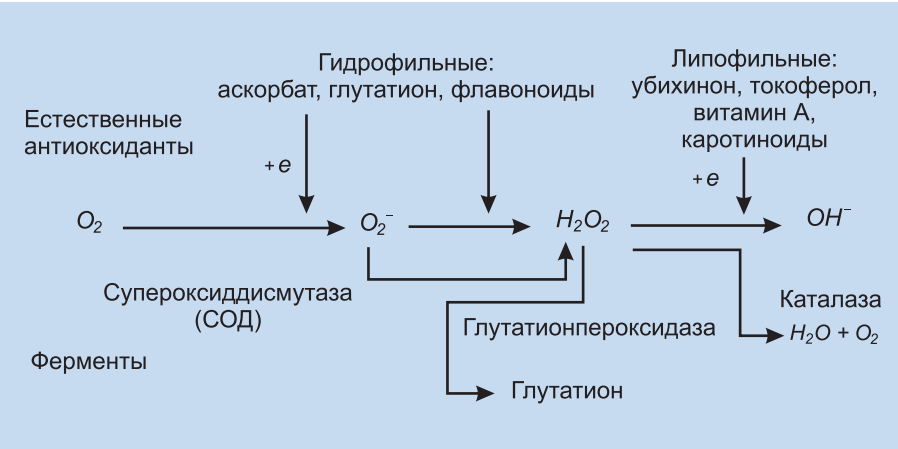


Рис. 6. Схема антиоксидантной защиты клеток [http://health.passion.ru]

Условия для усиления ПОЛ создаются из-за ухудшения транспорта электронов по цепи тканевого дыхания, а также структурно-функциональных нарушений митохондрий и невозможности использования кислорода в цепи тканевого дыхания [237, 532, 603]. Поэтому, чтобы воздействовать на начальные звенья патогенеза ишемического повреждения, целесообразно применение средств метаболической терапии с отчетливым антигипоксическим действием. Определенную роль в генерации активных форм кислорода играют лейкоциты, первоначальная активация которых также закономерна при развитии экстремальных состояний.

Для защиты клеток от повреждающего действия активных форм кислорода, в них существуют ферментные и неферментные системы инактивации:

- супероксиддисмутаза (превращает O_2^- в H_2O_2);
- каталаза (превращает H_2O_2 в H_2O и O_2);
- глутатионпероксидаза и другие типы пероксидаз (превращают H_2O_2 в H_2O и O_2);
- аскорбиновая и мочевая кислоты (восстанавливают водорастворимые свободные радикалы);
- α-токоферол и β-каротин (связывают жирорастворимые свободные радикалы);
- мелатонин (связывает жиро- и водорастворимые радикалы);
- хелатные агенты — трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин и альбумин (предотвращают катализ свободнорадикальных реакций с помощью металлов переменной валентности).

Возникающие в результате перекисного окисления липидов изменения функций клеточных и субклеточных мембран (нарушение структуры и заряда фосфолипидов, появление гидрофильных кластеров проницаемости, снижение активности мембран-ассоциированных липопротеинов, входящих в состав ферментных и рецепторных комплексов) ведут к нарушениям митохондриальных реакций окислительного фосфорилирования, процессов биосинтеза на мембранах шероховатого ретикулума, выходу кальция из внутриклеточных депо и лизосомальных ферментов, что в свою очередь может привести к повреждению клетки вплоть до ее гибели.

NB! Включение в состав комплексных средств повышения переносимости предельных физических нагрузок спортсменов препаратов с антиоксидантным действием является патогенетически оправданным.

Необходимо отметить, что подавляющее число препаратов, улучшающих обменно-метаболический статус клеток при экстремальных воздействиях (антигипоксанты, актопротекторы, ноотропы, витамины и микроэлементы), обладают антиоксидантной активностью. Для некоторых из них она вторична и связана с улучшением ресинтеза АТФ, для других – с активацией синтеза антиоксидантных ферментов (актопротекторы из класса бензимидазолов), для третьих является неотъемлемым компонентом их действия и обусловлена особенностями их химической структуры (например, для олифена).

Классификация антиоксидантов

Все антиоксиданты, являющиеся лекарственными препаратами, могут быть классифицированы по двум признакам: по происхождению и механизмам антиоксидантного действия [56, 431].

По происхождению они подразделяются на следующие группы:

1. Препараты ненасыщенных жирных кислот – субстраты свободнорадикального окисления;
2. Препараты аминокислот, белков, нуклеиновых кислот и их производных, которые реагируют с продуктами свободнорадикального окисления;
3. Препараты витаминов, гормонов, флавоноидов – физиологические биоантиоксиданты;
4. Препараты, содержащие микроэлементы – модуляторы свободнорадикального окисления

По механизму действия антиоксиданты классифицируют на:

1. Антирадикальные ингибиторы – препараты, содержащие полифенолы и др.
2. Препараты антиоксидантов, которые разрушают перекиси – серосодержащие соединения и др.
3. Препараты, которые связывают катализаторы свободнорадикальных процессов – ионы металлов переменной валентности.
4. Лекарственные препараты, которые инактивируют синглетный кислород – витаминные препараты (токоферолы, каротиноиды и др.).

Из препаратов с антиоксидантной активностью в качестве наиболее перспективных для применения в спортивной медицине необходимо назвать пока непобежденных «чемпионов антиоксидантов» – витамин Е (токоферола ацетат) и эмоксипин (синтетический антиоксидант – производное оксипиридина). Другие антиоксиданты имеют более узкий спектр применения или уступают по эффективности при возникновении экстремальных состояний.

Токоферол

Токоферол является основным природным антиоксидантом – ловушкой радикалов, возникающих в процессах перекисного и свободнорадикального окисления. Он защищает ненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды мембран от повреждения. Его антиоксидантное действие

было обнаружено A.Tappel [599]. В силу своей высокой липотропности он локализуется в гидрофобном слое мембран и взаимодействует главным образом с радикалами жирных кислот [56].

Кроме того, токоферол стимулирует в организме синтез гема и гемсодержащих белков. В результате улучшается клеточное дыхание, интенсивнее осуществляются синтез белков (в том числе сократительных белков скелетной мускулатуры, миокарда, гладких мышц, коллагена, структурных белков слизистых оболочек, плаценты, ферментов синтеза гонадотропинов и расщепления вазопрессина), удаляются перекиси, повреждающие клеточные и субклеточные мембраны.

Даже при относительно небольшом дефиците витамина Е в организме происходит накопление активных форм кислорода, в том числе супероксидного и гидроксильного радикалов, нарушается эластичность мембран эритроцитов (облегчается их гемолиз), повреждается структура слизистых дыхательных путей, сетчатки, печени. Мембраны саркоплазматического ретикулума перестают удерживать Ca^{2+}, в связи с чем повышается его внутриклеточная концентрация и индуцируются связанные с ним механизмы интенсификации обмена веществ и повреждения клеток [438].

NB! Клинически и экспериментально доказана способность токоферола повышать при длительном применении физическую выносливость в обычных и гипоксических условиях. Сохранение позитивного эффекта отмечается на протяжении 3 недель после его отмены [60].

В клинической медицине в связи с выраженными антиоксидантными свойствами токоферол нашел применение в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, глазных болезней, для уменьшения побочных эффектов при лечении химиотерапевтическими препаратами, гериатрической, акушерско-гинекологической, педиатрической практике, неврологии, дерматологии, андрологии.

Наиболее подробно действие токоферола изучено в кардиологии. Благоприятное влияние препарата на ишемию тканей показано А.Н.Кудриным с соавт. [254] на экспериментальной модели инфаркта миокарда при коронарной окклюзии у крыс. Препарат уменьшал степень повреждения функции и ультраструктуры миокарда, увеличивал процент выживших животных и снижал активность процессов ПОЛ, сохранял пул адениновых нуклеотидов в сердце в процессе его ишемии, улучшал ресинтез АТФ и креатинфосфата и снижал проницаемость мембран для

ферментов (ЛДГ и КФК) при реоксигенации [514], В.И. Калмыкова с соавт. [162] показали, что у больных ИБС токоферол снижал частоту приступов стенокардии и повышал толерантность к нагрузке. Кроме того, он оказывал благоприятное влияние на формирование очага некроза и сократительную функцию сердца.

Фармакокинетика токоферола: при приеме внутрь абсорбция составляет 50%; в процессе всасывания образует комплекс с липопротеидами (внутриклеточные переносчики токоферола). Для абсорбции необходимо наличие желчных кислот. Связывается с α_1- и β-липопротеидами, частично – с сывороточным альбумином. При нарушении обмена белков транспорт затрудняется. C_{max} достигается через 4 ч. Депонируется в надпочечниках, гипофизе, семенниках, жировой и мышечной ткани, эритроцитах, печени. Более 90% выводится с желчью, 6% – почками. *Дозировка*: обычно назначают по 100-300 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 1 г/сут.

Ионол (дибунол)

Среди антирадикальных препаратов синтетического происхождения в качестве противоишемических средств наиболее изучены ионол и его водорастворимые производные (фенозаны), оксипиридины, производные 1,4-дигидропиридина. Ионол, в отличие, от природных антиоксидантов, после взаимодействия с активными формами кислорода и свободными радикалами образует стабильные, практически неактивные комплексы, что обеспечивает его высокую антиоксидантную активность [56].

Профилактический противоишемический эффект ионола был установлен многими авторами при ишемии и гипоксии миокарда у крыс и кроликов [122, 293]. Клинические испытания препарата у больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда показали, что его ежедневное введение в дозе 10-20 мг/кг сопровождается снижением содержания продуктов ПОЛ в плазме крови [447], уменьшением уровня КФК [122], улучшением электрофизиологических показателей сердца. В то же время при длительном применении ионола в дозе выше 30 мг/кг наблюдалось повышение частоты рецидивов острого инфаркта миокарда.

Имеются данные о том, что высокие дозы вводимого *in vitro* в культуру миокардиоцитов препарата ($3\ 10^{-5} – 10^{-3}$ М), оказывали повреждающее действие на процессы сокращения – расслабления миокарда [295]. При

реоксигенационной активации ПОЛ предварительное введение ионола полностью предотвращало депрессию сократительной функции [293].

NB! Ионол оказался более эффективен как профилактическое, а не лечебное средство.

Некоторые отрицательные результаты применения ионола свидетельствуют о том, что не всегда целесообразно снижение активности процессов ПОЛ, поскольку свободорадикальное окисление является необходимой стадией ряда синтезов и метаболических путей. Фармакологическим комитетом МЗ РФ ионол разрешен пока только как средство местного применения при циститах, поверхностных ожогах, обморожениях I-II степени, длительно не заживающих трофических и лучевых язвах, вяло гранулирующих ранах. Форма выпуска: 5% линимент в банках по 25 г и в виде 10% линимента в тубах по 12 г. Способ применения: при ожогах 5% лициментнаносят тонким слоем на рану или повязку. Повязку меняют ежедневно или через день. Курс лечения – 7-10 дней. При лечении трофических и лучевых язв курс лечения 20-30 сут.

Эмоксипин

Эмоксипин является синтетическим антиоксидантом, производным оксипиридина, обладающим антигипоксической, ангиопротекторной и антиагрегационной активностью [396]. Первоначально препарат был предложен для применения в офтальмологичекой практике в качестве средства лечения внутриглазных кровоизлияний, диабетической ретинопатии, тромбоза сосудов сетчатки и их последствий [136]. В дальнейшем эмоксипин стали успешно применять при лечении других заболеваний, сопровождающихся усилением перекисного окисления липидов, в частности, инфаркте миокарда [121], острой кровопотере [287], нарушениях мозгового кровообращения, кожных заболеваниях, нестабильной стенокардии и для профилактики «реперфузионного» синдрома. Препарат эффективно уменьшает вязкость крови и агрегацию тромбоцитов, повышает содержание циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в тромбоцитах и ткани мозга, обладает фибринолитической активностью, уменьшает проницаемость сосудистой стенки и степень риска развития кровоизлияний, способствует их рассасыванию. Расширяет коронарные сосуды, в остром периоде инфаркта миокарда ограничивает величину очага некроза, улучшает сократительную способность сердца и функ-

цию его проводящей системы. При повышенном артериальном давлении оказывает гипотензивный эффект. При острых ишемических нарушениях мозгового кровообращения уменьшает тяжесть неврологической симптоматики, повышает устойчивость ткани к гипоксии и ишемии.

Формы выпуска: капли глазные 1%, 3% раствор для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах. *Применение и способ использования.* В неврологии и кардиологии – внутривенно капельно со скоростью 20-40 кап/мин, по 20-30 мл 3% раствора 1-3 раза в сутки в течение 5-15 дней (предварительно препарат разводят в 200 мл 0.9% раствора NaCl или 5% растворе декстрозы). Длительность лечения зависит от течения заболевания. В последующем переходят на внутримышечное введение – по 3-5 мл 3% раствора 2-3 раза в сутки в течение 10-30 дней. В офтальмологии – субконъюнктивально (по 0,2-0,5 мл 1% раствора) или парабульбарно (0,5-1 мл 1% раствора), 1 раз в сутки или через день. Длительность лечения – 10-30 дней; возможно повторение курса 2-3 раза в год. Для защиты сетчатки при лазерокоагуляции (в т.ч. при ограничивающей и разрушающей коагуляции опухолей) – парабульбарно или ретробульбарно по 0,5-1 мл 1% раствора за 24 ч и за 1 ч до коагуляции; затем – в тех же дозах (по 0,5 мл 1% раствора) 1 раз в сутки в течение 2-10 дней.

Ферменты антиоксидантной защиты

Одной из главных причин активации ПОЛ служит подавление антиоксидантной системы [116, 342]. К ферментному звену антиоксидантной защиты клетки от свободорадикальных реакций относятся **супероксиддисмутаза** (восстановление O_2^- до H_2O_2), **каталаза** (восстановление H_2O_2 до воды) и **глютатионпероксидаза** (нерадикальное разложение H_2O_2 и органических перекисей). Активность этих ферментов при гипоксии снижается [528], что делает естественным попытки их использования в качестве средств антирадикальной и противоишемической защиты.

Введение животным с окклюзией коронарной артерии и последующей реперфузией СОД или СОД с каталазой улучшало показатели электрокардиограммы и гемодинамики, уменьшало зону инфаркта [566], и содержание продуктов ПОЛ, способствовало сохранению пула аденилнуклеотидов [570]. Вместе с тем, введение препаратов СОД и каталазы перед окклюзией коронарной артерии у животных [571] не оказывало

влияния на гемодинамику и размеры зоны риска и зоны инфаркта. Применение антиоксидантных ферментов после создания ишемии или только в реперфузионном периоде также было неэффективно [602].

При ишемии концентрация в ткани восстановленного глутатиона и селена снижается, что обуславливает угнетение глутатионпероксидазы [253]. Поэтому для стимуляции активности эндогенной глутатионпероксидазы используют восстановленный глутатион и соединения селена. Введение селенита натрия до и после острого инфаркта миокарда у крыс улучшало показатели ЭКГ и ультраструктуру миокардиоцитов, уменьшало конечное диастолическое давление и частоту экстрасистол.

К блокаторам ферментных систем образования активных форм кислорода относится ингибитор ксантиноксидазы ***аллопуринол***. По своему основному применению аллопуринол является антиподагрическим средством, препятствующим образованию мочевой кислоты. Тем не менее, поскольку ксантиноксидаза является одной из ферментных систем генерации активных форм кислорода, ингибиторы ксантиноксидазы традиционно также рассматриваются в качестве антиоксидантных средств. *Фармакокинетика аллопуринола:* После приема внутрь почти полностью (на 90%) абсорбируется из ЖКТ. Метаболизируется с образованием аллоксантина, который сохраняет способность достаточно длительно ингибировать ксантиноксидазу. C_{max} аллопуринола в плазме крови достигается в среднем через 1.5 ч, аллоксантина – через 4,5 ч после однократного приема. $T_{1/2}$ аллопуринола составляет 1-2 ч, аллоксантина – около 15 ч. Около 20% принятой дозы выводится через кишечник, остальная часть – почками. *Дозировка:* устанавливают индивидуально, под контролем концентрации уратов и мочевой кислоты в крови и в моче. Взрослым при приеме внутрь – 100-900 мг/сут, в зависимости от тяжести течения заболевания. Частота приема 2-4 раза/сут после еды. Детям в возрасте до 15 лет – 10-20 мг/кг/сут или 100-400 мг/сут. *Максимальные дозы:* при нарушениях функции почек (в т.ч. обусловленных уратной нефропатией) – 100 мг/сут. Увеличение дозы возможно в тех случаях, когда на фоне проводимой терапии сохраняется повышенная концентрация уратов в крови и моче.

Описан антиоксидантный эффект **хелаторов Fe^{++}** [577]. Он связан с уменьшением концентрации свободного Fe^{++}, способного активировать генерацию активных форм кислорода и инициировать каскадные реакции свободно-радикального окисления.

Липотропные антиоксиданты

Антиоксидантная активность присуща многим липотропным соединениям, в том числе – производным ненасыщенных жирных кислот, фосфолипидам, витаминам, микроэлементам.

ω-3-глицериды

Основными препаратами ненасыщенных жирных кислот являются препараты, содержащие ω-3-глицериды: эпадол, рыбий жир, теком, витрум кардио ω-3, омакор (имеет также в составе токоферол). К основным ω-3 полиненасыщенным жирным кислотам относят эйкозопентаеновую и декозогексаеновую кислоты, при введении которых извне восстанавливается их нормальное соотношение в организме, ингибируется высвобождение арахидоновой кислоты, снижается уровень триацилглицеролов, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, холестерола, повышается уровень антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. В связи со снижением содержания арахидоновой кислоты уменьшается уровень тромбоксана A_2 в тромбоцитах и вязкость крови, что способствует снижению уровня факторов свертывания крови и интенсификации процессов фибринолиза. Падает также уровень тканевого плазминогена, повышается пластичность эритроцитарных мембран, улучшаются реологические свойства крови в целом.

Во время и после всасывания жирных кислот класса ω-3 имеются 3 главных пути их метаболизма:

- жирные кислоты сначала доставляются в печень, где включаются в состав различных категорий липопротеидов и направляются к периферическим запасам липидов;
- фосфолипиды клеточных мембран заменяются фосфолипидами липопротеидов, после чего жирные кислоты могут выступать в качестве предшественников различных эйкозаноидов;
- большинство жирных кислот окисляется с целью обеспечения энергетических потребностей.

Эпадол является смесью с высоким (не менее 43%) содержанием эфиров ω-3 полиненасыщенных жирных кислот, а также пальмитоолеиновой, пальмитиновой, линоленовой, линолевой, олеиновой,

стеариновой и других жирных кислот. Его используют с целью профилактики атеросклероза при атерогенных дислипопротеидемиях (в виде монотерапии или в комбинациях с другими гиполипидемическими средствами), в комплексном лечении ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, заболеваний сосудов нижних конечностей, диабетической ангиопатии, при заболеваниях лёгких, осложненных хроническим легочным сердцем. Препарат показан для профилактики атеросклероза коронарных (и остальных) сосудов, тромбообразования, атерогенной гиперлипидемии у лиц пожилого возраста, перенесших острый инфаркт миокарда, с двумя и более факторами риска ИБС. *Способ применения и дозы*: препарат принимают перорально, не разжевывая, во время еды. Выпускается в капсулах по 0,5 г. Взрослым с лечебной и профилактической целью назначают по 1 г (2 капсулы) 1-2 раза в сутки. Курс – от 4 недель до 6 месяцев. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 4 г в сутки (2 капсулы 4 раза в сутки), курс лечения 4 недели. Повторные курсы назначают с интервалом 2 месяца.

Омакор в 1 капсуле содержит 1 г эфиров ω-3 полиненасыщенных жирных кислот и 4 мг токоферола (витамина Е). Показания к применению препарата Омакор:

- Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредриксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредриксона (в комбинации с статинами).
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании с статинами, антиагрегантными средствами, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ.

Режим дозирования. Препарат принимают внутрь, одновременно с приемом пищи. При гипертриглицеридемии начальная доза **Омакора** составляет 2 капс./сутки. При отсутствии терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капс. Для вторичной профилактики инфаркта миокарда рекомендуется принимать по 1 капс./сутки Продолжительность лечения и повторные курсы устанавливаются по рекомендации врача.

Особенности использования: Эпадол и Омакор следует с осторожностью назначать при заболеваниях, сопровождающиеся повышенным риском развития кровотечений. При одновременном применении этих

препаратов с антикоагулянтами возможно усиление противосвертывающего действия.

Побочные действия:

- отмечаются часто (1-10% случаев применения) – диспепсия, тошнота;
- нечасто (0,1-1% случаев применения) – боль в животе, желудочно-кишечные расстройства, гастрит, гастроэнтерит, головокружение, дисгевзия (извращение вкуса);
- редко (0,01-0,1%) – головная боль, гипергликемия, нарушения функции печени, угри, зудящие высыпания на коже
- очень редко (<0,01%) - понижение артериального давления, сухость в носу, кровотечения из геморроидальных узлов, крапивница

Витрум кардио ω-3 содержит в 1 капсуле 500 мг эфиров ω-3 полиненасыщенных жирных кислот и 2 мг токоферола, то есть половину дозы препарата Омакор. В связи с этим применяется в более мягких ситуациях и в составе комбинированной терапии. Показаниями к его применению являются профилактика состояний, обусловленных дислипидемией; комплексная терапия нарушений липидного обмена, в сочетании с диетой, назначением статинов, антиагрегантов и т.д.; гиповитаминоз витамина Е.

Эссенциале и его аналоги

Эссенциале – комплексный препарат, содержащий кроме фосфолипидов, комплекс витаминов с антиоксидантными свойствами (токоферол, цианокобаламин), антигипоксантными свойствами (тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин). Фосфолипиды определяют мембраностабилизацию и антиоксидантные свойства, витаминные препараты потенцируют действие, стимулируют окислительное декарбоксилирование, активность транскетолазы и других ферментов. В состав препарата эссел-форте входят эссенциальные липиды с витаминами.

Липин

Этот препарат лецитина является антиоксидантом и антигипоксантом, восстанавливает функциональную активность эндотелия, поддерживает антиоксидантные системы организма, обладает мембранопротекторным, иммуномодулирующим действием, положительно влияет на легочную вентиляцию, синтез сурфактанта.

Берлитион и эспалипон

Антиоксидантные свойства выражены у препаратов **тиоктовой кислоты** – берлитиона и эспалипона. Тиоктовая кислота является витаминоподобным веществом, которое эндогенно образуется в организме и как кофермент участвует в окислительном декарбоксилировании кетокислот. При гипергликемии препараты кислоты тиоктовой могут снижать уровень глюкозы в крови, обладают также гиполипидемическим антиоксидантным эффектом.

При курсовом применении препаратов ненасыщенных жирных кислот, эссенциале, липина, тиоктовой кислоты могут отмечаться явления гиперчувствительности, диспептические расстройства в виде отрыжки, тошноты, изжоги, диареи.

Витаминосодержащие антиоксиданты

Препараты витаминов с выраженными антиоксидантными свойствами относятся как к водорастворимым, так и к жирорастворимым лекарственным средствам. Из жирорастворимых препаратов наибольшим антиоксидантным потенциалом обладают токоферол, ретинол и его провитамин – каротин и другие препараты, содержащие каротиноиды (например, масло облепихи). Из препаратов водорастворимых витаминов наибольшее антиоксидантное действие отмечено у кислоты аскорбиновой, кислоты никотиновой и никотинамида, цианокобаламина, витамина Р (в виде рутина, кверцетина).

Кверцетин, **корвитин**, **липофлавон** обладают антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами. Препараты снижают выработку цитотоксического супероксид-аниона и нормализуют активацию субпопуляционного состава лимфоцитов. Они обладают капилляростабилизирующим эффектом, модулируют активность ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклофосфогеназ), влияющих на свободнорадикальные процессы и принимающих участие в синтезе оксида азота, протеиназ. Кверцетин и подобные препараты осуществляют противовоспалительное действие путем ингибирования 5-липооксигеназы и торможения синтеза лейкотриенов LTC_4 и LTB_4. Препараты угнетают процессы тромбогенеза, так как предотвращают повышение концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах и их агрегацию.

Антиоксидантная активность отчетливо выражена у **микроэлементов** – селена, цинка, молибдена, никеля, вольфрама. Селен – компонент глутатионпероксидазы, уменьшает образование гидроперекисей. Он наиболее эффективен при использовании в комплексе с биологическими лигандами, с транспортерами микроэлементов, поэтому часто применяется в поливитаминных комплексах (триовит, витамакс, центрум, олигогал и др.). Цинк входит в состав препаратов цинктерал, витам и др. В связи с тем, что цинк входит в состав более 70 металлоферментов, он способствует физическому и психическому развитию, обладает иммуномодулирующими свойствами.

Более подробно витамины и микроэлементы будут описаны в третьем томе Очерков.

Унитиол

Антиоксидантное действие **унитиола** (димеркаптопропансульфонат натрия) проявляется благодаря сульфгидрильным группам, которые вступают в реакции окисления и тем самым предохраняют сульфгидрильные группы различных других биологически-активных веществ, например, глутатиона.

В качестве лекарственного средства унитиол применяется в качестве антидота при интоксикации мышьяком, ртутью, висмутом, хромом, сердечными гликозидами, гепатоцеребральной дистрофии (болезнь Вестфаля-Вильсона-Коновалова), хроническом алкоголизме (в составе комплексной терапии); при алкогольном делирии. Препарат выпускается в виде раствора для внутримышечного и подкожного введения в ампулах по 5 мл с содержанием в 1 мл раствора 50 мг унитиола. В составе растворителя присутствует трилон Б и серная кислота 0,1 М — до pH 3,1-4,5.

Фуллерены

Одно из перспективных направлений в создании новых антиоксидантов связано с, наверное, самой молодой группой химических соединений – фуллеренами. Фуллере́н — молекулярное соединение, принадлежащее классу аллотропных форм углерода и представляющее собой выпуклые замкнутые многогранники, составленные из чётного числа

трёхкоординированных атомов углерода, которые объединены между собой чередующимися одинарными и двойными связями в единые сферические каркасы. Сопряженность одинарных и двойных связей в молекулах фуллеренов придает им т.н. псевдоароматические свойства, что обуславливает их способность участвовать в различных реакциях присоединения [399]. Фуллерены – молекулярные соединения, состоящие, как и алмаз, только из атомов углерода. Атомы углерода в молекулах фуллеренов располагаются в вершинах правильных шести- и пятиугольников, которые составляют поверхность сферы. Самый известный из них, так называемый фуллерен C_{60}, напоминает по форме футбольный мяч (рис. 7).

Интересно, что возможность существования фуллеренов была предсказана в Японии и теоретически обоснована в СССР еще в начале семидесятых годов прошлого столетия. Затем они были найдены в атмосфере красных углеродных звезд с помощью спектрального анализа. После этого были получены искусственно, с помощью лазерного облучения твёрдых графитовых образцов. А не так давно фуллерены были обнаружены на Земле, в микроскопических количествах, – в древних геологических пластах в Новой Зеландии и в России, в составе шунгита. Открытие фуллеренов признано одним из значительных открытий в науке XX века и удостоено Нобелевской премии по химии в 1996 году.

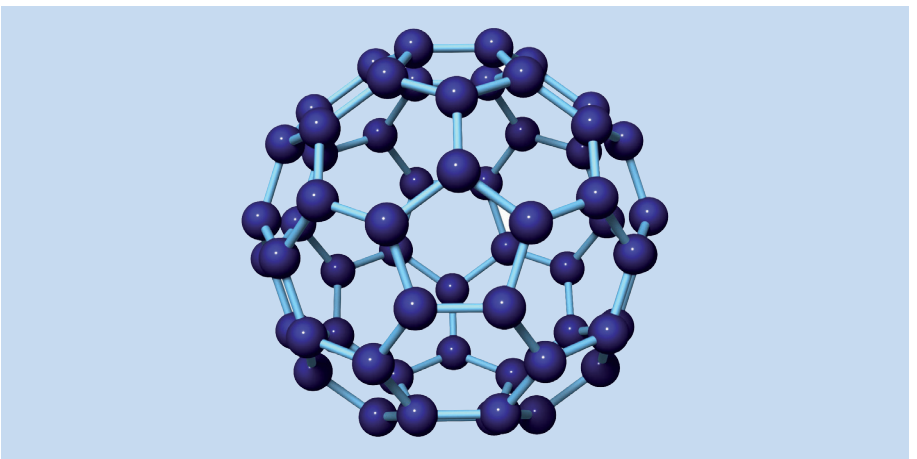


Рис. 7. Структура фуллерена C_{60}.

Способность фуллеренов и их производных инактивировать свободные радикалы кислорода была описана в 1991 г., когда Krustic и соавт. в журнале «Science» характеризовали фуллерен C_{60} как «губку, впитывающую свободные радикалы» [566]. Действительно, одна молекула фуллерена C_{60} способна присоединять 34 метильных радикала. Антиоксидантная эффективность фуллеренов зависит от числа активных центров и расстояния между активными центрами и атомами-мишенями. Фуллерены способны эффективно захватывать и инактивировать как супероксиданион-радикал, так и гидроксильные радикалы in vivo и in vitro.

Фуллерены являются самыми мощными антиоксидантами среди известных к настоящему моменту, причем механизм их действия принципиально иной, чем у всех остальных антиоксидантов. Основной (но далеко не единственный) механизм действия антиоксидантов связан с их способностью выступать в роли ловушек свободных радикалов: они отдают свободным радикалам недостающие электроны, тем самым обезвреживая их. Так прерывается цепная реакция, разрушающая клетки. Сами антиоксиданты при этом просто теряют свою активность, можно сказать, погибают, заслонив собой наши клетки. Встретив свободный радикал, молекула антиоксиданта образует с ним безвредное соединение. То есть одна молекула антиоксиданта может нейтрализовать только один радикал. Фуллерен по силе и продолжительности действия превосходит классические антиоксиданты. Он работает абсолютно по-другому. Если субстратные антиоксиданты (например, витамины С и Е, флавоноиды, серосодержащие соединения и другие) расходуются в ходе реакции, то фуллерен способствует взаимоуничтожению свободных радикалов и при этом не расходуется вовсе. Он является катализатором, предоставляя свою поверхность для концентрирования на ней свободных радикалов и их взаимодействия друг с другом. В результате такого взаимодействия пара свободных радикалов соединяется в новую молекулу с потерей агрессивных радикальных свойств.

Однако для проявления любой биологической активности (в том числе и антиоксидантной), фуллерены должны взаимодействовать с водой, иметь гидратную оболочку. Обычные фуллерены с водой не взаимодействуют и гидратной оболочки не имеют. После многочисленных попыток была разработана технология гидратирования фул-

леренов. Гидратированный фуллерен C_{60} — C_{60}HyFn — это прочный, гидрофильный супрамолекулярный комплекс, состоящий из молекулы фуллерена C_{60}, заключенной в первую гидратную оболочку, которая содержит 24 молекулы воды. Гидратная оболочка образуется вследствие донорно-акцепторного взаимодействия неподеленных пар электронов кислорода молекул воды с электрон-акцепторными центрами на поверхности фуллерена. При этом молекулы воды, ориентированные вблизи поверхности фуллерена, связаны между собой объёмной сеткой водородных связей. Размер C_{60}HyFn соответствует 1,6-1,8 нм. В настоящее время максимальная концентрация C_{60}, в виде C_{60} HyFn, которую удалось создать в воде, эквивалентна 4 мг/мл [487, 493].

Кроме прямой антирадикальной активности, для гидратированных фуллеренов установлена способность имитировать действие супероксиддисмутазы [593], вызывая разрушение как супероксидного, гидроксидного анион-радикалов, так и синглетного кислорода [502]. При этом также было показано, что подобная нейтрализация происходит без непосредственного участия фуллеренового каркаса с кислородными радикалами.

На различных биологических моделях оксидативного стресса (ишемически-реперфузионные поражения сердца, легких, кишечника, мозговой ткани) была установлена антирадикальная активность нескольких гидрофильных производных фуллеренов: гексасульфобутилC_{60}фуллерена, фуллеренола-1 (производное полигидроксилированного фуллерена C_{60} с простым химическим составом из 60 углеродных атомов и множественных гидроксильных групп), $C_{60}(ONO_2)_{7\pm2}$, карбоксифуллерена [412, 562, 563, 605]. В работе Ширинкина С.В. с соавторами [456] представлены материалы по изучению антиоксидантных свойств производных фуллеренов как потенциальных средств лечения бронхиальной астмы.

На основе гидратированных фуллеренов в настоящее время идет разработка новых лекарственных препаратов. Так, например, выявлена противоаллергическая и противовоспалительная активность фуллеренов, связанная с их способностью тормозить процесс дегрануляции тучных клеток и гранулоцитов крови [434, 590]. Синтезированы гидрофильные производные фуллерена, способные блокировать активный центр ВИЧ-1-протеазы, без чего невозможно образование новых вирусных частиц [352, 518].

Однако необходимо отметить, что все разработки лекарственных средств на основе фуллеренов находятся на самых ранних стадиях, и пройдет еще много лет до момента, когда они выйдут на уровень клинических испытаний.

В связи с тем, что свободнорадикальные процессы интенсифицируются при физических нагрузках во всех органах и тканях, то антиоксиданты в спортивной медицине должны в обязательном порядке включаться в комплекс мероприятий в подготовительном и восстановительном периодах. Взаимозаменяемость антиоксидантных препаратов зависит от определения конкретных нарушений метаболизма и функций органов.

Глава 8.

Актопротекторы как стимуляторы работоспособности не истощающего действия

Актопротекторы – препараты, повышающие устойчивость организма к физическим нагрузкам, без увеличения потребления кислорода и теплопродукции, повышающие при этом коэффициент полезного действия.

Актопротекторы были предложены как самостоятельный класс фармакологических средств – стимуляторов работоспособности неистощающего типа, обеспечивающих повышение физической работоспособности и ускоряющих процессы восстановления после истощающих нагрузок в обычных и осложненных условиях В.М.Виноградовым, Ю.Г.Бобковым и А.В.Смирновым в 70-80 гг. XX столетия. Основными представителями этой группы препаратов стали производные меркаптобензимидазола (бемитил, томерзол, алмид). Однако опыт их клинических испытаний и применения в клинической практике показал, что диапазон вызываемых ими эффектов существенно выходит за рамки поддержания работоспособности.

Между Сциллой и Харибдой: от антигипоксантов к адаптогенам

Наиболее широко в медицинской практике используется бемитил в качестве противоастенического средства [273, 353, 457] на фоне постинфекционной астении, а также при патологии ЛОР-органов [117], сердечно-сосудистой патологии [63, 390], психических заболеваниях [308, 483], нервно-мышечных заболеваниях [272], а также как средство предоперационной подготовки у больных с печеночной недостаточностью [264], при различной хирургической патологии [343].

Явный выход фармакологичекой активности актопротекторов за рамки коррекции исключительно физической работоспособности заставил исследователей искать для этой группы препаратов иную, соответствующую спектру их действия, фармакологическую нишу. Так, по мнению профессора В.М.Виноградова [90], препараты этого класса необходимо относить к классу ***антигипоксантов***. Но, в этом случае следует заметить, что доказанное наличие у актопротекторов антигипоксиче-

ского действия не может объяснить всех их терапевтических эффектов. Кроме того, по механизму действия, актопротекторы наиболее близки к ***адаптогенам*** [387], а вот с классическими антигипоксантами есть очень существенные различия, касающиеся в первую очередь механизмов реализации основных эффектов. Препараты отличаются от антигипоксантов тем, что первично (непосредственно) стимулируют синтез белков и повышают работоспособность.

Актопротекторы оказывают антигипоксическое действие при гипоксических состояниях, которые развиваются вследствие пониженной способности митохондрий окислять субстраты при повышенных физических нагрузках, а не при гипоксических состояниях другой этиологии.

Эффекты природных адаптогенов и синтетических актопротекторов

Анализируя описанные в литературе основные фармакологические эффекты женьшеня, дибазола и бемитила, представленные в таблице 28, легко заметить практически полное их совпадение. Причем практически всегда бемитил проявлял себя как более эффективный препарат.

Таким образом, представляется возможным отнести препараты класса актопротекторов бемитил и этомерзол (томерзол) к группе синтетических адаптогенов [318, 389]. При этом их выраженный актопротекторный эффект может рассматриваться в качестве одного из компонентов адаптогенного действия. В связи с этим подробное описание бемитила и других актопротекторов приведено в разделе адаптогенных препаратов. В рамках настоящей главы мы приведем только данные о влиянии препаратов на физическую работоспособность.

Тонкие механизмы действия актопотекторов до настоящего времени точно не известны. А.В.Смирновым [387, 388, 389] было выдвинуто предположение, что бемитил вследствие близости химического строения к пуриновым основаниям нуклеиновых кислот – аденину и гуанину, способен так или иначе изменять активность клеточного генома и активировать синтез РНК, а в результате и синтез самых различных белков, включая структурные, транспортные и ферментные белки. Предполагается, что препарат не сам индуцирует синтез РНК и белка, а оказывает позитивное модулирующее действие на естественно протекающие процессы протеинсинтеза, что может свидетельствовать о достаточной физиологичности и безопасности действия [60, 386].

Таблица 28

Сравнительный спектр фармакологической активности дибазола, бемитила и женьшеня

№ п/п	Фармакологическая активность (патологические состояния, при которых обнаружен эффект)	Дибазол	Бемитил	Женьшень
1	Повышение физической работоспособности	+	+++	++
2	Ускорение восстановления после поражений центральной нервной системы, при нервно-мышечных заболеваниях	+	+++	+++
3	Иммуностимулирующее действие	++	++	+++
4	Повышение устойчивости к операционной травме, шоку различного генеза	+	+++	+
5	Повышение устойчивости к инфекционным заболеваниям	++	+++	+++
6	Повышение устойчивости к гипоксии (антигипоксическое действие)	+	+++	++
7	Антиоксидантное действие	+	+++	++
8	Повышение устойчивости к повреждающим и неблагоприятным факторам внешней среды	+	+++	++
9	Повышение устойчивости к действию токсикантов	+	+++	++
10	Репаративно-восстановительное действие	+	+++	++
11	Психотропное действие	+	+++	++
12	Противовоспалительное действие	+	++	++
13	Патология вестибулярного и слухового анализаторов	+	+++	++
14	Ишемическая болезнь сердца, ишемия миокарда	+	+++	+
15	Патология дыхательной системы	+	++	++
16	Антимутагенное, антиканцерогенное действие	+	++	++
17	Активация синтеза нуклеиновых кислот, протеинсинтеза	+	+++	++

Можно предположить, что препараты этой группы способны модулировать активность такого важного ядерного фермента, как протеинкиназа СК2, участвующего в регуляции фосфорилирования белков хроматина, так как известно, что некоторые производные имидазола (к которым принадлежат бемитил, этомерзол и дибазол) являются положительными регуляторами активности данного фермента [354, 466].

Задействование ядерного аппарата клеток в реализации фармакологических эффектов актопротекторов подтверждается исчезновением их лечебных эффектов под влиянием актиномицина Д, известного селективного ингибитора синтеза РНК [389]. Активация бемитилом синтеза РНК и белка неспецифична и может наблюдаться практически во всех органах, однако это действие обычно более выражено в органах с короткоживущими, быстрообмениваемыми белками, а также в тех случаях, когда в каком-либо органе усиливается синтез белка, например, в ходе процесса регенерации [110, 111, 316, 387].

Бемитил и другие производные имидазола могут вызвать диспептические расстройства (тошноту, особенно при приеме натощак, редко – рвоту, неприятные ощущения в области желудка и/или печени), психоактивирующее действие (аффективная лабильность, раздражительность, уменьшение глубины и продолжительности ночного сна), головную боль, гиперемию лица.

Бромантан

Ряд исследователей [304, 431] к группе актопротекторов относит и производное аминоадамантана бромантан (ладастен), обладающий сочетанными стимулирующим и анксиолитическим эффектами, который повышает физическую и психическую работоспособность, замедляет развитие процессов утомления, ускоряет восстановление в обычных и осложненных гипоксией и гипертермией условиях, способствует улучшению мнестических процессов, обучения; улучшает координацию движений, повышает температуру тела, имеет *нейропсихоактивирующее действие*.

NB! Бромантан зачастую относят к психомоторным стимуляторам

Препарат проявляет антагонизм в отношении седативного действия транквилизаторов, обладает позитивным инотропным действием без влияния на хронотропную функцию сердца и системное артериальное давление, имеет иммуномодулирующую активность.

Установлено позитивное влияние бромантана на показатели психофизиологического состояния – объем и устойчивость внимания, сложную сенсомоторную реакцию, параметры успешности операторской деятельности. В основе механизма действия бромантана лежит способность повышать активность подкорковых центров ЦНС (ядер ги-

поталамуса, ретикулярных ядер покрышки, гиппокампа). Препарат не оказывает выраженного действия на норадренергические медиаторы, а реализует активирующие свойства через дофаминергическую систему. Предполагают также наличие центральных серотонинблокирующих эффектов. Определенную роль в реализации фармакологического действия бромантана играют его антирадикальные и мембранопротекторные свойства. Актопротекторное действие бромантана усиливается при его совместном применении с бемитилом, что свидетельствует о разных молекулярных механизмах его влияния на физическую работоспособность.

Бромантан отличает практическое отсутствие нежелательных побочных эффектов, включая проявления гиперстимуляции синдрома отмены.

Следует отметить, что актопротекторный эффект при правильном назначении может реализоваться при приеме препаратов психоэнергизирующего действия, церебро- и кардиопротекторов, с учетом общего статуса спортсменов, состояния иммунной и других систем организма, возможности реализации побочного действия. Поэтому тренировочный период требует тщательной разработки схемы применения, комбинаций и длительности введения препаратов данной группы с учетом прогнозированного побочного действия, чтобы не снизить результативность спортсменов во время соревнований.

Спортивный врач должен помнить, что бромантан входит в Запрещенный список WADA, и хотя препарат не имеет ярко выраженных побочных эффектов, его не следует применять при подготовке спортсменов [431].

Коррекция утомления

Для оценки возможного влияния актопротекторов на развитие утомления при физических нагрузках нами были проанализированы относящиеся к этой группе препаратов данные, представленные в таблице 7 монографии Бобкова Ю.Г. с соавторами «Фармакологическая коррекция утомления» [60].

Для скрининговой оценки влияния исследуемых соединений на процессы утомления авторами была выбрана достаточно редкая экспериментальная модель G.Kiplinger [558]. В соответствии с методикой, предварительно обученные мыши совершают 18 непрерывных заплывов на фиксированное расстояние 150 см, по времени которых и рассчитывают скорость развития утомления. Результаты опытов обрабатываются методом линейной регрес-

сии, по полученному уравнению регрессии строится кривая утомления (по оси ординат – квадрат средней попытки, по оси абсцисс – среднее время проплыва, умноженное на 100). Эффективность препарата характеризуется величиной tgα– угла наклона линии регрессии, которая меньше у препаратов, активно предупреждающих развитие утомления. Применяемая для обработки материалов исследований методика статистической обработки достаточно громоздка и сложна в интерпретации, так как анализируется не само уравнение, а построенная по нему линия.

Поскольку в монографии представлены уравнения регрессии, характеризующие скорость развития утомления при применении различных препаратов, нам пришлось проделать с ними обратную работу, а именно построить график развития утомления, рассчитать фактическое время проплыва, рассчитать среднюю скорость плавания животных, и уже по полученным данным провести сравнительный анализ эффективности препарата. При этом влияние изучаемых средств на процессы утомления отражаются в таком показателе, как средняя скорость плавания. По мере нарастания утомления она будет пропорционально понижаться, а отношение ее к скорости плавания в контроле позволит привычным образом оценить эффективность изучаемых средств. Полученные результаты отражены в таблице 29 и рисунке 8. В качестве основных исследуемых препаратов представлен актопротектор бемитил, в качестве препаратов сравнения – антигипоксант ***гутимина сукцинат*** в наиболее эффективной дозе и психомоторный стимулятор ***фенамин***.

При анализе таблицы 29 и рис. 8 обращает на себя внимание, что бемитил основание в широком диапазоне доз оказывает достоверное позитивное влияние на процесс формирования утомления, и только в высоких дозах (302 мкмоль/кг) это влияние становится статистически менее достоверным.

Психостимулятор истощающего действия фенамин только в малых дозах (2 и 4 мг/кг) оказывал позитивное влияние на формирование утомления. В более высоких дозах (8 и 16 мг/кг) типичная психоактивирующая активность фенамина становится избыточной и приводит к более быстрому истощению медиаторов горячего пула и формированию утомления (на рис.8 графики утомления для этих доз лежат выше графика группы контроля).

Гутимина сукцинат в высокой дозе и малые дозы фенамина в большей степени, чем бемитил, замедляли процессы формирования утомления у лабораторных животных. Линии регрессии длительности заплывов для этих препаратов практически совпадают.

Таблица 29

Влияние исследуемых препаратов на формирование процессов утомления у лабораторных животных в модели G.Kiplinger(собственная обработка данных [60], таблица 7)

Препарат	Доза, мкмоль/кг	Уравнение регрессии	Среднее время проплыва, мин	Скорость плавания, м/мин	% к контролю	P
не утомленные			0,11	13,64		
контроль		y=44+2x	0,37	4,10	100	
бемитил основание	38	y=68,2+0,9x	0,19	7,77	189	**
бемитил основание	76	y=101+0,9x	0,21	7,06	172	**
бемитил основание	152	y=87,5+0,8x	0,19	8,00	195	**
бемитил основание	304	y=62,4+1,5x	0,29	5,14	125	*
гутимина сукцинат	76	y=79,2+1,3x	0,27	5,61	137	*
гутимина сукцинат	152	y=137+0,8x	0,22	6,93	169	*
гутимина сукцинат	304	y=85,4+0,6x	0,15	9,85	240	*
фенамин	2 мг/кг	y=89,4+0,6x	0,15	9,70	237	**
фенамин	4 мг/кг	y=96,6+0,4x	0,12	12,02	293	**
фенамин	8 мг/кг	y=104+2,8x	0,54	2,79	68	
фенамин	16 мг/кг	y=152+3,4x	0,67	2,25	55	

Примечание: отличия от контроля достоверны * – p< 0,05; ** – p< 0,01 (по критерию Фишера)

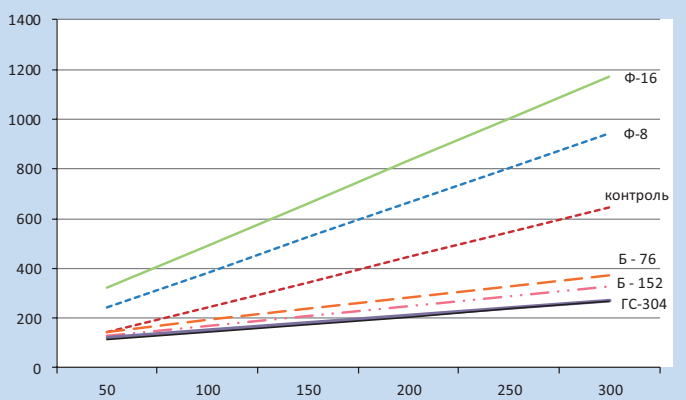


Рис. 8. Сравнительная эффективность эффективных доз бемитила в модели формирования физического утомления. Обозначения: Б-бемитил основание, Ф-фенамин, ГС – гутимина сукцинат. Цифрами обозначены дозы препаратов.

Повышение готовности к нагрузкам

Бемитил основание по степени позитивного влияния на формирование утомления сопоставим с наиболее эффективной дозой гутимина сукцината (302 мкмоль/кг). Однако можно полагать, что бемитил проявляет на данной экспериментальной модели формирования утомления более высокую активность, чем гутимина сукцинат, так как близкая степень эффективности достигается в существенно меньшем диапазоне доз – 38 и 76 мкмоль/кг).

С целью уточнения возможных механизмов такого влияния производных меркаптобензимидазола на формирование утомления, авторы монографии [60] приводят данные о антигипоксической активности препарата и вызываемой им перестройке метаболических показателей. В обобщенном виде они представлены в таблицах 30-31.

Как следует из данных (таблица 30), бемитил повышает физическую работоспособность животных как в условиях нормоксии, так и гипоксии, то есть проявляет антигипоксическую активность.

Метаболические сдвиги, нашедшие свое отражение в таблице 31, и возникающие при профилактическом приеме бемитила, отражают резкое повышение процессов глюконеогенеза, направленных на утилизацию лактата.

Таблица 30

Влияние бемитила на физическую работоспособность в нормоксических и гипоксических условиях (по данным [60])

Показатель	Условия	Контроль	Доза мкмоль/кг	Бемитил	% от контроля
Длительность предельного плавания	нормоксия	11,6±2,1	38	17,6 ± 1,4	152*
Длительность предельного плавания	нормоксия	11,6 ± 2,1	76	18,4 ± 2,1	161 *
Длительность предельного плавания	нормоксия	11,6 ± 2,1	152	22,8 ± 3,1	196 *
Время пробега на тредбане	нормоксия	18,2 ± 2,4	25 мг/кг	42,4 ± 1,2	232 **
Время пробега на тредбане	нормоксия	18,2 ± 2,4	50 мг/кг	36,7 ± 1,8	201 **
Время пробега на тредбане	гипоксия 4 км	17,0 ± 1,0	50 мг/кг	28,4 ± 1,9	167 **
Время пробега на тредбане	гипоксия 6 км	8,8 ± 0,7	50 мг/кг	17,6 ± 1,1	200 **
Время пробега на тредбане	гемическая гипоксия	33,2 ± 2,0	50 мг/кг	47,4 ± 3,1	142 **

Примечания: отличия от контроля достоверны по критерию Вилкоксона-Мана-Уитни * $p< 0.05$ ** $p< 0.01$

Таблица 31

Содержание в крови животных основных метаболитов (средние по группе, ммоль/л) после завершения стандартной нагрузки при профилактическом (за 1 час) введении бемитила в дозе 25 мг/кг

Показатель	Интактные	Контрольные	Бемитил	% от контроля
Глюкоза	5,61	6,24	6,80	109
Лактат	1,52	8,24	1,64	20 **
Пируват	0,060	0,200	0,140	70
Лактат/пируват	25,3	41,2	11,7	28 **
Глюкоза/лактат	0,76	3,69	4,15	112
Фосфат неорганический	0,75	0,83	1,29	155 *
НАД/НАДН	362	210	310	148 *

Примечания: отличия от контроля достоверны по критерию Вилкоксона-Мана-Уитни * $p< 0.05$ ** $p< 0.01$

Состояние углеводного резерва в тканях животных после завершения стандартной нагрузки на фоне приема бемитила в дозах 25 и 50 мг/кг отражено на рисунке 9.

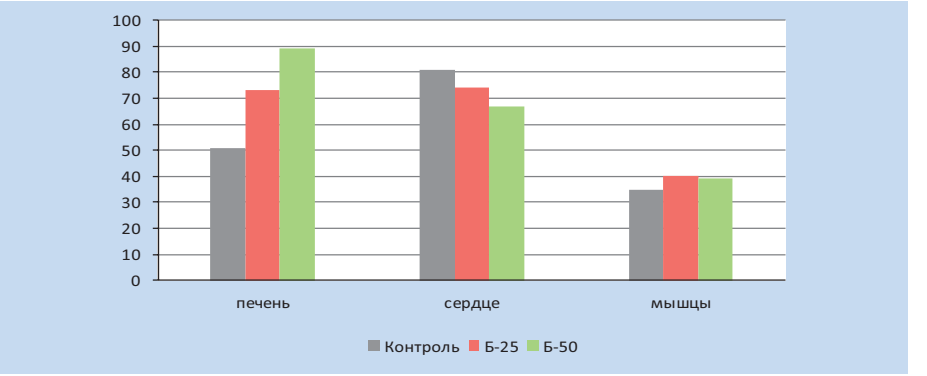


Рис. 9. Углеводный резерв в органах крыс после завершения стандартной нагрузки на фоне профилактического применения бемитила в дозах 25 и 50 мг/кг.

У контрольных животных стандартная истощающая нагрузка вызвала существенное изменение углеводного резерва в тканях (снижение в 3 раза мышцах, в 2 раза в печени и на 20% в сердце). Бемитил достаточно эффективно обеспечивал в ходе нагрузки сохранение уровня углеводного резерва в печени, но не в сердце и мышцах (рис. 9). И этот эффект может быть также связан с активной стимуляцией глюконеогенеза в печени под влиянием бемитила.

Рисунок 10 содержит информацию о динамике концентрации некоторых метаболитов в мышце крыс после введения бемитила.

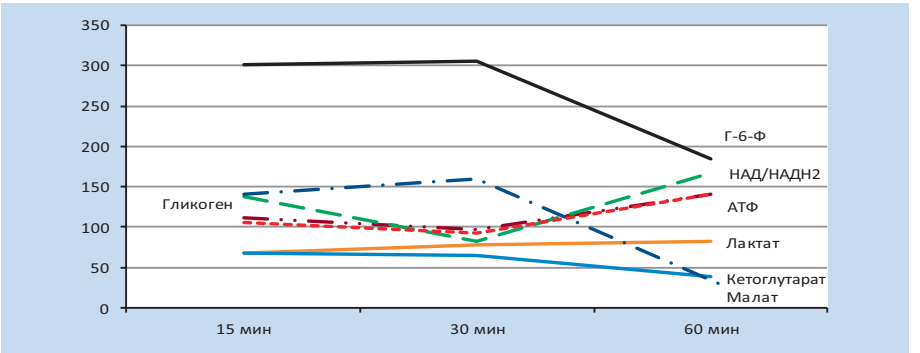


Рис. 10. Динамика содержания метаболитов в мышце крысы (% от уровня интактных животных) в разные сроки после введения бемитила (50 мг/кг)

Обращает на себя внимание (рис. 10) быстрое и значительное нарастание глюкозо-6-фосфата и малата в первые 15-30 минут после введения препарата с последующим снижением к 60 минуте. Уровень субстратов цикла Кребса (кетоглутарат) снижается практически в 2 раза по сравнению с уровнем интактных животных, что свидетельствует об их интенсивном окислении с наработкой восстановленных эквивалентов (динамика НАД/$НАДН_2$). Динамика гликогена и АТФ практически совпадает и отражает наступление к 60 минуте после приема препарата состояния повышенной энергетической готовности мышц к предстоящей нагрузке, так как содержание этих метаболитов на 40% превосходит уровень интактных животных. Уровень лактата в мышце снижается на 20%, что свидетельствует об ускоренной его утилизации в реакциях глюконеогенеза.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что профилактическое введение бемитила индуцирует в организме животного такие метаболические сдвиги, которые обеспечивают предварительную готовность мышц к нагрузкам. Аналогичные сдвиги метаболизма характерны для эффектов адаптогенных препаратов. По сравнению с антигипоксантом гутимином и его солями, которые активизируют реакции гликолиза, действие бемитила направлено преимущественно на процессы глюконеогенеза с утилизацией лактата и окислительного фосфорилирования с утилизацией малата и кетоглутарата в митохондриях, что обеспечивает адаптивное наращивание углеводного (глюкоза, гликоген) и макроэргического (АТФ) резерва клеток.

Глава 9.

Дополнительные средства метаболического действия в спорте

Наряду со специализированными препаратами, поддерживающими на необходимом уровне процессы энергообеспечения при физических нагрузках у спортсменов, в практике спортивной медицины активно используются препараты иных групп, для которых позитивное влияние на работоспособность является дополнительным, не основным эффектом их воздействия на организм человека. К ним относятся витаминные препараты, микроэлементы, некоторые металлы, соли аминокислот, карнитин, милдронат, инозин и другие средства с метаболическим типом действия.

Витамины и спорт

Обеспечение метаболической активности при воздействии неблагоприятных факторов спортивной деятельности и развитии экстремальных состояний не может быть полным без достаточного обеспечения витаминными сбалансированными комплексами, включающими как минимум витамины B_1, B_2, B_5, B_6, B_{12}, токоферол, аскорбиновую и пантагамовую кислоты. С момента своего открытия витамины стали одним из наиболее широко применяемых классов фармакологических средств. Однако первоначально целью их применения было восполнение суточной потребности в каком-либо витамине при длительном несбалансированном питании, в частности, для профилактики и лечения цинги, рахита, бери-бери, ксерофтальмии и других авитаминозов.

Так как в настоящее время авитаминозы практически не встречаются, целью приема витаминов в спорте в основном является профилактика полигиповитаминозов, связанных с нарушением всасыва-

ния содержащихся в пище витаминов при хронических заболеваниях системы пищеварения, или повышением потребности в них при интенсивных физических или эмоциональных нагрузках, воздействии экстремальных факторов, беременности и др. (таблица 32), а также неспецифическое лечебное действие, для достижения которого используются дозы, существенно превышающих суточную потребность в витаминах.

Таблица 32

Основные лечебно-профилактические эффекты витаминов при применении в спортивной практике [463]

Эффект	Краткая характеристика эффекта	Витамины, для которых эффект отмечается
Адаптационно-трофический	Оптимизация функционального состояния ЦНС, обмена веществ и трофики тканей	B_1, B_2, PP, B_6, B_{15}, A и C
Антиинфекционный	Повышение устойчивости организма к инфекциям, стимуляция выработки антител, усиление фагоцитоза, защитных свойств кожи и слизистых, нейтрализации токсинов	C, A, витамины группы B
Антианемический	Нормализация и усиление кроветворения	B_{12}, фолиевая кислота, C, B_6
Антигипоксический	Поддержание окислительно-восстановительных процессов при снижении доставки кислорода к тканям или нарушении тканевого дыхания	B_2, B_1, B_5, B_6, B_{15}, C
Детоксицирующий	Повышение способности печени инактивировать и выводить токсические или чужеродные вещества	B_2, PP,B_6, B_{12}, B_{15}, холин, липоевая кислота, карнитин
Нормализация жирового обмена	Снижение уровня холестерина, профилактика атеросклероза, ускорение распада жиров в организме	B_6, B_{15}, холин, липоевая кислота, пантотеновая кислота
Нормализация углеводного обмена	Ускорение окисления глюкозы, облегчение ее захвата клетками и снижение концентрации в крови (в том числе при сахарном диабете), снижение уровня молочной кислоты	B_1, B_5, липоевая кислота
Анаболический	Стимуляция синтеза структурных и сократительных белков, процессов регенерации и восстановления, повышение активности ферментов пластического обмена	B_1, B_2, PP, B_5, B_6, фолиевая кислота, B_{12}, B_{15}
Нейротропный	Усиление синтеза медиаторов (ацетилхолина, серотонина, ГАМК, дофамина) в ЦНС и миелина (защитного компонента оболочки нервных стволов)	B_1, B_2, B_6, PP, B_{12}

Витамин А (ретинола ацетат или пальмитат)**,** попав в клетки-мишени, проникает в ядро и вызывает активацию генов, кодирующих развитие клеток соединительной, хрящевой и костной тканей, эпителия, деление иммунокомпетентных клеток; повышение синтетической активности печени; синтез половых гормонов и глюкокортикоидов. Он участвуют в поддержании нормальной функции сетчатки и мембран рецепторов (вкусовых, обонятельных, статокинетических).

Действие **витамина С** (аскорбиновая кислота) направлено на улучшение окислительно-восстановительных процессов и энергетического обеспечения организма, проявляющееся в возрастании эффективности использования тканями глюкозы и молочной кислоты. При этом в печени происходит усиление способности разрушать чужеродные и токсические вещества, а также холестерин, в нервных клетках – синтеза катехоламинов, в надпочечниках – глюкокортикоидных гормонов, в соединительной ткани – необходимого для быстрого заживления ран коллагена, а также белка костной ткани оссеина, в клетках иммунной системы активируется синтез иммуноглобулинов, интерферонов и фагоцитоз.

Самостоятельное значение имеет способность витамина С усиливать всасывание железа и его включение в гемоглобин, а также поддерживать сохранение активной формы фолиевой кислоты, необходимой для полноценного кроветворения. За счет влияния на клетки эндотелия и тромбоциты аскорбиновая кислота участвует в регуляции проницаемости капилляров.

Витамин B_1 (тиамин, фосфотиамин, бенфотиамин) в виде своей активной формы (тиаминдифосфат) входит в состав ключевых ферментов обмена углеводов – кокарбоксилазы и транскетолазы, участвует в утилизации тканями глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, кетоновых тел. Такое действие тиамина позволяет его применять при различных нарушениях обмена углеводов, в том числе при метаболическом ацидозе, сахарном диабете и его тяжелом осложнении – кетоацидозе. Он способен устранять нарушения обмена веществ в миокарде при различных дистрофических процессах (дистрофии миокарда, миокардитах, постинфарктных состояниях, аритмиях). Кроме того, тиамин усиливает синтез нуклеиновых кислот и белков, необходим для нормального содержания в нервной системе медиаторов (ацетилхолина, серотонина, ГАМК), а также участвует в синтезе миелина, что позволяет применять его при лечение гипотрофий, язв желудка, воспалений нервных стволов. Влияние на синтез ацетилхолина и трофические процессы в слизистой

желудка позволяют применять тиамин в комплексном лечении атрофических гастритов, гипосекреторных состояний, атонии кишечника.

Основная роль **витамина B_2** (рибофлавина, флавинмононуклеотида, флавината) – участие в виде кофермента в клеточном дыхании и синтезе АТФ, синтезе некоторых белков, в частности, необходимого для кроветворения эритропоэтина и белковой части гемоглобина, ферментов синтеза катехоламинов в нервной системе. Он также необходим для поддержания нормальной микрофлоры кишечника и препятствует развитию дисбактериоза. Профилактическое применение рибофлавина целесообразно при различных видах кислородного голодания, возникающего при нарушениях кровообращения, при пневмониях, туберкулезе, бронхиальной астме, ожогах, обморожениях, дистрофиях. Лечебное применение рибофлавина целесообразно при любых нарушениях кроветворения, гепатитах, острых инфекционных заболеваниях (усиливает фагоцитоз), особенно при дифтерии (повышает устойчивость к дифтерийному токсину), длительно не заживающих ранах, трофических язвах, гипотрофии.

Биологическое значение **витамина РР** (витамин B_3, ниацин, никотиновая кислота, никотинамид, эндурацин) связано с включением его в состав кофермента дегидрогеназ, участвующих практически во всех видах обмена и тканевом дыхании. Поэтому признаками его недостаточного содержания в организме являются ухудшение памяти, интеллектуальной эффективности, двигательное возбуждение вплоть до судорожных припадков, снижение пищеварения, дистрофия, появление дерматитов. Применение лечебных доз витамина РР целесообразно при ишемических или гипоксических состояниях, гепатитах, гипотрофии.

Биологическое значение **витамина B_5** (пантотеновая кислота, кальция пантотенат) определяется тем, что в виде коэнзима А, синтез которого контролируется витамином B_6, он входит в состав многих ферментов, в том числе ферментов детоксикации ксенобиотиков. Пантотеновая кислота необходима для нормальной работы цикла Кребса, обмена жирных кислот, синтеза ацетилхолина, стероидных гормонов, сократительных белков сердца, соединительной ткани, всасывания в кишечнике глюкозы, калия, витамина Е, поддержания способности почек выводить избыток воды и солей.

Витамин B_6 (пиридоксин) в печени превращается в активный кофермент – пиридоксальфосфат, который регулирует практически все процессы белкового обмена – от всасывания аминокислот в кишечнике и их метаболизма до синтеза нуклеиновых кислот и белков. Особенно важ-

но участие пиридоксина в синтезе переносчиков железа и гемоглобина (применение при железодефицитных анемиях), сократимых белков миокарда (лечение дистрофии миокарда, хронической сердечной недостаточности), пищеварительных ферментов (коррекция гипосекреторных состояний), поддержании высокой детоксицирующей и синтетической функции печени (лечение токсикозов беременности, гепатитов, холангитов, холециститов). Пиридоксин контролирует синтез дофамина и серотонина, никотиновой кислоты, поддерживает активность фолиевой и линолевой кислот, ограничивает образование эндогенных судорожных субстанций.

Фолиевая кислота (витамин B_c) под влиянием витаминов B_{12}, B_6 и С переходит в активную форму – цитроворум-фактор, необходимый для кроветворения и процессов регенерации. Поэтому основными показаниями к применению фолиевой кислоты является стимуляция эритро-, лейко- и тромбоцитопоэза, регенерационных и анаболических процессов при язвенной болезни, ожогах, ранах, гипотрофиях. Эти свойства препарата делают его необходимым для коррекции экстремальных состояний.

Витамин B_{12} (цианкобаламин, оксикобаламин, кобамамид) участвует в переводе фолиевой кислоты в активную форму, в синтезе активной формы метионина, коэнзима А, антиоксиданта глутатиона (применение при гепатитах, циррозе печени), янтарной кислоты, миелина (лечение невритов, невралгий, радикулитов). Он контролирует синтез ДНК (а следовательно, деление клеток), созревание эритроцитов, увеличивает содержание Т-супрессоров, что способствует ограничению аутоиммунных процессов (ревматизм, полиартриты, гломерулонефрит) и сохранению антигенно-структурного гомеостаза при экстремальных воздействиях.

Значительное внимание в ряде экспериментальных работ было уделено роли **пангамовой кислоты** (витамин B_{15}) на биохимические изменения при выполнении физических нагрузок. Положительное влияние пангамата кальция при длительном его введении, приводящее к повышению физической работоспособности, может быть частично обусловлено его способностью метильные группы для синтеза холинфосфатидов. Увеличение содержания этих соединений в митохондриальных мембранах способствует их меньшему набуханию и дезинтеграции митохондрий при выполнении интенсивной мышечной работы [270]. Именно при интенсивных нагрузках, сочетающихся со значительно выраженными гипоксическими изменениями метаболизма, пангамат оказался наиболее эффективным [482].

Липоевая кислота и **липамид** по своим свойствам близки к витаминам группы В. Она входит в состав некоторых коферментов углеводного и жирового обмена. В частности, утилизация молочной кислоты зависит от содержания липоевой кислоты, что позволяет ее использовать для устранения метаболического ацидоза. Она также участвует в синтезе коэнзима А в печени, что тормозит отложение в ней жиров, активирует метаболическую и желчегонную функцию. Важным аспектом противоатеросклеротического влияния липоевой кислоты является снижение уровня холестерина и липидов в крови. Полезным является также применение липоевой кислоты в комплексной терапии отравлений солями тяжелых металлов (свинец, ртуть).

Холи́н (от греч. Χολή — жёлчь) — гидроокись 2-оксиэтилтриметиламмония, $[(CH_3)_3N^+CH_2CH_2OH]\ OH^-$. Холин обычно относят к витаминам группы В (B_4), хотя животные и микроорганизмы способны его синтезировать. Холин включается в процессы синтеза ацетилхолина, адреналина, стероидных гормонов, входит в состав фосфолипидов мембран. Препарат способствует интенсификации транспорта из печени жирных кислот, предотвращая этим ее ожирение, необходим для поддержания нормальной функции почек и тимуса.

В организме из холина синтезируется важнейший нейромедиатор – передатчик нервного импульса — ацетилхолин. Холин является важным веществом для нервной системы и улучшает память. Он входит в состав фосфолипидов (например, лецитина, сфингомиелина), участвует в синтезе аминокислоты метионин, где является поставщиком метильных групп, влияет на углеводный обмен, регулируя уровень инсулина в организме. Холин является гепатопротектором и липотропным средством. В комплексе с лецитином способствует транспорту и обмену жиров в печени. **При дефиците холина в рационе уровень карнитина, необходимого организму химического компонента, обеспечивающего сгорание жирных кислот для получения энергии, в сердце, печени и скелетных мышцах уменьшается.**

Микроэлементы и металлолигандный гомеостаз

Наряду с витаминами нормализация обменных процессов в тканях требует также поддержания определенного уровня минеральных солей и микроэлементов.

Кальций необходим для формирования костной ткани, свертывания крови, осуществления процесса передачи нервных импульсов, сокращения скелетных и гладких мышц, нормальной деятельности миокарда, поддержания активности ферментов поджелудочной железы.

Фосфор необходим для построения костной ткани, синтеза макроэргов.

Калий необходим для поддержания баланса возбуждения и торможения в нервной ткани и миокарде.

Магний участвует в нервно-мышечной передаче, регуляции сердечно-сосудистой системы, формировании костной ткани. Магний как важнейший внутриклеточный элемент в обменных процессах взаимодействует с калием, кальцием и натрием и участвует как активатор во многих ферментативных реакциях. Нормальный уровень магния необходим для обеспечения жизненно-важных процессов, регуляции нервно-мышечной проводимости, тонуса гладкой мускулатуры и для восстановления сил после тяжелых физических нагрузок. Магний в организме выполняет самые разнообразные функции: участвует в синтезе и обмене белков, жиров и углеводов, в переносе, хранении и утилизации энергии, в митохондриальных процессах и в регуляции нейрохимической передачи и мышечной возбудимости, уменьшая возбудимость нейронов и замедляя нейромышечную передачу. Магний является физиологическим антагонистом кальция, препятствуя поступлению ионов кальция через пресинаптическую мембрану. Магний контролирует баланс внутриклеточного калия; снижает количество ацетилхолина в нервной ткани, расслабляет гладкую мускулатуру, снижает артериальное давление при его повышении, угнетает агрегацию тромбоцитов.

Железо участвует в эритропоэзе, в составе гемоглобина и миоглобина обеспечивает транспорт кислорода в ткани, в составе цитохрома включается в механизмы тканевого дыхания, в составе каталазы и пероксидазы – антиоксидантной защиты. Железо, как составная часть гемоглобина и миоглобина, участвует в переносе и обеспечении кислородных резервов в мышцах, в составе цитохромов при аэробном образовании энергии во всех клетках организма. Железо участвует в продукции и удалении свободных радикалов, в процессах пролиферации тканей и иммунной защиты. При железодефицитных состояниях, уже с ранних стадий у спортсменов отмечается угнетение аэробного энергообразования в тканях, усугубляющееся гемической гипоксией. В результате этих сдвигов снижается физическая работоспособность, главным образом, по

аэробнам характеристикам, ограничиваются возможности оперативного восстановления, снижается тонус скелетной мускулатуры. Комплекс физиологических изменений, вызванный дефицитом железа, резко ограничивает профессиональные возможности атлета и возможность достижения им высоких спортивных результатов.

Йод необходим для синтеза гормонов щитовидной железы и, следовательно, поддержания скорости обмена веществ. Йод в организме принимает участие в регуляции скорости биохимических реакций, в регуляции обмена энергии, температуры тела, белкового, жирового, водно-электролитного обмена, в регуляции обмена некоторых витаминов, в регуляции дифференцировки тканей, процессов роста и развития организма, в том числе нервно-психического и повышает потребление кислорода тканями. Витамины А, Е, кобальт, марганец, кальций, стронций, железо, цинк и медь способствуют более полному усвоению йода тканями. Фтор, бром и хлор конкурируют с йодом при усвоении и участии в биохимических реакциях.

Молибден и **кобальт** участвуют в регуляции кроветворения, синтезе пептидов, обмене нуклеиновых оснований. В составе молекулы цианокобаламина кобальт активно участвует в ферментативных процессах, угнетает обмен йода. Кобальт повышает усвоение железа и синтез гемоглобина и стимулирует эритропоэз, участвуют в транспортировке кислорода в организме человека. Только при нормальном взаимодействии кобальта, меди и железа осуществляется процесс кроветворения у животных и человека. Кобальт входит в состав витамина B_{12}, который человек получает в основном из животной пищи. Кобальт активизирует деятельность некоторых ферментов, участвует в секреции гормонов инсулина и адреналина, стимулируя деятельность желез внутренней секреции. Он также способствует накоплению в организме ряда витаминов и стимулирует синтез белка для строительства мышц.

Медь, наряду с кроветворением, обеспечивает регуляцию обмена углеводов и аскорбиновой кислоты, некоторых аминокислот, антиоксидантной системы. приводит к задержке роста, развитию анемии, потере веса, накоплению холестерина, атрофии сердечной мышцы, остеопорозу, кожным заболеваниям, потере волос, утомляемости и частым инфекциям. Медь участвует в регуляции процессов биологического окисления и генерации АТФ, в синтезе гемоглобина и важнейших белков соединительной ткани — коллагена и эластина, в обмене железа, в защите клетки от токсического воздействия активированного кислорода.

Медь необходима для нормального усвоения витамина С. Дефицит меди может быть одной из причин *спортивной анемии*, отрицательно сказывается на кроветворении, функциях щитовидной железы (часто развивается гипотиреоз), на всасывании железа, на состояние соединительной ткани, процессах миелинизации в нервной системе, усиливает предрасположенность к бронхиальной астме, аллергодерматозам, кардиопатиям, витилиго и многим другим заболеваниям. Хроническая интоксикация медью и ее солями может встречаться у пловцов (в связи с окрашиванием воды медным купоросом и другими солями меди) и приводить к функциональным расстройствам нервной системы, печени и почек, изъязвлению и перфорации носовой перегородки, сухости кожи и даже к аллергодерматозам. Избыток элемента приводит к дефициту цинка и молибдена.

Хром включается в обмен углеводов и жиров, препятствует отложению жиров в тканях.

Селен замедляет процессы старения, оказывает защитное действие на клетки, необходим для работы антиоксидантной системы организма.

Цинк способствует лучшему усвоению и действию витаминов группы В и ретинола (в сетчатке глаза), а также важен для нормального развития костной ткани, деятельности поджелудочной железы, синтеза инсулина, половых гормонов, ДНК и, следовательно, стимулирует процессы клеточного деления, регенерации, синтеза белка, роста и увеличения массы тела. Он регулирует активность лимфоидной ткани и тем самым участвует в формировании иммунитета, поддерживает стабильность клеточных мембран, ограничивает выброс гистамина, снижает прооксидантное действие железа и активирует ферменты антиоксидантной защиты, ускоряет разрушение алкоголя в организме. В процессе занятий спортом цинк способствует утилизации лактата, и, кроме того, добавки с цинком (25 мг в день) повышают иммунитет в периоды интенсивной физической нагрузки в тренировочном и соревновательном режимах.

Марганец участвует в синтезе и обмене нейромедиаторов в нервной системе; в обмене гормонов щитовидной железы; в регуляции обмена витаминов С, Е, группы В, холина и меди, в обеспечении полноценной репродуктивной функции. Обеспечивает нормальное функционирование мышечной ткани и развитие соединительной ткани, хрящей и костей. Усиливает гипогликемический эффект инсулина, повышает гликолитическую активность и интенсивность утилизации

жиров. Препятствует свободнорадикальному окислению, обеспечивает стабильность структуры клеточных мембран, снижает уровень липидов и противодействует жировой дегенерации печени. Марганец необходим для нормального роста и развития организма. Дефицит марганца приводит к различным патологическим процессам в организме (снижение выработки антител, нервно-психические расстройствам, задержка развития и, как правило, сопровождает сахарный диабет и др. Марганец необходим для нормального роста, метаболизма соединительной ткани, он участвует также в регуляции углеводного и липидного обмена и стимулирует биосинтез холестерола. У спортсменов дефицит марганца может приводить к нарушению углеводного обмена по типу инсулиннезависимого диабета, гипохолестеролемии, задержке роста волос и ногтей, повышению судорожной готовности, аллергозам, дерматитам, нарушению образования хрящей, остеопорозу. При развитии остеопороза прием кальция усугубляет дефицит марганца, так как затрудняет его усвоение в организме. Кишечной абсорбции препятствуют также фосфаты и железо.

Биологическая эффективность использования микроэлементов в организме определяется: уровнем сбалансированности рационов в отношении питательных и биологически активных веществ; степенью усвоения и депонирования микроэлементов, взаимодействием их между собой и другими пищевыми веществами в процессе всасывания, транспорта и экскреции; состоянием регуляторных систем, возрастом, полом и физиологическим состоянием организма. В связи с этим необходимо использовать такие формы микроэлементов, которые будут наиболее физиологически адекватны потребностям организма человека, каковыми и являются органические формы элементов.

Многочисленными исследованиями установлено, что в обмене всех без исключения минеральные веществ участвуют различные органические соединения – белки, пептиды, аминокислоты, фосфолипиды, углеводы, карбоновые кислоты, нуклеиновые кислоты, нуклеотиды и другие лиганды, которые через координационные связи с минеральными веществами образуют комплексонаты. Комплексонаты, или биокоординационные соединения, составляют обширный и разнообразный класс веществ, к которым относятся также многие металлоорганические соединения, играющие большую роль в физиологических и биохимических процессах.

Неклассифицированные и новые метаболики

Глицерофосфат кальция относится к группе биологически активных субстратов. Он обеспечивает перенос энергии в митохондриях клеток, усиливает утилизацию пировиноградной кислоты в цикле Кребса, создавая тем самым потенциальную возможность интенсификации синтеза АТФ. В клинической практике глицерофосфат кальция используется для лечения астенических состояний, он также может применяться для борьбы с переутомлением.

Определенный эффект в плане повышения переносимости спортивных нагрузок предельной интенсивности может быть достигнут при включении в состав фармакологических рецептур аминокислот: глютаминовой, аспарагиновой и метионина. **Метионин**– незаменимая аминокислота, являющаяся одним из физиологических антиоксидантов. Метионин участвует в синтезе адреналина, креатина, других биологически важных соединений, активирует действие стероидных гормонов, соматотропного гормона, витаминов (цианкобаламина, аскорбиновой и фолиевой кислот), ферментов. Участвует в обеспечении детоксикационной функции печени, защищает печень от повреждающих воздействий, оказывает противоатеросклеротическое действие. В спортивной практике применяется для регуляции белкового и липидного обмена, обычно в сочетании с предшественниками холина и витаминными препаратами, для лечения состояния перенапряжения – по 0,5-1,0 г 2-3 раза в день перед едой [300].

Глутаминовая кислота используется в цикле Кребса в качестве источника энергии, обладает антигипоксическими свойствами. Важным аспектом ее действия является способность легко связывать аммиак и превращать его в безвредный и утилизируемый организмом глутамин. Тем самым глутаминовая кислота способна защищать клетки мозга и печени от аутоинтоксикаций аммиаком, возникающих при формировании гипоксии любого генеза. В клетках головного мозга глутаминовая кислота способна превращаться в ГАМК – тормозный медиатор, обеспечивающий защиту от стресса и способствующий процессам восстановления функций ЦНС. Глутаминовая кислота активно потребляется миокардом, оказывая лечебное или профилактическое воздействие в отношении дистрофических процессов в нем. Кроме того, глутаминовая кислота способствует синтезу ацетилхолина, АТФ, переносу ионов калия. Как часть белкового компонента миофибрилл она играет важную роль в деятельности скелетной мускулатуры, что особенно важно в случае развития детренированности и гипотрофий скелетной мускулатуры.

Глутаминовая кислота обладает специфическим венодинамическим действием, снимая спазм мускулатуры венозной стенки, восстанавливая ее упруго-эластические свойства, и, следовательно, повышая дренажную функцию венозной системы [326]. При больших физических нагрузках рекомендуется применять по 0,5 г 2 раза в день после еды (10-15 дней), в день соревнований увеличить дозу до 1,5 г [300].

Панангин и **аспаркам** – калиевая и магниевая соль аспарагиновой кислоты. Аспарагиновая кислота, как и глутаминовая, образует в организме субстрат цикла Кребса – оксалоацетат, являющийся лимитирующим звеном синтеза АТФ, и, кроме того, выступающий в качестве субстрата глюконеогенеза, обеспечивающего утилизацию шлаков обмена и восстановление физической работоспособности. Наличие в препарате ионов калия и магния и способность аспарагиновой кислоты переносить их через клеточные мембраны в нервные и мышечные клетки, а также свойство ионов магния облегчать расщепление комплекса тропонина с ионами кальция, что необходимо для начала процессов расслабления, ускоряет восстановление сократимости мышц после нагрузки [607]. Присутствие калия делает этот препарат очень ценным для коррекции электролитного обмена, особенно при физической нагрузке в условиях жаркого климата. Панангин широко используется для профилактики утомления и ускорения процессов восстановления у спортсменов [486] и показал достаточную эффективность при физической и умственной деятельности.

Карнитин

Метаболический эффект, приводящий к повышению работоспособности, достигается и при использовании карнитина (β-гидрокси-γ-триметиламиномасляной кислоты) – природной водорастворимой аминокислоты, широко представленной во всех тканях, особенно в мышце и миокарде. Карнитин облегчает проникновение через внутреннюю мембрану митохондрий длинноцепочечных и среднецепочечных жирных кислот, где и происходит отщепление жирных кислот остатка уксусной кислоты и связывание его с коэнзимом А, что приводит к образованию ацетил-коэнзима А. Жирные кислоты в митохондриях подвергаются β-окислению, освобождая энергию, накапливающуюся в виде АТФ [491, 598]. Сами жирные кислоты при окислении превращаются в кетоновые тела (ацетон, оксимасляную и ацетоуксусную кислоты) и ацетат, которые легко проникают из клетки в плазму крови и затем используются в

различных метаболических процессах. Благодаря коэнзиму А регулируется активность пируваткарбоксилазы – ключевого фермента глюконеогенеза. Карнитин обеспечивает переход от состояния покоя к активности скелетных мышц путем активации пируватдегидрогеназы, способствует утилизации аминокислот, аммония, созданию положительного азотистого баланса, синтезу белков, делению клеток, биосинтетическим процессам, обладает нейро-гепато-кардиопротекторным эффектом [60].

При оценке динамики содержания карнитина в мышцах был установлен факт возникновения его дефицита при физических нагрузках. Этот процесс коррелирует с интенсивностью нагрузки и рассматривается как один из механизмов снижения окисления жирных кислот в плазме и триглицеридов в мышцах во время нагрузок. Прием экзогенного карнитина (4 г/сутки в течение недели) в сочетании с физическими нагрузками способен восстановить его дефицит в мышцах [45].

В то же время при интенсивных физических нагрузках общее количество жирных кислот, поступающих в мышцы, превышает энергетические потребности и доступность кислорода [496]. Избыток образуемого при этом ацилкоэнзима А может приводить к нарушению нормального течения процессов окислительного фосфорилирования и снижению мышечной производительности при максимальных нагрузках. Прием карнитина способен уменьшить накопление избытка этого метаболита и тем самым предупредить снижение работоспособности спортсменов [131].

Таким образом, карнитин участвует в биохимических реакциях, обеспечивающих начало мышечной деятельности, и, что особенно важно, метаболически обеспечивает ее длительность, поскольку при достаточно длительных смешанных или аэробных нагрузках в их обеспечении все большую роль начинает играть утилизация жиров и меньше – углеводов [448]. У лиц с дефицитом ферментов обмена карнитина отмечена быстрая утомляемость даже при выполнении небольших по интенсивности нагрузок [499]. В случае же голодания или больших физических нагрузок введение карнитина способствует уменьшению ацидоза и кетоза.

Именно эти биохимические функции карнитина позволили предложить его медицинское применение в качестве средства, ускоряющего обмен жирных кислот при ишемических повреждениях миокарда и при выполнении интенсивных и длительных физических нагрузок в спортивной и профессиональной деятельности [101].

В обзоре, выполненной Л.А.Балыковой с соавторами [45], суммированы основные опубликованные данные о применении карнитина у спортсменов.

На суммарном массиве более 350 человек (таблица 33) было показано увеличение под влиянием карнитина производительности мышц и окислительной работоспособности при нагрузках. Положительный эффект был особенно заметен при длительном (не менее недели) применении относительно высоких доз (2 г/сутки) карнитина. В то же время, при применении препарата короткими курсами или однократно, а также в сниженных дозах (1-2 г/сутки) не было обнаружено влияние карнитина на максимальное потребление кислорода, производительность мышц и накопление лактата.

Таблица 33

Результаты применения L-карнитина у спортсменов [45]

Доза карнитина, курс	Эффект применения	Число наблюдений	Источник
1 г перед стартом	Отсутствует увеличение работоспособности	9	[601]
1 г/сутки, 3 недели	Увеличение работоспособности	110	[131]
2 г перед стартом	Отсутствует увеличение работоспособности	7	[560]
2 г/сутки 7 дней	Отсутствие действия на уровень МПК	20	[572]
2 г/сутки, 3 недели	Увеличение работоспособности	10	[521]
2 г/сутки, 4 недели	Стимуляция активности пируватдегидрогеназы, повышение МПК	16	[536]
2 г/сутки, 4 недели	Увеличение активности ферментов дыхательной цепи в мышцах	14	[508]
3 г/сутки, 7 дней	Снижение дыхательного коэффициента	7	[448]
3 г/сутки, 10 дней	Увеличение активности ферментов дыхательной цепи	10	[489]
3 г/сутки, 3 недели	Увеличение работоспособности	6	[488]
6 г + глюкоза перед интенсивной тренировкой	Снижение дыхательного коэффициента	47	[604]

NB! В спортивной практике карнитин применяется в качестве средства, ускоряющего течение восстановительных реакций и повышающих физическую работоспособность в видах спорта, связанных с преимущественно с развитием выносливости.

Препарат способен повысить кислородтранспортную функцию крови, увеличивает концентрацию гемоглобина в крови, усиливает глюкогенез при нагрузках. В скоростно-силовых видах спорта в тренировочном режиме рекомендуется применять по 1,5 г на 70 кг массы тела (0,2 г/10 кг веса) 2 раза в день на протяжении 25-30 дней. В дни выступлений – по 1 г три раза в день. Для тяжелоатлетов и метателей рекомендуемая суточная

доза определяется как 50 мг/кг веса тела курсом 30 дней до ответственных соревнований [300].

Карнитин является базисным компонентом препарата **кардонат**. В препарат входит также лизин, который, как незаменимая аминокислота, принимает участие во всех процессах ассимиляции, роста костной ткани, стимулирует синтез клеток, поддерживает половую функцию у спортсменок.

Милдронат

Совместно с карнитином обычно рассматривают и структурный аналог его предшественника γ-бутиробетаина – милдронат (мельдоний – триметилгидрозиния пропионат), тормозящий синтез в организме карнитина. Милдронат ингибирует карнитинзависимое окисление жирных кислот. При повышенной физической нагрузке, сопровождающейся усиленной мобилизацией липидов, милдронат стимулирует карнитин-независимый кетогенез из октаноата на фоне ингибирования карнитинзависимого пути, что приводит к повышению метаболической доступности ацетил-КоА и компенсаторному усилению гликолиза. При этом происходит переключение на утилизацию глюкозы, которая является основным энергетическим субстратом в тканях жизненно важных органов и, прежде всего, головного мозга. При его использовании значительно повышается выносливость организма к повышенным физическим нагрузкам, восстанавливается реактивность сосудов, мозговое кровообращение, улучшается микроциркуляция.

В условиях повышенной нагрузки милдронат восстанавливает баланс между доставкой и потребностью клеток в кислороде, устраняет накопление токсических недоокисленных метаболитов жирных кислот в клетках, защищает цитоплазматические и митохондриальные мембраны от повреждения.

NB! Милдронат оказывает также тонизирующее действие, у него проявляются адаптационные, иммуномодулирующие и вазоактивные эффекты, антиоксидантное влияние.

В клинической практике милдронат используют для лечения различных нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, кровоснабжения мозга, а также для повышения физической и умственной работоспособности больных. При применении у спортсменов уменьшает явления перенапряжения при физических перегрузках. В результате снижения синтеза карнитина из его предшественников активно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами, что улучшает микроциркуляцию, в том числе – в активно работающей мышечной ткани.

Милдронат является ингибитором полифосфоинозитидной системы клеточной сигнализации, поэтому часть метаболитных эффектов опосредуется сигнальным действием препарата. Он активирует два наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы: гексокиназу, которая вовлекает глюкозу в процессы окисления, и пируватдегидрогеназу, вовлекающую образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предупреждая тем самым образование лактата при физической нагрузке [431].

При остром ишемическом повреждении миокарда милдронат замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. При сердечной недостаточности препарат повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения улучшает микроциркуляцию в очаге поражения, способствует перераспределению кровотока в пользу ишемизированных тканей. Эффективен при сосудистой и дистрофической патологии глазного дна. Устраняет функциональные нарушения нервной системы у больных хроническим алкоголизмов, в том числе при синдроме абстиненции.

В спортивной практике милдронат рекомендуется к приему по 0,5 г 2 раза в сутки перед тренировками. Длительность курса в тренировочный период – 2-3 недели, в соревновательный – 10-14 дней. Показана эффективность применения милдроната в дозе 1 г за 3 часа до соревнований в целях срочного повышения работоспособности в упражнениях, связанных со значительным повышением выносливости [300].

Инозин (рибоксин)

Рибоксин – нуклеозид, предшественник АТФ, активирует пластические процессы, синтез нуклеиновых кислот, регенерацию. Показаниями к применению инозина являются: ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия), кардиомиопатии различного генеза, дигиталисная интоксикация, дистрофия миокарда на фоне тяжелых физических нагрузок, инфекционной и эндокринной патологии, заболевания печени, порфирия.

Препарат выпускается в виде ампульной инъекционной формы (10 мл, с содержанием 200 мг инозина в ампуле) и таблетках по 200 мг. Применяется по 0,2 г 2-3 раза в день, часто в сочетании с оротатом калия. Для спортсменов, специализирующихся в тяжелой атлетике и метаниях, в дни тренировок и соревнований доза рибоксина должна быть увеличена в 1,5-2 раза [300].

Глава 10.

Пиримидины как метаболики и психогармонизаторы

Ключевую роль в формулировании важной для спортивной фармакологии концепции психогармонизации сыграло изучение особенностей влияния психотропных препаратов и соединений пиримидиновой природы на уридиновые рецепторы, гипотеза о существовании которых описана в [184, 195, 198, 199, 200, 202, 203]. Как было установлено, уридиновые рецепторы головного мозга обладают сродством практически ко всем группам психоактивных средств, что подтверждает наличие общих механизмов адаптации в ЦНС, связанных с воздействием психотропных средств. Исследование психотропных свойств пиримидинов и, в частности, уридина позволяет рассматривать его в качестве эндогенного лиганда к интрацентральным рецепторам психотропных средств и объясняет наличие психотропных свойств у соединений, включающих в свою структуру пиримидины [184, 203, 541, 544, 545].

О пиримидиновых рецепторах

При анализе структурных формул производных пиримидина обращает на себя внимание их большое сходство с молекулами различных психотропных средств. Наиболее близкими по структуре являются (рис. 11) барбитураты и урацил. Сходство их молекул настолько велико, что барбитураты способны замещать урациловые нуклеотиды в комплементарной паре оснований аденин-урацил.

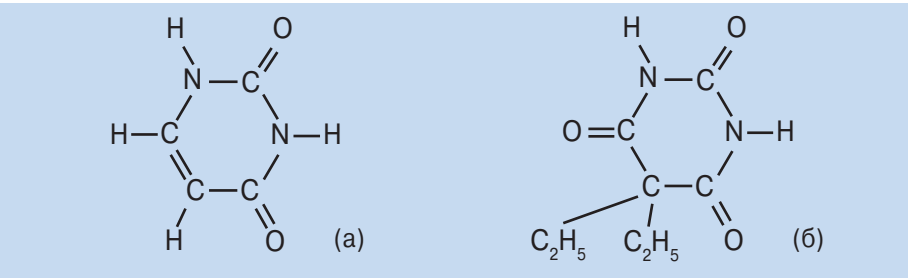


Рисунок 11. Структура урацила (а) и барбитуровой кислоты (б).

Сходство структур молекул пиримидиновых производных не ограничивается барбитуратами. Сравнительный анализ структурной организации одного из транквилизаторов бензодиазепинового ряда феназепама с молекулами оротовой кислоты и урацила выявил ряд одинаковых участков, входящих в состав соединений обеих групп [184, 188, 189, 191, 193, 199]. Сравнение линейных развернутых циклических формул обсуждаемых соединений наглядно свидетельствует, что у молекул эндогенных производных пиримидина существуют такие изомерные формы, в которых имеется значительное количество участков, соответствующих молекуле феназепама. Один из них – фрагмент пиримидинового кольца — C_2O-NH— и соответствующий участок молекулы транквилизатора. Этот участок обеспечивает первый этап взаимодействия бензодиазепинов с их рецепторами [497]. Другой атом азота находится в положении 4 диазепинового кольца феназепама и третий атом в положении 3 производных пиримидина, несущих отрицательный парциальный заряд и соединенных двойной связью с соседним атомом углерода, который связан в свою очередь с полярными радикалами в молекулах обоих соединений. Между этими фрагментами расположены два атома углерода, соединенных между собой двойной связью. Перечисленные группировки несут на себе парциальные заряды и могут образовывать водородные связи с соответствующими кластерами рецепторов.

Таким образом, эндогенные производные пиримидина имеют выраженное сходство структурной организации с барбитуратами и бензодиазепиновыми транквилизаторами. Это может косвенно свидетельствовать о способности пиримидинов взаимодействовать с местами специфического связывания психотропных препаратов в ЦНС, т.е. являться эндогенными лигандами ряда рецепторов [214].

Психотропные свойства пиримидинов

При изучении влияния уридина на поведенческие реакции животных установлено, что однократное введение уридина в различных дозах вызывало в тесте конфликтной ситуации увеличение подходов к поилке и наказуемых взятий воды. Эффективная транквилизирующая доза уридина для мышей составила 12,5 мг/кг (максимальный эффект развивался через 30 мин после введения). Повышение числа подходов и наказуемых взятий воды в сравнении с контролем сопоставимо с ростом этого показателя у животных, получавших диазепам в эффективной транквили-

лизирующей дозе (1 мг/кг). Увеличение числа взятий воды в тесте конфликтной ситуации свидетельствует об анксиолитической активности уридина. Учитывая, что торможение числа подходов к поилке интактных животных рассматривается как показатель тревоги, повышение этого показателя в условиях действия веществ следует трактовать как анксиолитическое действие [262].

Сравнение действия уридина (12,5 мг/кг) и диазепама (1 мг/кг) с помощью теста «реакции предпочтения» показало, что увеличение продолжительности времени нахождения мышей на свету после введения уридина сопоставимо со значениями, характерными для диазепама. Прирост составил соответственно 104 и 122%. Снижение естественного страха перед освещенным пространством можно рассматривать как один из показателей анксиолитического действия психотропных веществ.

Большой интерес представлял тот факт, что крыс можно разделить на две группы в соответствии с их чувствительностью к уридину. Чувствительными к уридину оказались 50-67% всех подопытных крыс. Такое разделение животных на две группы, видимо, определяется различиями в метаболизме и содержании пиримидинов у различных особей. Можно полагать, что у животных с естественно высоким уровнем уридина в ткани головного мозга введение дополнительных количеств этого соединения может вызвать снижение анксиолитического эффекта. Это было обнаружено нами в опытах на мышах при введении больших доз уридина. Оказалось, что уридин в эффективной анксиолитической дозе достоверно увеличивает на 64% длительность гексеналового наркоза у мышей. В тесте «поведенческого отчаяния» обнаружено, что наряду с анксиолитическим действием уридин в эффективной транквилизирующей дозе обладает антидепрессивной активностью, сравнимой с эффектом амитриптилина в дозе 5 мг/кг [181, 186].

Изучение порогов болевой реакции в послестрессовый период на фоне введения крысам уридина в дозе 50 мг/кг показало, что он препятствует развитию стресс-аналгезии. Аналогично действуют препараты из группы транквилизаторов, нейролептиков, барбитуратов, т.е. вещества, обладающие стресс-протективным эффектом. То, что уридин способен вызывать гипераналгезию в послестрессовый период, свидетельствует в пользу его антистрессового действия.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о наличии психотропных свойств у одного из эндогенных производных пиримидина – уридина. Эти свойства заключаются в выраженной анксиолитической

активности этого соединения. В то же время наряду с транквилизирующим в действии уридина выявлен антидепрессивный и определенный седативный компонент. Обобщая эти данные, можно сделать вывод о разносторонней психотропной активности уридина.

Обнаруженное ранее транквилизирующее и антидепрессивное действие оротата калия при его хроническом введении [180, 197, 199, 215, 216, 224, 225] можно объяснить накоплением уридина в нервной ткани, так как оротат калия является метаболическим предшественником уридина, обладающего установленной психотропной активностью. Результаты экспериментов показали, что хроническое введение животным оротата калия действительно приводит к накоплению уридина в нервной ткани (на 39 и 53% при введении оротата калия в дозах 10 и 20 мг/кг в течение 50 сут).

Уридин как вероятный эндогенный лиганд в головном мозге

Эндогенные пиримидины обладают значительным сходством по химической структуре с молекулами некоторых психотропных препаратов. В то же время для уридина и оротовой кислоты, являющихся пиримидиновыми производными, выявлены анксиолитическая, антидепрессивная и другие виды психотропной активности. Для выяснения механизма психотропного действия этих веществ проведены эксперименты, целью которых явилось выяснение способности оротата калия и уридина взаимодействовать с рецепторными участками мембран нервной ткани. Эксперименты проводились на крысах с применением радиоизотопных методов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что [^{3}H]-оротовая кислота не связывается с мембранами нервной ткани. Противоположные данные были получены для [^{3}H]-уридина, который обладал не только неспецифическим, но и специфическим связыванием с мембранами. Специфическое связывание увеличивается с ростом концентрации [^{3}H]-уридина (таблица 34).

Изучение конкурентных взаимоотношений за места специфического связывания [^{3}H]-уридином группы психотропных препаратов показало, что диазепам, коразол и пирацетам проявляли тенденцию к вытеснению уридина с рецепторов. Медазепам, галоперидол и мелипрамин достоверно снижали специфическое связывание [^{3}H]-уридина соответственно на 65, 61 и 82%. В присутствии NaCl вытеснение уридина бензодиазепиновыми транквилизаторами повышалось, что объясняется (если принять во внимание возможность связывания уридина с бензодиазепиновыми

рецепторами) возрастанием сродства бензодиазепинов к их рецепторам в присутствии хлорида натрия. Наибольшая активность вытеснения уридина со специфических мест связывания была характерна для пентобарбитала, что согласуется с данными литературы, свидетельствующими о большом сходстве пиримидинов с барбитуратами [192, 206].

Таблица 34

Зависимость связывания [^{3}H]-уридина с мембранами от его концентрации (нМ/л)

Концентрация [^{3}H]-уридина	Связывание, dpM на 1 мг белка		
	суммарное	неспецифическое	специфическое
24	0,42±0,01	0,33+0,01	0,09±10,02
36	0,77±0,03	0,61±0,03	0,16±10,06
47	1,0710,01	0,72+0,04	0,35±0,05
71	1,40+0,05	1,08±0,06	0,32±10,11
121	2,53±0,13	1,92±0,09	0,61±10,22
355	6,01±0,41	4,97+0,25	1,05±10,47

Из представленных материалов следует, что многие психотропные препараты, несмотря на их принадлежность к различным классам, могут взаимодействовать с местами специфического связывания уридина. Общим видом воздействия обладают представители таких классов психотропных средств, как барбитураты, транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики и ноотропы.

Уридин и нейротрансмиттеры ЦНС

Показано, что наряду со способностью уридина специфически связываться с мембранами нервной ткани, он влияет на ряд известных медиаторных систем. Введение больших доз уридина животным (50 или 100 мг/кг) повышало содержание ГАМК в неокортексе крыс. Касаясь возможного механизма, увеличивающего уровень ГАМК при введении уридина, можно отметить, что урацил, являющийся составной частью молекулы уридина, снижает активность ГАМК-аминотрансферазы. При этом возможно накопление субстрата этого фермента, а именно ГАМК, что свидетельствует о ГАМК-потенцирующем действии уридина. Активация же ГАМК-эргических систем препятствует развитию стресс-синдрома [292].

Наши эксперименты свидетельствуют о том, что введение уридина животным в дозе 6,25 мг/кг приводит к увеличению концентрации таурина, β-аланина и достоверно повышает уровень глицина (на 77%) в стволовой части мозга. Все эти аминокислоты оказывают тормозящее действие на ЦНС. Увеличение уровня β-аланина при введении уридина можно объяснить тем, что уридин может служить метаболическим предшественником в одном из путей его биосинтеза. Повышение содержания глицина и таурина можно объяснить тем, что β-аланин, накапливающийся при введении уридина, является сильным ингибитором захвата клетками этих аминокислот-нейромедиаторов. При ингибировании захвата глицина и таурина снижается их инактивация под действием ферментов деградации, расположенных внутри клеток. Следовательно, возможно нарастание их концентрации. В то же время за счет увеличения уровня β-аланина также наблюдается характерное для уридина ГАМК-позитивное действие, так как β-аланин блокирует обратный захват ГАМК клетками [351].

Установлено, что уридин не влиял на уровни ацетилхолина, глутамата и аспартата в тканях мозга. Исследования уровня серотонина в отделах головного мозга крыс показали, что введение уридина в дозе 6,25 мг/кг повышало содержание 5-окситриптамина в коре больших полушарий, промежуточном мозге и стволе, а в дозе 50 мг/кг – в неокортексе и стволовой части мозга.

Объяснить нарастание концентрации серотонина помогают также данные, полученные нами, которые косвенно свидетельствуют о том, что уридин способен взаимодействовать с имипраминовыми рецепторами. Имипрамин, взаимодействуя с пресинаптическими рецепторами в серотонинэргических синапсах, снижает обратный захват серотонина, что в свою очередь препятствует взаимодействию его с внутриклеточной МАО, а следовательно, угнетает инактивацию серотонина. Не исключено, однако, и непосредственное взаимодействие уридина на рецепторы серотонина, повышающее их чувствительность к медиатору. Такое действие, выражающееся в центральном серотонинсенсибилизирующем эффекте, отмечено для трициклических антидепрессантов.

Наличие серотонин-позитивных свойств может служить одним из главных менханизмов стресс-протективного действия уридина. Известно, что серотонинэргические системы мозга обладают демпфирирующим влиянием при стрессе [76]. Наши исследования показали, что уридин вызывает снижение уровня катехоломинов в некоторых структурах ЦНС. Концентрация дофамина достоверно уменьшается в промежуточ-

ном мозге (после введения уридина в дозе 6,25 мг/кг), и была отмечена тенденция к ее снижению в гиппокампе (при дозе уридина 50 мг/кг). Одновременно с этим отмечено падение содержания норадреналина в стволе (достоверно при дозе 6,25 мг/кг, тенденция при дозе 50 мг/кг). Уридин, снижая концентрацию норадреналина, также может препятствовать развитию стресс-синдрома, так как ограничивает чрезмерное катехоламинергическое возбуждение, характерное для стресса.

Обобщая приведенные данные, можно представить механизм действия уридина следующим образом. Развивающийся стресс приводит к деградации нуклеиновых кислот. Этот процесс сопровождается повышением содержания уридина в ткани мозга. Накопленный уридин, как отмечалось выше, может оказывать ГАМК-позитивное и серотонин-позитивное действие, что выражается и в увеличении концентрации серотонина, и в активации серотонин-реактивных структур. Серотонин-позитивные свойства уридина могут проявляться путем как непосредственного воздействия этого соединения на серотонинэргическую медиаторную систему, так, возможно, и через ГАМК-эргические механизмы, поскольку известно, что ГАМК снижает оборот и, соответственно, повышает концентрацию серотонина в мозге.

Таким образом, уридин может активировать ГАМК- и серотонинэргические системы, которые обеспечивают стресс-протективное действие за счет оптимизации процессов гомеостаза и адаптации. Активация ГАМК- и серотонинэргических процессов может препятствовать развитию стресс-синдрома, который, возникая под действием чрезмерных стрессогенных факторов, приводит к патологическим изменениям в деятельности ЦНС.

Клинико–экспериментальные аспекты психофармакологии пиримидинов

В предшествующих разделах показана новая физиологическая роль пиримидинов в системной деятельности мозга – их участие в адаптивной регуляции тревоги, страха, эмоционального напряжения. В качестве эндогенного аналога пиримидинов был рассмотрен оротат калия, изучена его активность, а также активность уридина в экспериментах на животных. Дальнейшие исследования были посвящены анализу воздействия пиримидинов на организм человека.

Были проведены исследования пиримидинового обмена у больных с тревожной и депрессивной симптоматикой в структуре психопатологии. Выбор пациентов с данной патологией не являлось самоцелью, а представлял собой модель развития реактивных состояний у спортсменов и бойцов спецназа в экстремальных состояниях. В качестве контрольной группы были выбраны практически здоровые добровольцы.

Испытуемым обеих групп назначали оротат калия внутрь в дозе 3,0 г в сутки (3-кратный прием) в течение 21 дня. У больных отбирали пробы мочи утром на 7, 14 и 21-е сутки после начала приема оротата калия. В этих пробах методом тонкослойной хроматографии определяли содержание оротовой кислоты, уридина, β-аланина, β–аминоизомасляной кислоты.

Через неделю после начала приема оротата калия здоровыми добровольцами количество экскретируемых с мочой оротата, уридина и тимидина практически не отличалось от исходного. У больных наблюдалось довольно значительное нарастание (на 65,7%) концентрации оротата по сравнению с исходным уровнем. На 14-й день курсового приема оротата калия у больных его экскреция превысила на 106% аналогичный уровень экскреции у здоровых испытуемых. Результаты были статистически значимы ($p<0,05$).

Наблюдалось также увеличение на 84% экскреции тимидина у больных по сравнению с таковым на 7-е сутки приема оротата и на 45% по сравнению с уровнем, отмеченным до начала курсового приема оротата калия. Достоверного изменения количества тимидина у добровольцев на 14-е сутки по сравнению с таковым на 7-е сутки, как и с исходным уровнем, отмечено не было.

Через 21 день курсового приема оротата калия у здоровых людей незначительно повышалась концентрация оротата и тимидина в сравнении с таковой на 7-е и 14-е сутки курсового приема. У больных резко снизились (почти в 2 раза) экскреция оротата калия. Количество экскретируемого тимидина при этом находилось на высоком уровне и превышало почти на 50% исходные значения.

При хроническом приеме оротата калия у больных увеличивалась концентрация β-аланина в моче ($p<0,05$). Достоверных изменений в содержании β-аминоизомасляной кислоты на протяжении всего курса не обнаружено.

При анализе данных, полученных при хроническом приеме оротата калия, отмечено, что у больных уровень тимидина был выше, чем у

здоровых добровольцев, практически на протяжении всего курса приема оротата калия. Это может свидетельствовать о своеобразии метаболизма тимидина у психически больных и, возможно, является причиной развития нарушений их эмоционального статуса, так как тимидин обладает анксиогенным и депрессивно-подобным действием. Увеличение содержания уридина в организме больных при хроническом приеме оротата калия позволяет объяснить терапевтическую активность этого препарата, наблюдаемую у лиц с тревожными и депрессивными расстройствами, так как уридин обладает анксиолитическими и антидепрессивными свойствами [215, 219].

Большой интерес представляет факт преимущественного выведения оротата калия с мочой у больных по сравнению с таковым у добровольцев. Это свидетельствует о снижении метаболизма оротата калия у больных, что может являться одним из факторов, влияющих на возникновение эмоциональных нарушений, формирующихся в данном случае вследствие сниженного синтеза эндогенных пиримидинов. Определенное значение в терапевтическом эффекте оротата калия может иметь нарастание концентрации β-аланина – аминокислоты, выполняющей в ЦНС нейромедиаторную функцию.

Анализ результатов, полученных при радиоавтографическом изучении особенностей фармакокинетики оротовой кислоты, показал, что это вещество после введения в организм не проникает в головной мозг и, следовательно, реализует свою психотропную активность опосредованно, через продукты своего превращения в организме. Уже через 15 мин в крови выявлялись в достаточно высоких концентрациях основные продукты метаболического превращения оротовой кислоты в организме (тимидиловые, уридиловые и цитидиловые нуклеотиды и нуклеозиды, а также метаболиты последних β-аланин и β-аминоизомасляная кислота). Пиримидиновые производные через 15 мин после первого введения обнаруживались и в головном мозге. После второго введения оротовой кислоты выявлена тенденция к накоплению уридиловых и тимидиловых нуклеотидов и нуклеозидов в мозге, что наряду с данными литературы [215, 219, 227] свидетельствует об участии этих соединений в реализации психотропной активности оротата калия.

При изучении влияния оротата калия на биоэлектрическую активность головного мозга выявлено, что в условиях 7-дневного применения препарата как в лобных, так и затылочных отведениях отмечается увеличение суммарных мощностей спектральных составляющих ЭЭГ в диа-

пазонах 4-7, 8-10 и 11-13 Гц, уменьшение этого показателя в диапазонах 14-20 и 20-30 Гц. Подобная перестройка структуры спектров сходна с изменениями ЭЭГ под действием транквилизаторов бензодиазепинового ряда. После 14-дневного приема оротата калия изменения на ЭЭГ характеризуются усилением синхронизации доминирующего ритма, что может быть связано с возрастанием адаптационных возможностей мозга. На ЭЭГ формируются показатели, являющиеся коррелятами состояния спокойного бодрствования, эмоциональной устойчивости. С этим может быть связана достаточно высокая эффективность применения оротата калия для коррекции пограничных состояний – неврозов (невротическая депрессия, неврастения, ипохондрический невроз), психопатических отклонений и непсихотических расстройств сосудистой и травматической этиологии (рис. 12).

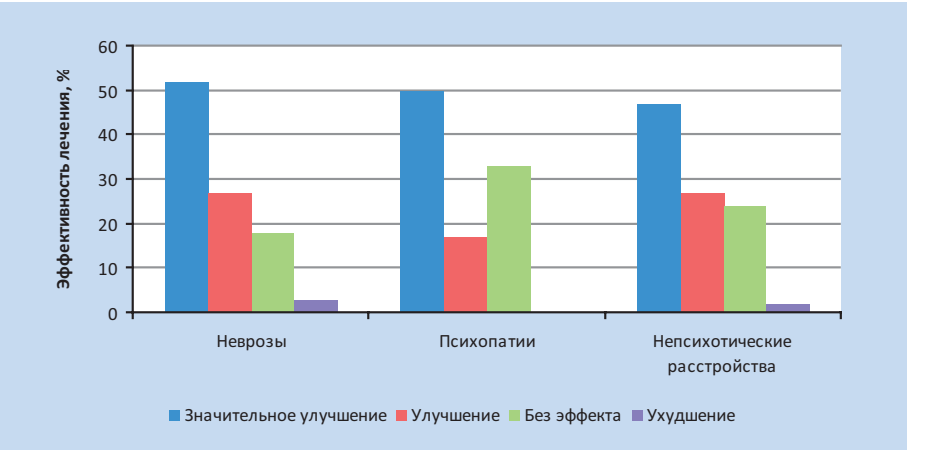


Рис. 12. Эффективность применения оротата калия для коррекции пограничных состояний.

Оротат калия в суточной дозе из расчета 40 мг на 1 кг массы тела (разделенной на 3 приема внутрь) при продолжительности приема не менее 12-14 дней оказывал выраженное влияние на невротическую тревогу, страх, повышенную утомляемость и сниженную работоспособность, пониженное настроение, повышенную раздражительность и эмоциональную реактивность. В меньшей степени была выражена терапевтическая эффективность оротата в отношении фобий, расстройств сна, практически отсутствовало влияние на вегетативные нарушения и расстройства истерического характера.

При профилактическом применении оротат калия снижал выраженность «стресса ожидания» с эффективностью, близкой к транквилизаторам. «Стресс ожидания» – это особый блок реакций человека на воздействия, результаты которых он не может заранее предсказать или предотвратить. Наиболее типичен «стресс ожидания» в боевых условиях, где он нарастает от боя к бою, приобретая все более завершенную картину психоэмоционального напряжения с полным «букетом» пограничных и психосоматических расстройств, нарастанием тревожности и депрессии.

NB! «Стресс ожидания» также встречается в тех видах спорта, где весьма высокий риск получения спортсменами травм (горные лыжи, прыжки в воду с 27-метрового трамплина, парашютный спорт, мотогонки, некоторые виды единоборств).

Сравнительные клинические исследования пиримидинов

Болезнь движения, возникающая при действии на организм человека сверхсильных вестибулярных раздражителей, характеризуется нарушением функций ряда физиологических систем: сердечно-сосудистой, эндокринной, желудочно-кишечного тракта. Ведущую роль в развитии этого синдрома играет нарушение деятельности ЦНС [140, 177].

Многообразие клинических форм болезни движения может быть подтверждением вовлечения в развитие ее симптомов различных медиаторных систем. По всей вероятности, с этим связано наличие более или менее выраженного противоукачивающего влияния ряда препаратов центрального действия, принадлежащих к различным группам: холинолитиков, нейролептиков, психостимуляторов, адаптогенов [166, 179, 453], т.е. применение совершенно различных по спектру и механизмам действия лекарственных средств позволяет препятствовать развитию симптомокомплекса болезни движения [36]. Противоукачивающая активность современных лекарственных средств недостаточна высока и при применении большинства из них наблюдается значительное снижение умственной работоспособности. В этом плане весьма перспективным может быть применение лекарственных средств, близких по структуре к эндогенным метаболитам – биологически активным веществам. Вероятно, успех противоукачивающей терапии во многом связан с преобладанием позитивных, полезных компонентов неспецифической реакции организма на действие комплексных ускорений и лекарственных средств над

«негативными», аналогичными симптомами «болезней адаптации». Для увеличения мощности адаптивных систем организма нами были применены пиримидиновый (оротат калия) и пуриновый (рибоксин) предшественники синтеза нуклеотидов, а также циклический аналог ГАМК, активатор РНК-полимеразы, пирацетам. Помимо этого, было проведено изучение противоукачивающей эффективности комбинированных медикаментозных воздействий – применение оротата калия и пирацетама [168, 178, 222, 224].

В исследованиях с участием 171 здорового мужчины-добровольца в возрасте 19-26 лет, проведенных совместно с сотрудниками Института медико-биологических проблем РАН, изучались влияние медикаментозных воздействий на вестибулярно-вегетативные нарушения, развивающиеся в условиях лабораторного моделирования болезни движения, изменения функционального состояния некоторых физиологических систем организма, нарушения процессов высшей нервной деятельности. О противоукачивающей эффективности медикаментозных воздействий судили по изменению длительности переносимости воздействия комплексных ускорений, моделируемых по методу И.И. Брянова . Эксперимент проводили до развития вестибулярно-вегетативных реакций II-III степени.

Помимо оценки выраженности таких симптомов, как головокружение, тошнота, вялость и сонливость, производилась регистрация частоты сердечных сокращений при помощи ритмовазометра РВ-01, электрокожного сопротивления ладонной поверхности кисти на комбинированной дерматологической установке КДУ-3, реоплетизмограммы сосудов предплечья на тетраполярном двухканальном реоплетизмографе РПГ2-02. Электроды для снятия ЭЭГ накладывали по схеме Джаспера, использовали биполярные отведения симметричных точек обоих полушарий: лобный полюс – лоб, темя – затылок [184].

В цикле экспериментов по изучению противоукачивающей активности отдельно применяемых оротата калия, пирацетама и рибоксина оценивали состояние кратковременной памяти и умственной работоспособности по таблице Шульте и модификации Ф.Д.Горбова (смешанный счет). Перед вестибулярным воздействием регистрировали физиологические показатели и оценивали состояние кратковременной памяти и умственной работоспособности. После вестибулярного воздействия повторно регистрировали физиологические показатели, затем испытуемого тестировали на состояние указанных функций высшей нервной деятельности.

Оротат калия назначали в суточной дозе 40 мг/кг, рибоксин в суточной дозе 22,5мг/кг в 3 приема внутрь курсами в течение 5-7 и 12-14 дней. Пирацетам назначали внутрь в дозе 25 мг/кг за 2 ч до начала эксперимента, а также в суточной дозе 30 мг/кг в 3 приема в течение 5-7 и 14 дней.

Все исследования были проведены с применением двойного слепого метода. Эффективность всех медикаментозных воздействий сравнивали с влиянием плацебо и эталонного средства скополамина (0,25 мг), назначаемого внутрь за 2 ч до начала эксперимента. После определения исходных показателей статокинетической устойчивости и параметров реагирования физиологических систем на воздействие комплексных ускорений повторный эксперимент (на фоне применения медикаментозного воздействия) проводили через 14 суток после первого. Статистическую достоверность результатов оценивали при помощи парного критерия Вилкоксона.

При первичном моделировании болезни движения в цикле экспериментов по изучению противоукачивающей эффективности оротата калия, пирацетама и рибоксина обнаружено, что в условиях формирования вестибулярно-вегетативных реакций II-III степени изменяется функциональное состояние многих систем организма [16, 17]. Были зарегистрированы возрастание частоты пульса до 128-144% ($p<0,01$) по сравнению с фоновыми показателями; уменьшение электрокожного сопротивления до 16-45% ($p<0,01$); снижение амплитуды систолической волны реоплетизмограммы до 48-70% ($p<0,01$); падение пульсового прироста кровенаполнения до 52-70% ($p<0,05$).

При анализе изменений параметров ЭЭГ теменно-затылочных отведений наиболее значительные однонаправленные изменения зарегистрированы в диапазоне 8-10 Гц. Суммарная мощность спектральных составляющих в этом диапазоне уменьшилась до 26-74% ($p<0,01$) по сравнению с фоновыми данными. Изменения идеаторных функций характеризовались уменьшением количества запоминаемых слов до 63-91% ($p<0,05$) и запоминаемых чисел до 57-84% ($p<0,05$); изменением длительности промежутка времени, затрачиваемого на отыскание по таблице, до 120±6% ($p<0,01$); возрастанием количества ошибок при выполнении этого теста до 112-211% ($p<0,01$).

Изучение влияния медикаментозных воздействий на уровень статокинетической устойчивости показало, что длительность переносимости этого экстремального воздействия увеличивается при применении оротата калия в течение 12-14 дней, пирацетама – 3 и 7 дней, рибоксина – 12-13 дней (таблица 35).

Таблица 35

Влияние медикаментозных воздействий на длительность переносимости комплексных ускорений Кориолиса

Группа исследования, препарат	Длительность переносимости комплексных ускорений, с	
	До приема	После приема
Группа 1		
Плацебо	144 ± 18	171 ± 13
Скополамин	135 ± 66	149 ± 22
Оротат калия (5-7 дней)	130 ± 18	131 ± 13
Оротат калия (12-14 дней)	97 ± 15	239 ± 44*
Группа 2		
Плацебо	125 ± 17	138 ± 16
Скополамин	128 ± 15	161 ± 22**
Пирацетам, однократно	120 ± 21	230 ± 57
Пирацетам (3 дня)	105 ± 12	212 ± 40*
Пирацетам (7 дней)	127 ± 16	280 ± 46**
Пирацетам (14 дней)	104 ± 13	144 ± 26
Группа 3		
Плацебо	114 ± 21	106 ± 18
Скополамин	123 ± 16	125 ± 27
Рибоксин (5-7 дней)	122 ± 12	133 ± 20
Рибоксин (12-14 дней)	112 ± 16	228 ± 48*

Примечание. *$p<0,05$; **$p<0,01$.

При применении указанных медикаментозных воздействий моделирование болезни движения влечет за собой развитие незначительных изменений физиологических показателей. Протективное влияние лекарственных препаратов на идеаторные функции зарегистрировано при использовании оротата калия в течение 12-14 дней, пирацетама – 3, 7 и 14 дней и рибоксина – 12-14 дней. Плацебо и скополамин оказались малоэффективными как в плане повышения статокинетической устойчивости, так и профилактики изменений функционального состояния сердечно-сосудистой и нервной системы.

Таким образом, использование лекарственных средств, активирующих адаптационные процессы, позволяет добиться значительных успехов в профилактике болезни движения. По всей вероятности, активация синтеза РНК способствует усилению антистрессорной и адаптационной активности одного из компонентов действия лекарственных веществ.

Пиримидины в спорте

Магниевая и калиевая соли оротовой кислоты благодаря самой кислоте являются предшественниками пиридиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, способствуют синтезу белка, регенерации тканей. Применяется как профилактическое средство при больших физических нагрузках. При тренировках в условиях среднегорья ускоряет формирование эритроцитарной реакции на гипоксию. Обычно в тренировочном режиме принимается совместно с рибоксином.

Для спортсменов, специализирующихся в видах спорта, связанных с развитием выносливости (плавание, лыжи, велосипедный спорт, бег на средние и длинные дистанции) рекомендуется применять оротат калия по 0,5 г + рибоксин по 0,2 г в день в течении 3 месяцев. Если использование препаратов начато за 25-30 дней до соревнования, рекомендуемые дозы составляют 2,0 и 0,4 г соответственно. Если применение комплекса начато за 16 и менее дней, то более оптимальной будет суточная доза 2,0 оротата калия + 0,8 г рибоксина, разделенные на 2-4 приема. В период соревнований – оротат калия 2,0 + рибоксин 1,0 г день. За неделю до выезда на сборы в условиях среднегорья рекомендуется ежедневное применение 0,5 г оротата калия + 0,2 г рибоксина + 0,5 г глицерофосфата железа. Для лечения перенапряжения миокарда у спортсменов Мирзоев О.М. [300] рекомендует на первой неделе прием 3,0 оротата калия + рибоксин 1,0 в день, затем доза оротата калия может быть снижено до 2,0 граммов в день.

Как указывает О.М. Мирзоев [300], максимальные дозы (3 г оротата калия + 1,0 рибоксина) увеличивают работоспособность спортсменов уже на 4-5 день приема. У спортсменов, принимавших не менее 1,0 г оротата калия и 0,6 г рибоксина в сутки, максимальный эффект отмечался через 12-15 дней непрерывного приема, меньшие дозы проявляли свое действие не раньше 19-21 дня. После отмены препаратов возврат к прежним показателям работоспособности отмечался уже на 3-4 день. Для представителей скоростно-силовых видов спорта (тяжелая атлетика, метания), оптимальная доза оротата калия составляет 1,0 г при весе спортсмена до 70 кг, 1,5 г – при весе до 100 кг, и 2,0 в сутки – при весе свыше 100 кг, прием на протяжении всего периода интенсивных нагрузок.

В исследованиях с участием велосипедистов и пловцов установлено, что результативность этих препаратов возрастала при одновременном применении лактата кальция (1,5-3 г в день) и панангина (по 1 таблетке

3 раза в день). Это проявлялось в меньшей степени «загруженности» миокарда, поддержании более низкого уровня ЧСС, более быстром восстановлении пульса после выполнения тестирующих нагрузок [100].

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения совместного применения оротата калия и рибоксина показали целесообразность их использования для профилактики нарушений в миокарде при интенсивных физических нагрузках и при ишемических повреждениях миокарда [126], а также для закрепления морфологических сдвигов, вызванных тренировочными нагрузками.

В то же время, в опытах на животных было отмечено и нежелательное побочное действие высоких доз оротата калия, проявляющееся в избыточном синтезе нейтральных липидов в печени. У лабораторных животных уже через 5 дней приема оротата калия в дозе 100 мг/кг, избирательное накопление в печени триглицеридов ведет к значительному снижению содержания столь необходимых для обеспечения метаболических процессов периода восстановления НАДФ-Н и НАДФ (на 37 и 49%), и значительному снижению (на 50%) содержания аденилнуклеотитов в печени [60].

Глава 11.

Средства экономизирующего действия и физическая работоспособность в обычных и экстремальных условиях

Наиболее перспективными для использования в практике спортивной медицины (как средства повышения работоспособности и ускорения процессов восстановления при истощающих нагрузках) являются лекарственные препараты экономизирующего, т.е. метаболического неистощающего типа действия. К ним относятся препараты из классов антигипоксантов (олифен, амтизола сукцинат), актопротекторов (бемитил, томерзол, яктон), ноотропов (пирацетам), нестероидных (рибоксин, оротат калия) анаболиков, адаптогенов (препараты элеутерококка, родиолы, женьшеня), а также естественных для организма энергодающих соединений и субстратов (витамины, аминокислоты, макроэрги) [194, 467-470, 474, 476].

Исходя из механизмов развития утомления и снижения работоспособности, основными путями фармакологической коррекции работоспособности при истощающей физической нагрузке должны стать [59]:

- активация глюконеогенеза;
- активация проникновения глюкозы в клетку и неэтерифицированных жирных кислот в митохондрии;
- борьба с лактацидемией и ацидозом;
- восполнение дефицита субстратов и электролитов;
- поддержание сопряжения окисления и фосфорилирования.

С целью сравнительной оценки эффективности препаратов экономизирующего действия в разные годы было выполнено несколько серий исследований с лабораторными животными и здоровыми добровольцами, находящимися как в обычных, так и осложненных условиях.

В исследованиях на животных отрабатывались оптимальные дозы и комбинации разрешенных к применению препаратов. В исследованиях со здоровыми добровольцами конкретизировались особенности индивидуального применения средств поддержки профессиональной деятельности спортсменов, исходя из особенностей их влияния на функциональное состояние человека.

Влияние фармакологических средств на устойчивость лабораторных животных к неблагоприятным условиям внешней среды

Проведено сравнительное исследование антигипоксической активности отобранных при анализе литературы фармакологических препаратов в обычно применяемых дозах (пирацетам, бемитил, амтизол, олифен, комплекс витаминов с аминокислотами и нестероидными анаболиками) и их комбинаций в варианте скрининга на лабораторных животных.

Гипоксическая гипоксия создавалась "подъемом" лабораторных животных (беспородных белых крыс – самцов массой 160-180 г) в барокамере на высоту 10000 м со скоростью 50 м/с и последующим пребыванием животных на этой высоте до гибели. Фиксировалось время от достижения высоты 10000 м до второго агонального вдоха, затем строилась кривая выживаемости животных в зависимости от времени. Зоны перегиба S-образной кривой выживаемости животных контрольной группы определяли границы распределения животных по категориям устойчивости к гипоксии на низкоустойчивых (до 4 минут), среднеустойчивых (до 10 минут) и высокоустойчивых (более 10 минут). Антигипоксическую активность препаратов оценивали по сдвигу коэффициента устойчивости к гипоксии (КУГ), который рассчитывался по следующей формуле:

$$КУГ = 100 \times (2У + С)/2 \times (У + С + Н),$$

где У – число устойчивых животных, С – число среднеустойчивых животных, Н – число неустойчивых животных.

В скрининговой серии проведено исследование антигипоксической активности 25 препаратов или их различных комбинаций, включая плацебо. Для исследования брались дозы препаратов, эквивалентные средним терапевтическим дозам для человека. Пересчет доз осуществлялся по методике Р.Г. Глушкова и М.Д. Машковского [118]. На каждый исследуемый препарат формировалась группа из 16 лабораторных животных. Результаты скрининговой серии представлены в таблице 36.

Таблица 36

Показатели скрининговой оценки антигипоксической активности препаратов и их комбинаций на животных

Препарат и его доза	Число животных с устойчивостью			КУГ
	высокой	средней	низкой	
Плацебо	4	6	6	44
Пирацетам (Пр) 150 мг/кг	5	8	3	56
Бемитил (Б) 25 мг/кг	5	7	4	53
Амтизол (Ам) 10 мг/кг	6	6	4	56
Олифен (Ол) 100 мг/кг	6	6	4	56
Аэровит (А)*	4	7	5	47
Метионин+ глутаминовая кислота+ панангин+ рибоксин (МГПР)	4	8	4	50
Пр + Б	5	8	3	56
Пр + Ам	6	7	3	59
Пр + А	5	8	3	56
Б + Ам	6	5	5	53
Б + А	6	5	5	53
Б + МГПР	6	6	4	56
Ам + А	6	6	4	56
Ам + МГПР	6	6	4	56
Пр + Б + Ам	6	6	4	56
Пр + Б + А	6	7	3	59
Пр + Б + МГПР	5	8	3	56
Пр + Б + Ам + А	6	7	3	59
Пр + Б + Ам + МГПР	6	7	3	59
Пр + Б + А + МГПР	7	7	2	66*
Пр + Б + Ам + А + МГПР	7	6	3	63
Ам + А + Пр	6	6	4	56
Ам + Пр + МГПР	6	6	4	56
А + МГПР	5	6	5	50
Пр + МГПР	5	5	6	47

Примечание. 1) КУГ – коэффициент устойчивости к гипоксии; 2) Отличие от показателей плацебо-группы * –$p < 0.05$; 3) Дозы аэровита и панангина соответствовали 1 таблетке на 10 кг массы животных, метионин, глутаминовая кислота и рибоксин – по 50 мг/кг

Проведенный анализ антигипоксической активности препаратов не по среднему времени жизни животных на высоте, а по изменению соотношения уровней устойчивости животных к гипоксии, показал, в общем-то, неожиданный результат. Во-первых, антигипоксанты амтизол и олифен, введенные лабораторным животным за 1 час до гипоксического воздействия в эквивалентных средним терапевтическим для людей дозам, в основном оказывали влияние на высокоустойчивую группу животных, существен-

но повышая в ней время жизни животных и увеличивая разброс значений этого показателя. Во-вторых, антигипоксанты амтизол и олифен и ноотропный препарат пирацетам, показали умеренную эффективность на структуру устойчивости животных к гипоксии, переводя часть животных из низко устойчивых в группу среднеустойчивых, и часть среднеустойчивых – в высокоустойчивые животные. При этом антигипоксический эффект амтизола и олифена был эквивалентен антигипоксическому эффекту пирацетама.

В третьих, было показано, что совместное применение пирацетама с другими препаратами (бемитилом, амтизолом, поливитаминным комплексом) ведет к дополнительному повышению высотной устойчивости лабораторных животных. И наконец, в четвертых, было показано, что наиболее существенную перестройку устойчивости животных к гипоксии (со снижением в 3 раза доли низкоустойчивых животных) оказывает совместный прием пирацетама, бемитила, а также витаминно-аминокислотного комплекса с предшественниками нуклеотидов (рибоксина и оротата).

Вероятно, низкий уровень устойчивости животных к гипоксии связан не столько с недостатком гликолитических процессов, активируемых амтизолом, или гипоксическим блоком окислительного фосфорилирования с активацией перекисного и свободнорадикального окисления, эффективно устраняемого олифеном, сколько с недостатком мощности глюконеогенеза, системы утилизации лактата, низким уровнем активности дегидрогеназ, определенной субстратной недостаточностью. Именно этот комплекс факторов может быть устранен совместным применением бемитила, пирацетама и витаминно-субстратного комплекса.

Для отработки оптимального соотношения пирацетама и бемитила в составе перспективного антигипоксического комплекса была выполнена отдельная серия исследований. С целью большей детализации антигипоксического эффекта препаратов в группе высокоустойчивых к гипоксическому воздействию животных, в методику исследования были внесены некоторые модернизации, направленные на оценку дополнительных параметров – высотного потолка и собственно высотной устойчивости животных.

Модификация методики заключалось в следующем: животные, перенесшие 30-минутное пребывание на высоте 10000, подвергались дальнейшему подъему со скоростью 30 м/с. Время жизни на высоте и высотный порог животных фиксировались по второму агональному вдоху. Интегральный показатель высотной устойчивости животных определял-

ся по следующей 10-бальной шкале: «0» – животное погибло до достижения высоты 10000 м; «1» – время жизни на высоте 10000 до 4 минут; «2» – время жизни на высоте 10000 м от 4 до 10 минут; «3» – время жизни на высоте 10000 от 10 до 30 минут; «4» – высотный порог до 11000м; «5» – высотный порог до 12000 м; «6» – высотный порог до 13000 м; «7» – высотный порог до 14000 м; «8» – высотный порог до 15000 м; «9» – высотный порог до 16000; «10»- высотный порог более 16000 м. Кроме этого, дополнительно определялась доля животных, выживших в течение 30 минут на высоте 10000 м. Исследуемые препараты – пирацетам в дозах 50, 100 и 150 мг/кг; бемитил а дозах 20, 40, 60, 80 мг/кг и их комбинации по схеме полного факторного эксперимента вводились внутрибрюшинно белым мышам-самцам за 1 час до начала барокамерного подъема. В связи с тем, что время жизни животных в условиях критической гипоксии имеет характер распределения, резко отличающийся от нормального и близкий к гамма-распределению, достоверность отличий между группами оценивалось по непараметрическому критерию точного метода Фишера.

В данной серии исследования была предпринята попытка исследовать фармакодинамическое взаимодействие наиболее типичных представителей классов ноотропов (пирацетам) и актопротекторов (бемитил), применение которых в условиях гипоксии потенциально способно повысить гипоксическую резистентность организма.

Основные результаты исследования фармакодинамического взаимодействия пирацетама и бемитила представлены в таблицах 37-38.

Таким образом, статистически достоверное антигипоксическое действие было выявлено при применении бемитила в дозе 80 мг/кг, комбинации 50 мг/кг пирацетама с исследуемыми дозами бемитила (20, 40, 60 и 80 мг/кг), комбинации 100 мг/кг пирацетама с 80 мг/кг бемитила, комбинации 150 мг/кг пирацетама с 40, 60 и 80 мг/кг бемитила. Максимально выраженное антигипоксическое действие было отмечено для комбинации 150 мг/кг пирацетама с 60 и 80 мг/кг бемитила.

Данные по антигипоксической активности препаратов были использованы для анализа супрааддитивности их взаимодействия. Степень взаимодействия между препаратами рассчитывалась с помощью процедуры двухфакторного дисперсионного анализа. О величине взаимодействия судили по доле дисперсии, объясняемой взаимодействием препаратов, в контролируемой дисперсии изучаемого параметра. Полученные при этом результаты представлены в таблице 38.

Таблица 37

Антигипоксическая активность разных доз пирацетама, бемитила и их комбинаций (средние по группам, M±m)

Препарат и доза (мг/кг)	Число животных	Среднее время жизни (мин)	Высотный порог (м)	Высотная устойчивость (баллы)	Выживаемость (%)
Контроль	32	0,3±0,2	9122±247	0,2±0,1	0
Пирацетам 50	10	7,8,±5,7	9822±180	1,2±0,6	20
Пирацетам 100	10	6,3±5,9	9810±494	1,4±0,9	20
Пирацетам 150	10	6,0±6,0	9400±714	1,0±1,0	20
Бемитил 20	10	1,2±0,7	9620±291	0,6±0,2	0
Бемитил 40	10	6,0±6,0	9910±1050	1,4±1,4	20
Бемитил 60	10	12,5±7,1	11690±1032	3,6±1,8	40*
Бемитил 80	10	18,8±6,9 *	13020±1244*	5,4±1,8*	60**
Пирацетам 50 + бемитил 20	10	20,2±6,0 *	12900±1116	4,4±1,4 *	60 **
Пирацетам 50 + бемитил 40	10	18,2±6,4 *	12100±1207	4,1±1,6 *	60 **
Пирацетам 50 + бемитил 60	10	18,1±7,1 *	11950±1054	4,1±1,6 *	60 **
Пирацетам 50 + бемитил 80	10	24,7±5,3 **	13215±1147 *	6,2±1,6 *	80 ***
Пирацетам 100 + бемитил 20	10	12,2±7,3	11100±1161	3,4±1,9	40 *
Пирацетам 100 + бемитил 40	10	18.0±7.3 *	12240±1209	4.8±1.9 *	60 **
Пирацетам 100 + бемитил 60	10	12.2±7.3	11710±1250	3.8±2.1	40 *
Пирацетам 100 + бемитил 80	10	24.5±5.4 **	14140±864 **	7.2±1.6 **	80 ***
Пирацетам 150 + бемитил 20	10	2.0±1.1	9920±65	1.8±0.4	0
Пирацетам 150 + бемитил 40	10	18.4±7.1	12430±1122	4.8±1.8 *	60 **
Пирацетам 150 + бемитил 60	10	30.0±0 ***	13670±263 ***	7.4±0.4 ***	100 ***
Пирацетам 150 + бемитил 80	10	30.0±0 ***	14737±200 ***	8.6±0.4 ***	100 ***

Примечание: отличия от контрольных животных достоверны,
*– $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Таблица 38

Взаимодействие пирацетама и бемитила по их совместномувлиянию на среднее время жизни животных в условиях гипоксии.

Пирацетам, доза мг/кг	Доза бемитила, мг/кг							
	20		40		60		80	
	ИВ	ИС	ИВ	ИС	ИВ	ИС	ИВ	ИС
Пирацетам 50	0,86 **	1,29	0,73 **	0,33	0,35	-0,1	0,34	-0,1
Пирацетам 100	0,74 **	0,65	0,79 **	0,48	0,30	-0,4	0,36	0
Пирацетам 150	0,90 **	-0,75	0,80 **	0,55	0,61 *	0,6	0,57 *	0,2

Примечания: – взаимодействие значимо, * – p<0,05; ** – p<0,01;
ИВ – индекс взаимодействия, определяемый по дисперсионному анализу;
ИС – индекс супрааддитивности, рассчитываемый по формуле:

$$ИС = \frac{Xk - \sum a, b, c‘}{\sum a, b, c‘},$$

где *Xk* – эффект комплекса, $\sum$ *a, b, c* – сумма эффектов пирацетама, бемитила и плацебо;
ИС<-0,15 – взаимодействие антагонистическое;
-0,15<ИС<0,15 – взаимодействие аддитивное;
ИС> 0,15 – взаимодействие супрааддитивное.

Представленные данные свидетельствуют, что для рецептур, содержащих 50 или 100 мг/кг пирацетама и 20-40 мг/кг бемитила, а также 150 мг/кг пирацетама и 40-80 мг/кг бемитила, ведущую роль в антигипоксическом эффекте играет супрааддитивное действие. При использовании рецептур, содержащих 50 мг/кг пирацетама и 60-80 мг/кг бемитила, 100 мг/кг пирацетама и 80 мг/кг бемтила, проявляется суммационное взаимодействие.

Представленные данные (таблица 39) о средних значениях индекса супрааддитивности (рассчитанного в отношении таких показателей, как среднее время жизни животных на высоте, интегральная оценка устойчивости к гипоксии, уровень выживаемости на высоте 10000 м) позволяют считать оптимальным долю бемитила в составе рецептуры в диапазоне 16-30%.

Таблица 39

Средние значения индекса супрааддитивности в зависимости от доли бемитила в составе рецептуры

Доля бемитила	менее 15%	16-30%	31-45%	46-60%	более 60%
Средний индекс супрааддитивности	-0,55	+1,04	+0,18	-0,09	-0,05

Влияние антигипоксантов на здоровых добровольцев при длительном пребывании на «высоте» 3000 м

В связи с тем, что при скрининговой серии на животных препараты пирацетам, амтизол и олифен показали близкие результаты по влиянию на уровень устойчивости животных к гипоксии, было предпринято сравнительное изучение этих препаратов у здоровых людей в ходе двухсуточного пребывания в барокамере на высоте 3000 м. В качестве испытателей-добровольцев в работе участвовало 40 мужчин в возрасте от 24 до 29 лет, распределенных по результатам фонового обследования на 4 однородные группы по 10 человек. Прием препаратов или плацебо (по 10 человек) осуществлялся перед началом гипоксического воздействия и повторно каждые 8 ч (6 приемов за двое суток) в следующих разовых дозах: олифен – 1,0 г, пирацетам – 1,2 г, амтизол – 100 мг основания.

Результаты комплексного обследования испытателей непосредственно после завершения гипоксического воздействия по сравнению с нормоксическими условиями представлены в таблице 40.

Двухсуточное пребывание испытателей контрольной группы на высоте 3000 м приводило к достоверному росту частоты сердечных сокращений, артериального давления и периферического сопротивления сосудов, увеличению легочной вентиляции со снижением коэффициента использования кислорода, PWC_{170} и МПК. Эти физиологические сдвиги отражают повышенную активацию симпатоадреналовой системы и снижение уровня функциональных резервов организма. На уровне биохимических показателей отмечено повышение содержания лактата, а также изменения электролитного и белкового обмена (снижение содержания ионизированных натрия и калия, γ-глобулинов, азота мочевины, активности аланинаминотрансферазы,), возрастание СОЭ. Олифен, пирацетам и амтизол оказывали примерно одинаковое нормализующее влияние на изменения функционального состояния, возникающие в условиях гипоксии.

Таблица 40

Результаты сравнительного исследования антигипоксической активности олифена, амтизола и пирацетама при 48-часовом воздействии умеренной гипоксии

Показатель	Фон	3000 м, 48 часов			
		Плацебо	Пирацетам	Олифен	Амтизол
PWC_{170}, Вт	172±6	151±2	165±7*	162±8	159±5
МПК, мл/мин	2998±71	2775±115	2925±69*	2888±78	2866±52
Статическая мышечная выносливость, с	31±2	35±6	33±5	35±6	24±3*
ЧСС, уд./мин	63±3	76±5	61±2*	60±4*	63±4*
АДД, мм рт.ст.	72±1	78±1	72±2*	67±1*	71±1*
АДС, мм рт.ст.	117±2	130±1	120±3*	117±1*	118±1*
УО, мл	63±3	56±2	68±3*	69±3*	55±2
МОК, л/мин	3,7±0,1	3,8±0,1	4,3±0,1*	4,3±0,1*	3,7±0,2
Сердечный индекс, л/м^2	2,1±0,1	2,1±0,1	2,4±0,1*	2,4±0,1*	2,2±0,1
Мощность сокращения левого желудочка, Вт	2,4±0,1	2,6±0,1	2,9±0,1*	2,6±0,1	2,2±0,1*
ЧД, цикл/мин	17±1	17±1	19±1	16±2	19±2
Гемоглобин, г/л	144±2	155±6	144±2	156±4	150±2
СОЭ, мм/ч	7,1±0,9	13,0±0,2	7,2±1,4	4,4±1,1*	7,4±2,2
Азот мочевины, мг%	16,0±0,7	13,5±0,9	15,5±0,9	15,1±0,7	17,7±1,2*
Креатинин, мг%	1,04±0,02	1,13±0,08	1,20±0,07	1,01±0,06*	1,07±0,05
Глюкоза, мг%	76,4±1,6	74,0±5,4	77,2±2,9	76,0±2,0	78,9±2,5
Лактат, ммоль/л	0,91±0,12	2,68±0,34	1,84±0,21	1,70±0,10*	1,37±0,20*
Пируват, ммоль/л	0,38±0,04	0,38±0,02	0,34±0,02	0,26±0,02*	0,27±0,03*

Примечания: – отличия от плацебо-группы достоверны, * – $p<0,05$

Результаты четырехкратного анкетирования по перечню возможных при острой горной болезни симптомов показали, что препараты существенно смягчали тяжесть состояния и значительно сокращали период плохого самочувствия при пребывании на высоте. Сумма баллов, характеризующая не только количество появившихся симптомов, но и их тяжесть, в контрольной группе оставалась одинаковой на всех этапах исследования, а при приеме препаратов эти показатели на вторые сутки прогрессивно снижались, что указывает на ускорение адаптации к гипоксии на фоне приема препаратов. Олифен и пирацетам в основном устраняли жалобы кардиореспираторного характера (одышка, сердцебиение), а амтизол – цереброваскулярного генеза (головная боль, головокружение, нарушения сна).

Установлено, что двухсуточное воздействие гипоксической гипоксии привело у испытателей плацебо-группы к выраженным изменениям показателей ЭКГ. Частота сердечных сокращений к концу исследования возрастала на 40%, достигая в отдельных случаях 94-96 уд./мин. Амплитуда зубцов R снижалась на 25%, что указывало на ухудшение электропроводности сердечной мышцы. Значительное уменьшение амплитуды зубцов Т (на 36%) свидетельствовало о нарушениях процессов реполяризации миокарда. Признаком возросшей в условиях гипоксии нагрузки на правый желудочек сердца и повышения давления в системе легочной артерии являлось снижение в 2,4 раза коэффициент R/S. Кроме того, у 20% испытателей контрольной группы были зарегистрированы одиночные предсердные экстрасистолы, и у 60% – появление патологической волны U в грудных отведениях, что в целом указывает на развитие гипоксии миокарда.

При приеме олифена в условиях гипоксии отмечалась отчетливая положительная динамика показателей ЭКГ. Она характеризовалась некоторым урежением ЧСС (на 4%) и удлиннением интервалов R-R и P-Q; небольшим возрастанием вольтажа комплекса QRS (в контроле он снижался на 25%), повышением зубца Т, свидетельствующим о нормализации процессов реполяризации миокарда. Эффект олифена проявлялся в уменьшении нагрузка на правый желудочек сердца (коэффициент R/S снижался только в 1,7 раза по сравнению с фоном), устранении признаков гипокалиемии (интервал QT не снижался, как в контроле, а возрастал). Патологический зубец U был зарегистрирован только у 1 испытателя (10%). Отмеченное в 44% случаев регистрации ЭКГ появление высоких зубцов Т в левых грудных отведениях указывало на повышение роли парасимпатической регуляции сердечной деятельности.

Применение амтизола также препятствовало формированию гипоксической тахикардии, снижало выраженность нарушений реполяризации и нагрузки на правые отделы сердца. Однако препарат лишь частично устранял проявления гипоксии, поскольку в 60% случаев (как и на плацебо) проявлялся патологический зубец U и в одном случае (10%) наблюдалась предсердная экстрасистолия.

Назначение пирацетама в условиях гипоксии не вызывало существенных изменений в электрической активности сердца. Необходимо отметить меньшее, по сравнению с контролем, снижение коэффициента R/S, отсутствие признаков гипокалиемии, зубец U отмечался только в 20% случаев, что свидетельствует о антигипоксическом эффекте препарата.

Результаты механокардиографического исследования показали, что после гипоксического воздействия у испытателей контрольной группы отмечено увеличение среднего гемодинамического (на 15-17%) и бокового (на 6%) давления при снижении на 13% пульсового давления. Значительно возрастал гемодинамический удар (на 68%), повышалась скорость распространения пульсовой волны по сосудам. Увеличение минутного объема кровообращения (на 17%) обеспечивалось за счет увеличения частоты сердечных сокращений при снижении ударного объема. Эти изменения свидетельствовали об интенсификации компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на устранение тканевой гипоксии.

Олифен оказывал выраженное положительное влияние на систему кровообращения, снижая напряженность ее функционирования в условиях гипоксии. Максимальное давление увеличивалось в меньшей степени, чем в контроле (на 8%), пульсовое давление не снижалось, а возросло на 23% по сравнению с фоном и на 36% по сравнению с плацебо-группой. Значительно возрастал систолический (на 32%) и минутный (на 26%) объемы кровообращения. Снижалось удельное периферическое сопротивление сосудов, а объемная скорость выброса и линейная скорость кровотока повышались (в контроле – снижение на 15-20%).

При приеме амтизола в несколько меньшей степени, чем в группе плацебо, возрастали максимальное, пульсовое и боковое давление (на 19, 17 и 16% соответственно). Минутный объем кровообращения увеличивался незначительно и целиком за счет увеличения систолического выброса. Эффект пирацетама проявлялся в стабилизации артериального давления, поскольку его изменения по сравнению с фоном не превышали 6-8% и не носили статистически достоверный характер. Отмечалось снижение мощности сокращения левого желудочка (на 7%) и объемной скорости выброса (на 12%), что определяло снижение систолического и минутного объемов крови на 13 и 9%.

Функции внешнего дыхания исследовались с помощью спиро- и пневмотахометрии, а также проб на задержку дыхания. Двухсуточное пребывание в условиях гипоксии приводило к выраженной активации механизмов транспорта кислорода и тканевого дыхания, которое, однако, не обеспечивала полной компенсации явления тканевой гипоксии. У испытателей контрольной группы в условиях гипоксической гипоксии увеличивался минутный объем дыхания (на 19%), значительно возрастало потребление кислорода (на 35%), однако такая активация респираторной системы не предотвращала снижение времени задержки дыхания на 17%.

Прием олифена оказывал стимулирующее влияние на функции внешнего дыхания. Потребление кислорода увеличивалось на 28%, минутный объем дыхания – на 35% за счет повышения как глубины, так и частоты дыхания. В отличие от контрольной группы, время задержки дыхания не снижалось, а возросло на 17%. При назначении амтизола активация функции внешнего дыхания была выражена в меньшей степени: частота дыхания не изменялась, МОД увеличивался на 10%, потребление кислорода – на 12%. При этом время задержки дыхания снижалось незначительно. Эффект применения пирацетама проявился в увеличении частоты и минутного объема дыхания. Потребление кислорода и его использование возросли на 44 и 24% соответственно, что и определило увеличение времени задержки дыхания на 6%.

Физическая работоспособность в гипоксических условиях существенно снижалась (рис. 13). У испытателей, принимавшей плацебо, аэробная производительность, определяемая по тесту PWC_{170}, после двухсуточного пребывания на высоте 3000 м снижалась на 20%. Соответственно, уменьшались уровень максимального потребления кислорода, а также выносливость к статическим нагрузкам.

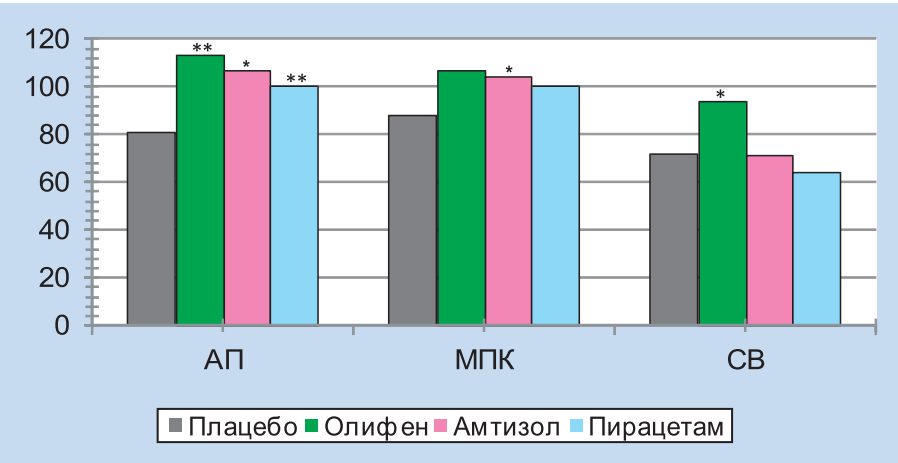


Рис. 13. Влияние фармакологических средств на показатели физической работоспособности (% к фону) человека в условиях гипоксической гипоксии (3000 м, экспозиция 2 сут). АП – аэробная производительность, МПК – максимальное потребление кислорода, СВ – статическая выносливость. Отличия от плацебо достоверны: * – $p<0.05$ ** – $p<0.01$

Наиболее существенное положительное влияние на физическую работоспособность оказал олифен, прием которого сопровождался повышением перечисленных показателей на 20-40%. Амтизол и пирацетам оказывали менее выраженный эффект, а пирацетам даже приводил к снижению статической выносливости на 11% по сравнению с плацебо-контролем.

Эффекты антигипоксантов, установленные на здоровых добровольцах на «высотах» 4000–6000 м

Во второй серии в испытаниях участвовали 35 добровольцев – здоровых мужчин в возрасте 20-26 лет. Каждый испытатель участвовал в цикле исследования, во время которого принимал один из препаратов (9 человек – олифен по 0,5 г 3 раза в день, 9 человек – дексаметазон по 4 мг 3 раза в день, 6 человек – бемитил в дозе 0,25 г 3 раза в день) или плацебо (11 человек). Экспериментальный цикл предусматривал 2-суточное пребывание в барокамере в условиях пониженного атмосферного давления, соответствующего высоте 4000 м над уровнем моря. В период пребывания в условиях гипоксии испытатели постоянно, кроме времени, отведенного на сон (6 часов в сутки) и прием пищи, были заняты в исследованиях или выполняли различные задания, имитирующие операторскую или физическую деятельность. Комплексное психофизиологическое исследование проводилось через 4-6 часов и 38-40 часов пребывания испытателей на высоте. Для оценки общего состояния использовалась анкета симптомов горной болезни, позволяющая выявить и оценить степень выраженности нарушений церебральных, кардиореспираторных и пищеварительных функций, а также анкета субъективной оценки состояния, которые заполнялись на 8, 16, 32 и 42 часах пребывания в барокамере. Данные, отражающие динамику психофизиологических показателей и самочувствия испытателей, представлены в таблице 41.

До начала эксперимента и сразу после выхода из барокамеры испытатели проходили углубленное медицинское исследование, включавшее оценку функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем с определением уровня аэробной производительности и максимального потребления кислорода, а также клинический анализ крови.

Таблица 41

Динамика психофизиологических показателей испытателей при двухсуточном пребывании в условиях гипоксии (средние по группам, M±m)

Показатель	Плацебо	Олифен	Дексаметазон	Бемитил
Бодрость (балл)				
фон	4,8±0,4	4,0±0,4	5,0±0,3	4,8±0,5
через 6 часов	4,0±0,3	4,8±0,3	5,2±0,3	4,8±0,5
% от фона	83*	120**	104**	100
через 40 часов	4,2±0,4	5,0±0,6	5,2±0,2	4,5±0,5
% от фона	88	125**	104	94
Настроение (балл),				
фон	5,4±0,3	5,4±0,2	5,0±0,2	5,7±0,2
через 6 часов	4,1±0,3	5,0±0,4	5,8±0,2	5,4±0,4
% от фона	76*	93	116**	95
через 40 часов	4,1±0,3	5,1±0,3	5,4±0,3	5,2±0,3
% от фона	76*	94	108**	91
Самочувствие (балл),				
фон	5,5±0,4	5,0±0,5	5,2±0,2	4,9±0,3
через 6 часов	3,9±0,3	4,5±0,3	5,3±0,3	4,6±0,3
% от фона	71*	90	116**	94**
через 40 часов	3,7±0,4	4,8±0,4	5,8±0,4	4,8±0,4
% от фона	67*	96**	108**	98**
Уровень тревоги (балл),				
фон	1,4±0,4	1,3±0,5	1,6±0,8	1,4±0,6
через 6 часов	3,3±0,4	1,5±0,4	1,0±0,1	1,7±0,5
% от фона	236*	115**	63**	121**
через 40 часов	3,5±0,6	2,2±0,6	2,0±0,4	2,0±0,8
% от фона	256*	169	125**	143
КЧСМ (Гц)				
фон	35,5±1,5	38,0±1,0	36,9±1,6	36,3±1,2
через 6 часов	33,9±0,5	37,0±0,8	36,1±1,4	36,9±1,4
% от фона	95	97	98	102
через 40 часов	33,3±0,7	37,8±0,8	36,8±1,5	36,5±1,3
% от фона	94	99	99	101

Примечание: * – различия с фоном достоверны , $p<0.05$;
** – различия с плацебо достоверны , $p<0.05$

Представленные в таблице 41 данные показывают, что в условиях гипоксии в группе плацебо-контроля отмечалось существенное (на 15-30%) снижение самочувствия, настроения, нарастание уровня тревоги (более чем в 2 раза). Применение олифена и препаратов сравнения предотвращает развитие нарушений психологического состояния испытателей, причем эффект дексаметазона превосходил эффект олифена, а бемитила – был равен эффекту олифена.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях длительной умеренной гипоксической гипоксии более выраженный защитный эффект присущ олифену. В связи с этим в отдельной серии было исследовано влияние олифена на психофизиологические функций человека, находящегося в условиях гипоксической гипоксии. Задачей исследования являлась оценка возможности фармакологической профилактики острой горной болезни и сохранения работоспособности в период суточного пребывания здорового человека на высоте 4500 м над уровнем моря.

Испытатели – добровольцы (10 человек) получали олифен по 0,5 г за 2 часа до начала барокамерного подъема и каждые последующие 8 часов. Контрольная группа (10 человек) получала плацебо. Психофизиологическое обследование проводилось на фоне действия препарата до подъема на высоту (замер 0), через 4-6 (1 замер) и 22-24 ч (2 замер) после подъема, а также через 30 мин после выхода из камеры (3 замер).

Данные замера 0 (после приема препарата, но до подъема на высоту) свидетельствуют о том, что при приеме олифена снижается активационно-мотивационный и эмоциональный тонус, но при этом улучшаются сенсорные показатели (скорость реакций, КЧСМ) и мнестические характеристики (по методике интерференции), а также скоростные и качественные параметры когнитивных процессов (тест Брунера). Под воздействием олифена ухудшалась координация, но улучшались некоторые временные показатели. Последний эффект был связан со сложностью задания: чем сложнее была операция, тем медленнее она осуществлялась.

Такие эффекты препарата можно объяснить, если предположить, что олифен вызывает неспецифическую активацию стресс-реализующих механизмов. Основная функция этой первичной адаптивной реакции – сбор информации об изменении условий существования и построение программ наиболее оптимального, соответствующего этим изменениям поведения. Проявляется она в активации сенсорных и когнитивных компонентов психофизиологического состояния при некотором торможении исполнительского звена. По-видимому, протекать эта первичная стадия может как на повышенном, так и на пониженном энергетическом фоне. Таким образом, действие гипоксии в нашем исследовании как бы накладывается на уже имеющуюся первичную адаптивную реакцию на прием олифена.

До подъема на высоту олифен значительно ухудшал ($p<0,.01$) показатели самооценки состояния: ощущение бодрости, интерес к работе, внимательность и настроение. Через 4-6 ч пребывания на высоте 4500 м отмечена тенденция к улучшению субъективного состояния: его уровень увеличивался по сравнению с параметрами плацебо-контроля ($p<0,05$),

но не достигал значения последних до подъема. Через 22-24 ч и после "спуска" с высоты показатели Анкеты самооценки состояния сравниваемых групп практически не различались, но при этом у испытателей, принимавшей олифен, в этот период снижался интерес к работе.

На всех этапах исследования олифен ухудшал качество стрельбы на фотоэлектронном имитаторе – увеличивалось время и снижалось количество попаданий, однако улучшались показатели сенсомоторных реакций – сократились латентный период ($p<0,01$) и длительность моторного компонента ($p<0.05$). Действие олифена через 4-6 ч пребывания в условиях гипоксии проявлялось возрастанием порогов КЧСМ (на 8%) и количества правильных ответов при сложении в самом быстром темпе (на 13%). Значительно увеличилось (на 54%) время, затрачиваемое на стрельбу.

Через 22-24 ч (таблица 42) мотивация к деятельности стала на 16% ниже, чем в группе плацебо. Несколько уменьшался латентный период сенсомоторных реакций, снижался инкрементный и повышался декрементный порог КЧСМ. Увеличивалось количество правильных ответов при сложении. Психомоторные показатели изменялись разнонаправленно: координационные характеристики ухудшались (показатели методики «монтаж-демонтаж» – на 70%, точность и время стрельбы – на 39-70%), а временные характеристики, напротив, улучшались (сокращалось время реакции при исследовании сенсомоторики).

Таблица 42

Изменения под влиянием олифена психофизиологических показателей человека (X±m) при суточном пребывании на высоте 4500 м

Методика	Показатель	Плацебо	Олифен
Анкета самооценки состояния	Бодрость, баллы	4,9±0,4	3,3±0,4**
	Интерес к работе, баллы	5,4±0,2	4,2±0,5**
	Внимательность, баллы	5,2±0,4	3,5±0,3**
	Настроение, баллы	5,4±0,3	4,4±0,2**
Сенсомоторные реакции	Латентный период, мс	419,6±28,3	324,7±21,5**
	Моторный компонент, мс	604,8± 38,2	429,9± 26,6*
КЧСМ	Декрементный порог, Гц	34,1±0,9	38,0±1,0 **
Координация рук	Монтаж, усл. ед.	25,3±1,6	23,4±1,4
	Демонтаж, усл. ед.	22,4±1,6	20,1±1,4
Имитация стрельбы	Время прицеливания, мс	39,5±5,2	68,5±5,9 **
	Количество попаданий, ед.	14,4±0,8	11,8±1,9
Слежение	Абсолютная ошибка, усл.ед.	138,5±8,8	151,6±5,8
	Латентный период, мс	1136,9± 81,1	1073,4± 94,8
Когнитивные процессы (тест Брунера)	Общее время, с	155,3± 26,8	92,5± 13,3*
	Количество ходов, ед.	7,4±0,5	6,8±0,6
	Среднее время хода, с	20,9±3,4	13,8±1,7

Примечание: различия с фоном, * – $p<0.05$, ** – $p<0.01$

В постгипоксическом периоде обследуемые предъявляли меньше жалоб, однако мотивация к деятельности оставалась более низкой, чем в группе плацебо. В этом же периоде улучшались показатели кратковременной памяти: ее объем и устойчивость к ретроактивной интерференции на 17-33% превысили уровень плацебо.

Динамика психофизиологических функций под действием олифена в условиях гипоксии позволяет заключить, что данный препарат потенцирует первичную адаптивную реакцию организма, однако качество операторской деятельности при этом возрастает незначительно.

На следующем этапе исследовалась эффективность фармакологической коррекции резистентности к экстремальной гипоксической гипоксии (высота 6000 м, экспозиция 1 час) с помощью олифена (1,0 г) и глицина (сублингвально 0,2 г). Препараты принимались за 1 ч до воздействия. В исследовании приняли участие 22 испытателя (10 человек – контрольная группа, по 6 человек – в опытных группах) в возрасте от 20 до 25 лет.

Установлено, что оба препарата обеспечивают сохранение функционального состояния ЦНС и повышают показатели операторской работоспособности (таблица 43).

Таблица 43

Влияние олифена и глицина на показатели (X+m) функционального состояния ЦНС в условиях экстремальной гипоксической гипоксии (6000 м)

Показатель	Нормоксия	6000 м		
		плацебо	олифен	глицин
ЛП ПЗМР, мс	204±3	340±40	241±9*	274±21
ФУС, усл.ед.	4,7±0,1	3,8±0,3	4,6±0,1*	4,4±0,2
УР, усл.ед.	2,2±0,1	1,1±0,4	1,9±0,2*	1,8±0,3
УФВ, усл.ед.	3,8±0,1	2,2±0,5	3,4±0,2*	3,1±0,4
ЛП СЗМР, мс	366±7	488±36	417±15*	419±27
Дисперсия СЗМР, мс	53±4	105±22	82±2	79±14
Самочувствие, балл	5,3±0,2	3,5±0,5	3,6±0,7	4,4±0,9
Бодрость, балл	5,2±0,2	3,0±0,4	3,8±0,4*	3,6±1,1
Интерес к работе, балл	6,1±0,2	3,5±0,4	4,4±0,2*	5,2±0,9*
Реактивная тревожность, балл	36±1	50±2	42±2**	43±5*
Коэффициент мышечной выносливости при кистевой динамометрии, усл.ед.	35±3	20±5	23±7	33±6*
Время удержания заданной нагрузки, с	58±4	34±6	46±14	60±10*

Примечание. Отличия от уровня плацебо: *– $p<0.1$; **– $p<0.05$; ***– $p<0.01$.

Наряду с этим, глицин также улучшал физическую работоспособность, способствуя, в частности, увеличению коэффициента мышечной выносливости на 65%. Выявлено положительное влияние глицина на состояние кислородтранспортных систем организма. Эффект препарата реализовывался в повышении ударного и минутного объема кровообращения, пульсового давления.

На уровне метаболических процессов глицин уменьшал выраженность вторичной тканевой гипоксии, содержание белковых катаболитов в клетке и внутренней среде организма, интенсивность ПОЛ и увеличивал активность ферментов АОС, гликолиза, пентозофосфатного шунта и глицерофосфатного челночного механизма. В частности, активность глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы под влиянием глицина увеличивалась, соответственно, на 23 и 19% по сравнению с плацебогруппой. Напротив, у лиц, принимавших олифен, активность этих ферментов имела тенденцию к снижению. Интересно, что как глицин, так и олифен уменьшали интенсивность процессов програмированной клеточной гибели и стрессиндуцированной миграции лейкоцитов. В частности, относительное содержание лимфоцитов с признаками апоптоза в условиях экстремальной гипоксической гипоксии после приема плацебо, олифена и глицина составило, соответственно, 49, 38 и 29%. Можно полагать, что в основе антигипоксического эффекта глицина лежит увеличение эффективности окислительно-восстановительных процессов и повышение порога развития вторичной тканевой гипоксии.

Таким образом, выявлен выраженный антигипоксический эффект глицина, который в условиях экстремальной гипоксической гипоксии увеличивает физическую и операторскую работоспособность, оптимизирует метаболические процессы, уменьшает реактивность сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты показывают перспективность дальнейшего исследования антигипоксических эффектов глицина.

Комплексная рецептура для коррекции гипоксической гипоксии

Данные скринингового исследования на животных показали, что каждый из изучаемых препаратов метаболического действия оказывал какое-либо положительное влияние на гипоксическую устойчивость, однако наиболее выраженным это влияние было для рецептуры, содержащей разовые дозы пирацетама, бемитила, аэровита, рибоксина, мети-

онина, глутаминовой кислоты и панангина. Поскольку каждый из входящих в состав рецептуры компонентов в использованных дозах может приниматься здоровыми людьми, для второго этапа исследования были отобраны пирацетам (0,8 г), бемитил (0,25 г), амтизола сукцинат (0,2 г) и *рецептура «Н1»*, содержащая пирацетам (0,8 г) + бемитил (0,25 г) + аэровит (1 таблетка) + рибоксин (0,4 г) + метионин (0,5 г) + глутаминовую кислоту (0,5 г) + панангин (1 таблетка). Входящий в состав этой рецептуры комплекс витаминов, аминокислот и предшественников нуклеотидов исследовался отдельно (*рецептура «Н2»*).

В ходе этого этапа работы гипоксическая гипоксия создавалась подъемом испытателей в климатическом комплексе «Tabay» на высоту 4500 м. Продолжительность гипоксического воздействия составляла 4 ч. Через 1 ч пребывания на высоте обследуемые выполняли комплекс психофизиологических методик. В него входили зрительно-моторное слежение за гармоническим сигналом (с регистрацией средней абсолютной ошибки слежения и количества срывов операторской деятельности, которые определялись как число выходов абсолютного значения ошибки слежения за установленные границы), комплексная психофизиологическая проба на приборе Балатон-М фирмы Медикор (последовательное выполнение в режиме нарастающего дефицита времени простых и сложных сенсомоторных реакций выбора).

Оценка процессов мышления и внимания проводилась с помощью теста «Перекодировка». Для оценки субективного состояния испытатели выполняли методики АСС (Анкета самооценки состояния) и Спилбергера – Ханина. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось методом электрокардиографии как в условиях относительного покоя, так и при выполнении дозированной двухступенчатой (85 и 150 Вт) физической нагрузки на велоэргометре (с регистрацией ЭКГ в D-S отведении). Продолжительность каждой ступени нагрузки и интервала отдыха между ними составляли 3 мин. Перед нагрузкой, в ходе её выполнения и в течение 5 мин восстановительного периода кроме ЭКГ регистрировались также артериальное давление крови по Короткову, минутный объем и частота дыхания с помощью аппаратуры «Физиолог-М».

Для оценки выраженности гипоксических процессов непосредственно после завершения пробы с дозированной физической нагрузкой проводился отбор венозной крови с определением концентрации глюкозы, молочной и пировиноградной кислот. С учетом высокой индиви-

дуальной вариабельности исходного уровня лактата и пирувата после нагрузок в условиях нормоксии, биохимические показатели анализировались не в абсолютных, а относительных величинах.

В исследовании участвовало 60 практически здоровых мужчин в возрасте от 20 до 28 лет, распределенных по результатам фонового обследования на 5 равноценных групп по 12 человек в каждой. Каждый испытатель подвергался действию гипоксии дважды – один раз при приеме исследуемого препарата, второй раз – при приеме плацебо. В каждой группе половина обследуемых получала плацебо при первом воздействии гипоксии. Интервал между первым и вторым гипоксическим воздействием составлял 2-3 недели, что было достаточным для угасания начальных адаптивных сдвигов. Прием препаратов или плацебо осуществлялся за 1 ч до начала барокамерного подъема.

Представленные данные (таблица 44) показывают, что амтизол и бемитил защищают операторскую работоспособность. Однократная доза пирацетама практически не влияет на состояние ЦНС в условиях гипоксии, но, вероятно, за счет определенного вегетостабилизирующего действия, способствует повышению толерантности миокарда к нагрузкам.

Таблица 44

Влияние препаратов на операторскую и физическую работоспособность человека в условиях гипоксической гипоксии (X±m)

Препарат	Умственная работоспособность по тесту “Перекодировка”, усл.ед	Ошибки зрительно-мо-торного слежения, усл. ед.	Срывы операторс-кой деятельности, усл.ед.	PWC_{170}, Вт	Индекс толерантности миокарда к нагрузкам, усл.ед.
Фон	100±4	76±7	7±1	250±12	39±3
Плацебо	81±6	101±12	15±4	183±9	34±2
Пирацетам	86±6	94±13	13±4	190±11	38±3*
Бемитил	90±6*	103±13	13±2	187±12	33±3
Амтизол	88±7	84±6*	9±2*	187±10	33±2
Рецептура Н2	84±6	130±16*	21±5*	188±10	37±2*
Рецептура Н1	93±4*	84±8*	10±1*	207±14*	52±5*

Примечание. Отличия от показателей плацебо-группы: * – $p< 0.05$ (метод дисперсионного анализа).

Такое же влияние на толерантность миокарда к нагрузкам проявил и комплекс витаминов с аминокислотами и предшественниками нуклеотидов, хотя на показатели умственной и операторской работоспособности он оказывал тормозное действие. Рецептура Н1 обеспечивала защиту по всем изучаемым показателям, в том числе по показателю PWC_{170}, на который не оказывали влияние другие препараты.

Антигипоксический эффект препаратов выявлен также при анализе метаболических изменений (таблица 45). Все применяемые препараты и их комбинации достоверно снижали уровень лактата периферической крови, а амтизол, рецептуры Н1 и Н2 – также лактат-пируватный коэффициент. Бемитил и обе рецептуры обеспечивали поддержание концентрации глюкозы на уровне нормоксических значений, что может быть связано с активацией глюконеогенеза.

Таблица 45

Влияние препаратов на процессы метаболизма организма человека в условиях гипоксической гипоксии (% к значениям в условиях нормоксии, X±m)

Препарат	Глюкоза	Лактат	Пируват	Лактат-пируватный коэффициент
Плацебо	89±3	161±6	134±12	120±5
Пирацетам	91±4	135±14*	124±9	109±4
Бемитил	97±3*	132±7*	121±7*	109±5
Амтизол	92±5	135±7*	129±11	105±5*
Рецептура Н2	98±4*	138±7*	143±8	97±4*
Рецептура Н1	105±5*	141±12*	159±10*	89±6*

Примечание. 1) Показатели определены в венозной крови, отбираемой непосредственно после дозированной физической нагрузки; 2) Отличия от показателей плацебо-группы: * – $p< 0.05$ (метод дисперсионного анализа).

Таким образом, рецептура Н1, содержащая разовые дозы пирацетама, бемитила, рибоксина, метионина, глутаминовой кислоты, аэровита и панангина обеспечивает высокоэффективную защиту функционального состояния и работоспособности (как физической, так и операторской) человека в условиях гипоксической гипоксии, снижает степень лактацидоза и обеспечивает утилизацию продуктов метаболизма в реакциях глюконеогенеза.

Утомление при длительной физической работе и его фармакологическая коррекция

Исследование проводилось с участием 78 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 25 лет. По результатам фонового исследования физической работоспособности и реактивности кардиореспираторной системы на нагрузку все испытатели были объединены в 8 равноценных групп. Лица первой группы получали плацебо и являлись контролем для остальных групп. Вторая группа получала бемитил в разовой дозе 0,25 г, третья – бемитил в разовой дозе 0,5 г, четвертая – пирабел (пирацетам 0,6 + бемитил 0,25), пятая – амтизола сукцинат в разовой дозе 0,2 г, шестая – яктон в разовой дозе 0.4 г и седьмая – сиднокарб в разовой дозе 10 мг, восьмая группа получала экстракт элеутерококка в разовой дозе 5 мл. Приём препарата проводили непосредственно перед нагрузкой и через 4 ч после ее начала. Исследование проводилось двойным слепым методом.

Утомление моделировалось с помощью специально разработанной методики длительной циклической дозированной физической нагрузки с использованием силовых тренажеров. Испытуемые осуществляли циклическую работу в течение 6 часов, делая по 2 подхода к каждому тренажеру в течение цикла. Порядок прохождения тренажеров обеспечивал равномерное распределение нагрузки на различные мышечные группы. На каждом тренажере испытуемый работал в течение 1 минуты с рабочей нагрузкой – 70% по числу повторений от фоновых данных при сохраненном фоновом отягощении. Средняя продолжительность цикла составляла 50 минут. Перерыв между циклами – 6-10 минут.

После 1 и 5 циклов нагрузки для подробного изучения влияния фармакологических препаратов на работоспособность и состояние сердечно-сосудистой системы производилось изучение статической выносливости, психофизиологические тесты, и тест PWC_{170} в варианте велоэргометрии с регистрацией ЭКГ. Шестой цикл нагрузок проводился в режиме максимального количества выполняемых повторений на всех тренажерах с ранее установленным отягощением. Данные, полученные на трех тренажерах (сгибание рук с отягощением, сведение рук на груди с отягощением, жим ногами), использовались для расчета показателя динамической физической работоспособности.

При определении прямых показателей работоспособности оценивались статический и динамический компоненты. Показатель статической выносливости определялся как отношение сохранения времени

виса на согнутых в локте под прямым углом руках в положении супинации к времени при фоновом замере, умноженное на 100. Показатель динамической физической работоспособности определялся как среднее отношений числа повторений движения с выбранным отягощением к их фоновому числу на отобранных тренажерах.

Исследовали прямые показатели работоспособности, функциональное состояние ЦНС, сердечно-сосудистой системы, самочувствие.

При исследовании прямых показателей работоспособности в контрольной группе выявлено значительное снижение к 6 циклу показателя динамической работоспособности (до 68±4%, $p<0,05$) и резкое падение показателя статической выносливости (до 23±6%, $p<0,05$). Коэффициент выносливости по кистевой динамометрии снижался с 0,75±0,03 до 0,63±0,02 ед. ($p<0,01$)

Состояние сердечно-сосудистой системы к 6 циклу характеризовалось утомлением миокарда (индекс Квааса увеличивался на 43% по отношению к фону). Повышалась активность симпатоадреналовой системы (частота сердечных сокращений в покое увеличилась на 21%, индекс Робинсона – на 19%). Выявлено достоверное снижение толерантности сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке: индекс толерантности миокарда и PWC_{170} снижались на 35%, производительность механической работы сердца – на 25%, удельное максимальное потребление кислорода – на 17%.

Центральная гемодинамика характеризовалась уменьшением фракции выброса к 6 циклу на 6%. МОК увеличился после 1 цикла на 30%, а на 5-6 циклах стабилизировался на уровне 124% от фонового значения. Ударный объём, увеличившийся на 1 цикле на 13%, к 6 циклу вернулся к исходным значениям. Эти сдвиги носили достоверный характер. Состояние ЦНС характеризовалось возрастанием субъективной оценки степени усталости (с 2,2±0,1 до 6,6±0,2 баллов по 10-бальной шкале), самочувствие и активность снизились на 9% и 8,3% соответственно ($p<0,05$). У испытателей несколько уменьшилось время простой сенсомоторной реакции с 213,6±7,4 мс до 201,0±5,1 мс.

Таким образом, шестичасовая циклическая дозированная физическая нагрузка вызывает развитие утомления, сопровождающегося значительным напряжением резервов сердечно-сосудистой системы.

Результаты изучения влияния фармакологических препаратов на исследуемые прямые показатели работоспособности представлены в таблице 46.

Таблица 46

Влияние фармакологических средств на прямые показатели физической работоспособности (% к фону)

Препарат, доза	PWC_{170}	Показатель динамической выносливости	Показатель статической выносливости	Показатель кистевой выносливости
Плацебо	68	68,1	23,8	63
Бемитил 0,25	80 *	86,2 *	32,6	94 *
Бемитил 0,50	74	72	38,2 *	70
Пирабел (пирацетам 0,6 + бемитил 0,25)	72	84,3 *	34,1	88 *
Амтизола сукцинат 0,2	73	72,8	38,4 *	65
Яктон 0,4	65	73,4	45,4 *	90
Сиднокарб 0,01	61	70,9	28,6	78
Элеутерококк 5 мл	72	87,8 *	32,0	68

Примечание: Отличие от плацебо достоверно, * – $p<0,05$.

На показатель динамической выносливости максимальное влияние оказали бемитил в дозе 0.25 г и комбинация пирацетама и бемитила (увеличение на 18% и 16% от уровня плацебо соответственно, $p<0,05$). Эти же препараты оказали наиболее выраженный эффект на коэффициент выносливости по пробе кистевой динамометрии (прирост по отношению к плацебо на 51% и 25% соответственно)

На показатель статической выносливости максимальное влияние оказал яктон, прием которого приводил практически к двукратному (191%, $p<0,05$) увеличению этого показателя по отношению к плацебо, хотя при этом наблюдалась выраженное варьирование эффекта препарата у испытуемых. Комбинация пирацетама и бемитила оказывала более стабильное действие на этот показатель, достоверно увеличивая его на 68%. Действие бемитила в дозе 0,5 г и амтизола сукцината было менее выражено (увеличение на 60%, $p<0,05$).

Наряду с прямыми показателями работоспособности исследовалось влияние фармакологических препаратов на реакцию сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку. Статистически значимое повышение показателей PWC_{170} вызывал препарат бемитил в дозе 0,25 (на 12%, $p<0,05$), он же оказал максимально выраженное защитное действие на изученные показатели гемодинамики и физиологические индексы. Его прием по сравнению с плацебо достоверно улучшал состояние миокарда: вегетативный индекс Кердо снижался на 60% ($p<0,001$), индекс

толерантности миокарда к нагрузкам увеличивался на 28% ($p<0,001$). На фоне приема этого препарата происходила стабилизация систолического артериального давления (оно не снижалось в промежутках между нагрузкой). Бемитил препятствовал снижению производительности механической работы сердца (падение меньше на 13% в сравнении с плацебо, $p<0,01$). Увеличение дозы бемитила приводило к снижению его кардиопротективного эффекта при физической нагрузке.

Экстракт элеутерококка вызывал значительный рост ударного (до 55 мл) и минутного объема крови (до 4887 мл), при снижении фракции выброса до 63%, снижении степени прироста частоты сердечных сокращений (на 10%, $p=0,05$). Положительная динамика индекса толерантности к нагрузкам, производительности механической работы сердца и вегетативного индекса Кердо имела характер статистической тенденции.

На показатель субъективной оценки степени утомления наибольший эффект оказали препараты сиднокарб и яктон (снижение на 17%, $p<0,05$).

Таким образом, в ходе исследования выявлена значительная роль статического компонента утомления в снижении показателей физической работоспособности. Для повышения физической работоспособности спортсменов могут быть рекомендована комбинация пирацетама с бемитилом, при преобладании статического компонента деятельности – яктон, а для лиц со сниженными функциональными резервами сердечно-сосудистой системы – бемитил в дозе 0,25.

Через 1 ч после окончания физической работы испытатели повторно принимали те же препараты. Реабилитационная активность оценивалась по индексу восстановления – показателю, отражающему степень восстановления под влиянием препаратов (по сравнению с плацебо-контролем) параметров функционального состояния и работоспособности (таблица 47). У обследуемых, принимавших плацебо, в течение трех часов отдыха практически полностью восстанавливалась динамическая и кистевая выносливость. Статическая мышечная выносливость восстанавливалась не более чем на 34-52%. Значения некоторых показателей гемодинамики ($PWC_{170,}$ ЧСС, индекс Квааса, индекс толерантности миокарда к нагрузкам) оставались ниже их фонового уровня. Самооценка состояния испытателей также восстанавливалось лишь частично. Средний индекс восстановления общего самочувствия составил 0,32, активности – 0,73, настроения – 0,55, субъективной степени утомления – всего 0,09.

На эффективность восстановления статической мышечной выносливости ни один из исследуемых препаратов значительного влияния не ока-

зал. Под влиянием бемитила в дозе 0,5 г и пирабела быстро и с отчетливой фазой суперкомпенсации восстанавливалась динамическая выносливость. Эти же препараты ускоряли восстановление кистевой мышечной выносливости. В то же время восстановление параметров теста PWC_{170} шло более эффективно при приеме бемитила в дозе 0,25 г, сиднокарба и пирабела.

Частота сердечных сокращений в покое лучше восстанавливалась при применении пирабела, индекс Квааса – при применении бемитила, актона, элеутерококка, пирабела, индекс толерантности миокарда к нагрузкам – при применении бемитила в дозе 0,25. На восстановление общего самочувствия более существенно влияли бемитил в дозе 0,25 (ИВ=1,31), актон (ИВ=0,95); активности – актон (ИВ=1,25) и бемитил в дозе 0,25 (ИВ=0,98); настроения – пирабел (ИВ=1,60), актон (ИВ=1,45), элеутерококк (ИВ=1,25), бемитил в дозе 0,5 (ИВ=1,05). Субъективную степень утомления во время реабилитации более эффективно снижали элеутерококк и бемитил в дозе 0,5 (ИВ=0,42). Препараты актон, пирабел оказывали менее выраженное влияние на этот показатель (ИВ=0,33-0,36).

Таблица 47

Влияние фармакологических препаратов на восстановление прямых показателей работоспособности в течение 3-часового отдыха после длительной физической нагрузки (индексы восстановления, X±m)

Препарат	Динамическая выносливость	Статическая выносливость	Кистевая выносливость	PWC_{170}
Плацебо	1,00±0,17	0,43±0,09	0,90±0,10	0,03±0,12
Бемитил 0.25 % к плацебо	0,99±0,13 99	0,54±0,09 126	1,28±0,17 142*	0,52±0,12 1767**
Бемитил 0.5 % к плацебо	1,50±0,29 150**	0,53±0,11 123	0,76±0,31 84	0,19±0,25 633
Амтизола сукцинат 0.2 % к плацебо	1,19±0,44 119	0,50±0,13 116	0,76±0,03 84	0,16±0,26 533
Актон 0.4 % к плац.	1,17±0,31 117	0,48±0,13 112	0,72±0,31 84	0,03±0,25 100
Элеутерокк 5 мл % к плацебо	1,12±0,21 112	0,38±0,12 88	0,76±0,31 84	0,19±0,18 633
Сиднокарб 0.01 % к плацебо	0,96±0,11 96	0,33±0,09 77	0,79±0,16 88	0,24±0,07 800*
Пирабел % к плацебо	1,52±0,17 152**	0,31±0,09 72	1,55±0,21 172**	0,42±0,26 1400*

Примечание. Отличия от уровня плацебо: * – $p<0.05$, ** – $p<0.01$.

Таким образом, наиболее выраженное реабилитационное действие по большинству как прямых, так и косвенных показателей работоспособности проявляет пирабел.

В отдельной серии исследования с участием 20 мужчин с хорошим уровнем физической подготовки было изучено влияние короткого курсового (трехдневного) приема сиднокарба (20 мг) и бемитила (0,5) на физическую работоспособность, оцениваемую по показателям преодоления полосы препятствий, бега на 3, 6 и 10 км по пересеченной местности. Исследование строилось по схеме полного перекреста, с интервалом между приемом препаратов не менее 10 дней. Плацебо или препараты принимались двойным слепым методом, тестовые нагрузки проводились через 6 ч после последнего приема.

На фоне приема обоих препаратов отмечалось хорошее самочувствие, настроение и высокая работоспособность, Препараты значительно облегчали переносимость физических нагрузок, что проявлялось в снижении чувства мышечной усталости, одышки во время бега, легче удерживался ровный темп бега, к финишу приходили с определенным запасом сил. Большинство (около 85-90%) испытателей указывали на отличное самочувствие и «необычную легкость» во время бега, снижение болевых ощущений в правом подреберье, быстрое восстановление обычного ритма дыхания после нагрузок.

Под влиянием сиднокарба наиболее отчетливо снижалось время бега на дистанции 6 (в среднем на 90 с, $p<0,01$) и 10 км (на 115 с, $p<0,05$). Влияние бемитила было выражено несколько слабее (снижение времени бега в среднем составило 30 с – при беге на 6 км, 82 с – при беге на 10 км).

Фармакологическая коррекция в условиях гипертермии

Гипертермия является одним из типовых факторов, ухудшающих физическую работоспособность человека. В патогенетическом механизме ухудшения функционального состояния человека при гипертермии важное значение имеет развитие гипоксии, носящей смешанный (циркуляторный и тканевой) характер. В связи с этим было предпринято изучение возможности применения препарата олифен для повышения работоспособности и оптимизации функционального состояния в условиях воздействия нагревающего микроклимата.

В качестве испытателей-добровольцев к исследованию привлекалось 15 здоровых добровольцев – мужчин в возрасте 25-35 лет. В исследовании проводилось сравнительное изучение термопротекторных свойств олифена (1,0 г) в сопоставлении с плацебо и бемитилом (0,5 г). Исследование состояло из трех однотипных экспериментов. Продолжительность одного исследования составляла 10-12 часов. Интервал между отдельными исследованиями составлял 10-15 дней. Каждый из испытуемых участвовал во всех трех исследованиях.

В каждом отдельном исследовании испытатели помещались в термокамеру со следующими параметрами микроклимата: температура воздуха и стен камеры +50°С, относительная влажность 35-40%, скорость движения воздуха 0,5 м/с.

Основным показателем теплового состояния организма служила ректальная температура. Первый её замер производился непосредственно перед приемом фармакологических препаратов (исходная температура). С начала воздействия гипертермии ректальная температура измерялась каждые пять минут, что позволяло анализировать индивидуальные температурные кривые.

При достижении прироста ректальной температуры на 0,5 градуса по отношению к исходному уровню, испытатели приступали к выполнению комплекса психофизиологических методик, включавших в себя зрительно-моторное слежение, простую сенсомоторную реакцию, выполняемую изолированно или одновременно со зрительно-моторным слежением, умственную работоспособность по тесту “Перекодировка”, анкету самооценки состояния.

В момент достижения прироста ректальной температуры +1°С у испытателей оценивались основные физиологические параметры (частота сердечных сокращений, артериальное давление, минутный объем дыхания, процентное содержание кислорода и углекислого газа в выдыхаемом воздухе) в состоянии относительного покоя. Сразу после этого испытатели выполняли двухступенчатую велоэргометрическую пробу с мощностями нагрузок 85 и 100 Вт и продолжительностью каждой ступени и интервала отдыха между ними в 3 минуты. На последней минуте второй ступени нагрузки повторно определялись основные физиологические показатели.

В момент достижения прироста ректальной температуры +1,5°С испытатели повторно заполняли анкету самооценки состояния и выходили из камеры. Сразу же после выхода проводилось взвешивание для опре-

деления влагопотерь и их темпа, проводилось взятие крови из локтевой вены для биохимического исследования.

Все препараты или плацебо принимались испытателями перорально двойным слепым методом за 2 часа до начала гипертермии. Исследование организовано по схеме "полного перекреста" таким образом, что олифен, плацебо и бемитил принимали все испытатели (15 человек). Основные результаты исследования представлены в таблице 48.

Таблица 48

Результаты сравнительного исследования термопротекторных свойств фармакологических препаратов (средние по группам)

Показатель	Плацебо	Олифен	Бемитил
$T_{1.0}$, мин	133±50	138±23	165±51*
W, г/час	584±95	520±134*	526±99*
$МОД_0$, л/мин	17,0±4,0	16,0±7,2	16,6±6,1
$МОД_n$, л/мин	37,5±6,8	32,6±6,3	34,0±7,4
$ПО2_0$, мл/мин	511±72	434±114	470±144
$ПО2_n$, мл/мин	1905±399	1676±278*	1844±284
$VCO2_0$, мл/мин	547±114	487±114*	509±180
$VCO2_n$, мл/мин	1834±312	1559±289*	1617±219*
E_0, ккал/мин	2,46±0,35	2,09±0,55*	2,28±0,69
E_n, ккал/мин	9,19±1,32	8,09±1,34	8,89±1,39
$ЧСС_0$, уд/мин	119±18	123±17	120±17
$ЧСС_n$, уд/мин	166±20	167±14	172±14
Самочувствие, баллы	4,9±0,9	5,3±1,1	4,2±1,1*
ПСМР, мс	326±46	323±41	334±56
Ошибка слежения, ед	40,2±7,6	48,2±17,8*	36,9±7,5
Срывы операторской деятельности, ед	2,7±1,8	2,4±2,7	2,9±3,1

Примечания:
1) показатели с индексом "**0**" регистрировались в состоянии покоя, показатели с индексом "**n**" – при нагрузке 100 Вт;
2) обозначения $T_{1.0}$ – время прироста ректальной температуры на 1 градус; W – темп влагопотерь; МОД – минутный объем дыхания; ПО2 – потребление кислорода; VCO2 – выделение углекислого газа; E – энерготраты; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПСМР – латентный период простой сенсомоторной реакции;
3) * – отличия от уровня плацебо достоверно, $p<0,05$, метод дисперсионного анализа связных выборок.

На скорость роста температуры ядра тела олифен влияния не оказал. Однако его прием приводил к снижению темпа влагопотерь (в среднем на 10%). Одним из основных его эффектов явилось снижение энерготрат организма и потребления кислорода в условиях относительного покоя (на 15%). Потребление кислорода и минутный объем дыхания при нагрузке также снижалось (на 12-13%). Одновременно снижалось выделение углекислого газа как в покое (на 11%), так и при нагрузке (15%). Такие эффекты олифена связаны с его антигипоксическим действием и ведут к расширению функционального резерва организма, который может быть использован в экстремальных ситуациях. Выявленный экономизирующий эффект находит отражение и в повышении уровня самочувствия испытателей по сравнению с плацебо.

По показателям операторской деятельности олифен на 20% увеличивал ошибку зрительно-моторного слежения, что согласуется с ранее выявленным седативным эффектом препарата (нарастание сонливости). Однако, грубые ошибки операторской деятельности (ее срывы) при этом фиксировались реже, чем в контроле (на 11%).

Препарат сравнения бемитил вызывал замедление скорости роста температуры ядра тела, однако его влияние на энерготраты, потребление кислорода и функциональные резервы организма выражено слабее, а самочувствие испытателей при этом снижается на 14%.

Натурное исследование проводилось летом в пустынной местности при температуре воздуха в тени +38-42°С (на открытых солнцу участках температура достигала +65°С) с привлечением 15 здоровых мужчин возраста 19-22 года. Исследование выполнялось по схеме полного перекреста таким образом, что каждый испытатель участвовал в трех идентичных циклах исследований и получал плацебо, олифен и препарат сравнения бемитил. В перерывах между исследованиями испытатели находились в термокомфортных условиях для нивелирования эффектов адаптации к гипертермии. С этой же целью исследование выполнялось по схеме греко-латинского квадрата с полным перекрестом (см. главу 3 тома 1 Очерков)

Единичный цикл исследования состоял из выполнения нескольких режимов физической нагрузки. В начале выполнялась стандартная нагрузка – степ-тест, высота ступеньки 40 см, темп движения 25 подъемов в минуту, продолжительность нагрузки 20 минут, с регистрацией каждые 5 минут частоты сердечных сокращений, а после завершения нагрузки – ректальной температуры.

Через 40 минут отдыха – второй цикл нагрузки той же интенсивности до отказа по субъективным (плохое самочувствие) или объективным (ЧСС более 180 уд/мин) критериям. Третий этап нагрузки представлял из себя бег в максимальном темпе до отказа. Дополнительно проводилось анкетирование испытателей о самочувствии, а также оценивалась оперативная память и внимание. Результаты влияния олифена на функциональное состояние и работоспособность человека в условиях гипертермии представлены в таблице 49.

Таблица 49

Влияния олифена на функциональное состояние и работоспособность человека в условиях гипертермии

Показатель	Единицы измерения	Плацебо	Олифен	Бемитил
Длительность работы до отказа	мин	18,2±1,4	21,2±1,1	20,7±1,0
ЧСС до работы	уд/мин	79±2	81±3	80±3
ЧСС после нагрузки	уд/мин	146±6	127±4*	140±5
Прирост ректальной температуры после нагрузки	градус	0,9±0,1	0,9±0,1	0,7±0,1
Дистанция бега до отказа	км	2,9±0,1	3,3±0,3*	3,2±0,1
Время бега	сек	860±21	806±34*	822±21
Скорость бега	м/с	3,35±0,23	4,03±0,35*	3,89±0,28
Ошибки внимания	ед.	2,24±0,82	1,98±0,84	1,69±0,47
Объем кратковременной памяти	ед.	5,86±0,47	6,18±0,32	6,21±0,30

Примечание: * – различия с плацебо достоверны, $p<0,05$

Основной эффект олифена проявлялся в снижении частоты сердечных сокращений после дозированной нагрузки на 11%, а также увеличении дистанции и скорости бега до отказа на 13 и 20% соответственно. По термогенному эффекту нагрузки олифен не отличался от плацебо – группы. Препарат сравнения бемитил не оказывал достоверного эффекта в этих условиях.

Проведенное анкетирование выявило достоверное уменьшение под влиянием олифена жалоб на ухудшение самочувствия после выполнения тяжелых физических нагрузок в условиях гипертермии (таблица 50).

Таблица 50

Частота предъявления жалоб на ухудшение самочувствия после физических нагрузок в условиях гипертермии (в % от числа испытателей)

Наименование жалоб	Плацебо	Олифен	Бемитил
Чувство тяжести в голове	40	27	33
Головокружение	37	13	20
Головная боль	30	0*	13
Сонливость	37	7*	21
Ощущение жара в теле	70	40*	53
Жажда	76	20*	40
Сердцебиение	47	13	27
Затруднение дыхания	53	7*	27
Мышечная слабость	77	20*	40

Примечание: * – различия с плацебо достоверны, $p<0,05$

Так, после применения олифена частота предъявления жалоб на чувство тяжести в голове снизилась на 13%, на головокружение – на 24%, на головную боль, сонливость, ощущение жара – на 30%, на сердцебиение или перебои в ритме сердца – на 34%, на одышку, затруднение дыхания – на 46%, жажду и мышечную слабость– на 57%. Среднее число жалоб на состояние здоровья снижается в три раза. Влияние бемитила на самочувствие испытателей было менее выраженным (снижение количества жалоб на 49%).

ЧАСТЬ III.

ВЕКТОРЫ СТРЕСС–ПРОТЕКЦИИ

Современный спорт, и особенно спорт высших достижений, немыслим без максимальных по объему и интенсивности нагрузок, напряженнейшей спортивной борьбы, острого соперничества, постоянных переживаний успеха или неудач, т.е. всего того, что составляет понятия «стресс» и «тревога». Как и почему возникает чрезмерное эмоциональное возбуждение у спортсмена задолго до старта или непосредственно перед ним? От чего зависит устойчивость или неустойчивость спортсмена к различным стрессорам? Когда стресс и тревога полезны, и когда вредны и для кого именно? Как их измерить? Каковы последствия острого и хронического стресса в условиях тренировок и соревнований? Можно ли управлять стрессом и от чего зависит успешная адаптация к нему? Вот далеко не полный перечень вопросов, которые в равной мере интересуют спортсменов, тренеров, спортивных врачей, педагогов, психологов, руководителей спортивного движения и родителей юных спортсменов.

В настоящее время состояние стресса обычно рассматривается в рамках общего адаптационного синдрома Г.Селье [374, 375, 595]. Понятие *«общий адаптационный синдром»,* предложено Г. Селье в 1936 г. Он писал: «Мы назвали этот синдром «общим», потому что он вызывается лишь теми агентами, которые приводят к общему состоянию стресса (поскольку они воздействуют на большие участки тела), и в свою очередь вызывает генерализованное, т.е. системное защитное явление. Мы назвали его «адаптационным» потому, что он способствует приобретению состояния привычки и поддерживает это состояние. Мы назвали его «синдромом», потому что его отдельные проявления координированы и даже отчасти взаимозависимы».

В своем развитии общий адаптационный синдром проходит три стадии:

- первая — реакция тревоги (alarm reaction),

Реакция тревоги – начальная, кратковременная стадия стресса, характеризующаяся экстренной мобилизацией ресурсов организма и неэкономным расходом энергии. Основные гормоны, обеспечивающие реакцию тревоги – катехоламины.

- вторая — резистентность (stage of resistance),

Стадия повышенной резистентности – длительная стадия стресса, когда организм приспособился к условиям стресса и экономно расходует энергетические и пластические ресурсы. Основные гормоны, обеспечивающие стадию повышенной резистентности – глюкокортикоиды. Именно эти гормоны играют основную роль в процессах адаптации организма к стрессу.

- третья — истощение (stage of exhaustion).

Стадия истощения – необязательная стадия стресса, возникающая в условиях, когда факторы, вызвавшие стресс, превышают защитные силы организма. При благоприятных условиях стресс заканчивается на стадии повышенной резистентности и защитные силы организма увеличиваются.

В некоторых случаях (при воздействии угрожающих жизни стрессовых факторах) в структуре стресса также выделяют стадии шока (чрезвычайная по интенсивности неспецифическая реакция организма на потенциально угрожающее жизни воздействие, характеризующаяся крайней степенью напряжения висцеральных и психических функций и высокими энергозатратами) и противошока (комплекс реакций, направленных на сопротивление повреждающему действию стрессора путем активации стресс-реализующих систем, мобилизации энергетических ресурсов и усиления катаболических процессов), однако для спортивного стресса они не являются типичными.

Глава 12.

Стресс у спортсменов

В последние десятилетия в спортивной психологии под стрессом стала пониматься совокупность внешних воздействий (стресс-факторов), которые воспринимаются личностью как чрезмерные требования и создают угрозу ее самоуважению, самооценке, что вызывает соответствующую эмоциональную реакцию (состояние тревоги) различной интенсивности. Склонность к такого рода эмоциональной реактивности характеризуется как *личностная тревожность*.

Спортивный стресс – особенности формирования

Рассмотрение спортивного стресса как процесса позволяет более логично связать воедино три вида переменных в исследованиях стресса и тревоги: независимых (от внешних условий или стрессоров), промежуточных (внутренних условий, личностных и индивидуально-типологических характеристик) и зависимых (собственно стресс-реакции, эмоциональные и поведенческие сдвиги). Подобная интерпретация спортивного стресса как процесса раскрывает перспективы изучения взаимных связей и переходов от изменчивых состояний к относительно устойчивым чертам личности, стилю индивидуальной деятельности и понимания роли индивидуально-типологических характеристик в реагировании на тренировочный и соревновательный стресс.

NB! Термин «тревога» используется в спорте для описания неприятного по своей окраске эмоционального состояния, которое характеризуется субъективными ощущениями напряжения, беспокойства, мрачных предчувствий, а с физиологической стороны – активацией вегетативной нервной системы.

Состояние тревоги возникает, когда спортсмен воспринимает определенный раздражитель или ситуацию как несущие в себе актуально или потенциально элементы опасности, угрозы, вреда. Состояние тревоги может варьировать по интенсивности и изменяться во времени как функция уровня стресса, которому подвергается спортсмен [24, 406].

Основными источниками интенсивных эмоциональных реакций у спортсменов являются:

- недостаток приспособительных возможностей — новизна и необычность соревновательной ситуации и действий соперника, внезапность возникновения отклонений от привычного стереотипа действий;
- интенсивная или избыточная мотивация, нагнетаемое чувство ответственности, восприятие возможной неудачи как крах;
- сложность выполняемой задачи, необходимость преодоления боли и усталости.

Эмоциональный стресс в условиях спортивных соревнований рассматривается в качестве функции двух основных факторов: величины потребности в достижении цели (интенсивность мотивации) и субъективной оценки вероятности достижения цели. Эта оценка основывается, в свою очередь, на отражении в сознании спортсмена его готовности — функциональной и специальной, а также предполагаемых условий протекания деятельности, зачастую неопределенных, связанных с соперниками и коллегами по команде [299].

Зависимость уровня достижений спортсмена в соревнованиях от степени эмоционального напряжения и стресса имеет криволинейный характер и может быть выражена графически в форме инвертированной U-образной кривой (рис. 14). Другими словами, при слабом и среднем стрессе достижения спортсменов относительно высоки, а при стрессе высокого уровня они могут быть хуже результатов, показанных в условиях тренировки.

NB! Каждый спортсмен имеет свой индивидуальный стрессовый порог, т. е. только определенная доля стресса, определенный его уровень является оптимальным и позволяет спортсмену показывать наилучший результат.

Уровень стресса выше или ниже оптимального не способствует достижению высокого результата [107].



Рис. 14. Зависимость эффективности работы спортсмена от уровня соревновательного стресса (по [107]).

Таким образом, одним из условий достижения высокого результата в спортивных соревнованиях является оптимальный уровень стресса. Этот уровень во многом обусловлен свойствами нервной системы и темперамента. Именно от таких свойств, как сила процесса возбуждения, уравновешенность нервных процессов по силе, тревожность, эмоциональная возбудимость, импульсивность, зависят оптимум и пессимум психического стресса, возникающего у спортсменов в связи с участием в соревнованиях. Именно этим, прежде всего, вероятно, объясняется то, что при одинаковой величине стресса одни спортсмены в условиях соревнований ухудшают свои тренировочные результаты, другие, наоборот, улучшают их. К первым, как правило, относятся лица со слабой и неуравновешенной нервной системой, тревожные, эмоционально возбудимые, высокоимпульсивные, малоактивные; ко вторым — преимущественно лица с сильной, и уравновешенной нервной системой, малотревожные, эмоционально невозбудимые, высокоактивные [107].

NB! Стресс – это ответная реакция организма на экстремальные условия, нарушающие его спокойствие и равновесие. Любая спортивная ситуация, на которую организм реагирует сильным эмоциональным возбуждением, может стать причиной возникновения стресса.

Близкое по смыслу к стрессу значение имеет также термин «нервно-эмоциональное напряжение» – функциональное состояние, возникающее в процессе деятельности, при которой доминирует эмоциональный

компонент, придающий повышенную оценку всем или каким-либо элементам деятельности. Оно присуще для тех видов деятельности человека, где велика опасность либо высока ответственность. Эмоциональный стресс (эмоциональная напряженность) формируется в результате чрезмерного возрастания нервно-эмоционального напряжения, и характеризуется временным понижением устойчивости психических и психомоторных функций, выраженными вегетативными реакциями и снижением спортивной (профессиональной) работоспособности [368].

NB! Наиболее наглядным проявлением эмоционального стресса при исчерпании механизмов контроля поведения личности становятся острые психоэмоциональные реакции, под которыми понимаются возникающие в ответ на экстремальную физическую нагрузку или психическое воздействие преходящие непсихотические расстройства любого характера, которые обычно исчезают спустя несколько часов или дней.

В соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10) к ним отнесены состояния паники, возбуждения, страха, тревоги, депрессии, аффективного сужения сознания с бегством (амбулаторного автоматизма), двигательного возбуждения или заторможенности, то есть различные реакции на острую стрессовую ситуацию. При этом в ряде случаев острая стрессовая реакция компенсируется личностью и спортсмен продолжает какое-то время участвовать в соревновательной или тренировочной деятельности. В других случаях она трансформируется в пограничные состояния, требующие проведения мероприятий психологической и психофизиологической (в том числе и фармакологической) коррекции, или в психиатрические нозологические формы, требующие амбулаторного или стационарного лечения.

Психоэмоциональное (нервно-психическое, нервно-эмоциональное) напряжение характеризуется значительной активацией многих (в особенности эмоциональных, моторных и вегетативных) функций, однако его крайние степени при истощении функциональных резервов организма могут завершиться двигательной заторможенностью и ступором. При этом появляются скованность, замедленность темпа движений. В сознании преобладают яркие панические переживания, мрачные предчувствия, повышается внушаемость и подверженность паническим реакциям. Речь становится маломодулированной, отрывистой. Усиливается тремор, учащаются дыхание и пульс, пересыхает во рту, учащаются позывы на мочеиспускание и т.п. В поведении возможны периоды полного оцепенения или суетливости.

Может полностью (хотя и на короткий срок, в течение считанных минут) утратиться возможность выполнять адекватные ситуации действия, воспринимать команды или советы, взаимодействовать с другими людьми или применять технические средства (например, винтовку в биатлоне). Возможна и частичная (до 50-60%) утрата профессиональных навыков, значительное замедление скорости их выполнения и увеличение числа ошибочных действий, забывание или неточное выполнение инструкций тренеров, снижение сообразительности. При отсутствии своевременной коррекции как острых, так и длительно существующих страха и тревоги, нервно-психическая напряженность может переходить в четко очерченные формы невротических, психотических и психосоматических расстройств.

Г.Селье считал, что стрессоры вызывают стереотипный, автоматизированный ответ, начиная с активации гипоталамуса, повышения активности гипофиза и надпочечников с одновременным включением симпатического отдела вегетативной нервной систем.

Относительно того, как информация о стрессовом факторе достигает гипоталамуса, до настоящего времени нет единой точки зрения. Наиболее распространенной является точка зрения, что стрессор через соответствующие анализаторные структуры воздействует на кору головного мозга. Далее через таламус сигнал поступает к гипоталамусу и параллельно – в ретикулярную формацию, которая является «связующим звеном» между сознанием и телом.

NB! В спорте физический по природе стрессор, так же как и психологический (информационный) стрессор, может влиять на когнитивные процессы, запуская одни и те же психофизиологические механизмы, независимо от природы стрессора.

В то же время, существуют данные о том, что информация о стрессорах, воспринимаемых зрением, поступает прямо к гипоталамусу по специальному зрительному тракту. В любом случае не возникает сомнения, что ретикулярная формация, гипоталамус и лимбические структуры принимают непосредственное участие в развитии стрессовой реакции; в осознании стрессора и формировании необходимой адекватной реакции принимает участие весь мозг, включая и вегетативную нервную систему. Во многих современных работах развиваются новые представления о гормональных механизмах и пептидной регуляции дистрессовых состояний, вплоть до молекулярных механизмов стресса, включенности тех или иных медиаторных систем [185, 187, 538, 543, 553, 554].

Основные структуры мозга, участвующие в возникновении стресса, к настоящему времени достаточно подробно изучены. К ним относятся, в первую очередь, лобная кора, лимбические структуры, гипоталамус и центры продолговатого мозга. Когда спортсмен сталкивается со стрессором, гипоталамус активирует эндокринную систему и вегетативную нервную систему. Эта активация может осуществляться как через нервные пути, так и гуморальным путем. От передней доли гипоталамуса по прямому нервному пути происходит активация гипофиза, который вырабатывает окситоцин и вазопрессин. Кроме того, эта доля гипоталамуса вырабатывает тиреотропный рилизинг-гормон. Этот гормон, в свою очередь, действует на гипофиз таким образом, что там начинается выработка тиреотропного гормона. Последний гуморально активирует щитовидную железу, которая начинает производить тироксин, выбрасываемый в кровь.

Задняя доля гипоталамуса через симпатический отдел вегетативной нервной системы активирует мозговое вещество надпочечников, которые начинают вырабатывать большие дозы адреналина и затем норадреналина, поступающие в кровь. Передняя доля гипоталамуса при продолжении действия стрессора, помимо нервного пути воздействия, оказывает на гипофиз и гуморальное воздействие – производит кортикотропный рилизинг-гормон, который действует на гипофиз, заставляя его производить аденокортикотропный гормон. Он, в свою очередь, действуя на кору надпочечников, приводит к выбросу кортикоидных гормонов, одним из представителей которых является кортизол – «гормон стресса» и альдостерон.

NB! Кортизол повышает уровень сахара в крови, резко усиливает клеточный метаболизм, подготавливая организм атлета к борьбе со стрессором. Вместе с вазопрессином альдостерон поднимает артериальное давление, обеспечивая быстрейшее поступление кислорода и питательных веществ к активным структурам организма спортсмена, особенно в период предельных нагрузок.

Исследования последних лет позволили выделить анатомически самостоятельные структуры системы стресса, к которым отнесено голубое пятно в заднем мозге. Эта зона богата нейронами, вырабатывающими норадреналин. Вторая структура – паравентрикулярное ядро гипоталамуса (основной производитель кортиколиберина). Нейроны гипоталамуса, вырабатывающие кортиколиберин, регулируются в основном нейронами, которые содержат норадреналин и находятся в заднем мозге. Эти

кортиколиберинoвые и норадреналиновые системы нейронов являются «узловыми станциями» системы стресса. Они соединяются с большим мозгом посредством связей, включающих нейроны, выделяющие дофамин, и проецируются в мезо-лимбический дофаминовый тракт, что позволяет им участвовать в регуляции мозговых систем мотивации и подкрепления. Обнаруженная связь нейронов, выделяющих кортиколиберин, с миндалиной и гиппокампом важна для извлечения из памяти и эмоционального анализа информации о тех внешних событиях, которые вызвали изменения стрессового уровня [127, 260].

В ходе изучения особенностей эндокринного ответа лабораторных животных на комплексное стрессовое воздействие (пребывание в медленно вращающемся вертикальном барабане с длительными физическими нагрузками, депривацией сна, воды и пищи), нами [461] были выявлены следующие изменения в уровне гормонов, отраженные на рисунке (Рис. 15).

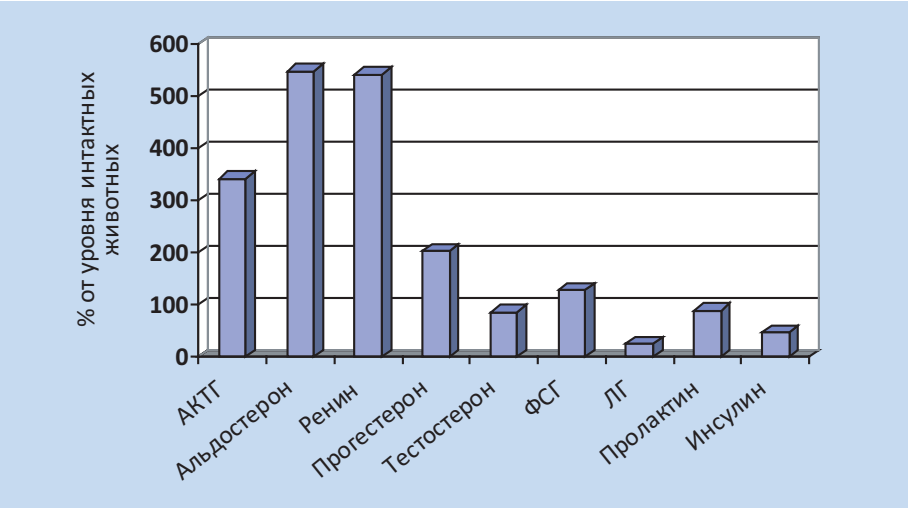


Рис. 15. Реакция эндокринной системы белых крыс-самцов на воздействие комплексного стресс-фактора

При анализе рисунка 15 обращает на себя внимание не только хорошо известная по литературным источникам реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (повышение АКТГ, альдостерона, прогестерона), но резкое повышение уровня ренина крови, а также выраженное снижение уровней инсулина (как следствие действия контринсулярных глюкокортикоидов и катехоламинов) и лютеинизирующего гормона.

В ответ на действие различных раздражителей формирование стресс-реакции осуществляется с участием следующих механизмов стресс-реализующих систем:

Возбуждение различных структур ЦНС, эндокринных центров, высших вегетативных центров, активизация секреции и действия стресс-гормонов (вазопрессина, АКТГ, кортикостероидов, катехоламинов), медиаторов (главным образом, норадреналина и др.).

- Возбуждение адренорецепторов и аденилатциклазы —> увеличение образования, транспорта и действия внутриклеточного трансмиттера цАМФ —> активизация протеинкиназ —> фосфорилирование внутриклеточных белков —> экспрессия генов, активирующих синтез белков.
- Возбуждение Ca^{2+}-мобилизирующих рецепторов мембран клеток —> активизация фосфолипазы С —> гидролиз фосфолипидов —> увеличение образования и действия вторичных посредников (диацилглицерола, инозитолтрифосфата). Последние вызывают многие эффекты: усиливают выход Ca^{2+} из внутриклеточных депо; увеличивают поступление Ca^{2+} из внеклеточной среды; активизируют протеинкиназу; включают протонную помпу; экспрессируют гены, активизирующие синтез белка; связывают Ca^{2+} с кальмодулином и в конечном итоге активизируют Са-зависимые протеинкиназы. Всё это приводит к увеличению как сократительной активности миоцитов (а значит — к увеличению двигательной активности структур организма), так и липолиза и гликолиза (а значит — к увеличению энергообеспечения клеточно-тканевых структур организма).
- Прооксидантное действие гормонов и медиаторов стресса в результате активизации липаз, фосфолипаз, ПОЛ. В частности, активизация ПОЛ может иметь как положительное, так и отрицательное биологическое значение при стрессе.
- Мобилизация энергетических и пластических резервов клетки за счёт активизации катаболической (в стадии тревоги) и анаболической (в стадии резистентности) фаз и др.

В ответ на эти перестройки активируются защитно-приспособительные эффекты:

- Активация нервной, мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем;
- Предотвращение гиповолемии и гипотонии;
- Мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма и их перераспределение;

- Пострессорная генерализованная активация синтеза ДНК, РНК и белков;
- Изменение активности иммунитета.
- Локальный противовоспалительный эффект.

Наряду со стресс-реализующей существует и система, ограничивающая развитие стресса – стресс-лимитирующая система. К ней относятся:

- тормозные медиаторы ЦНС: ГАМК, глицин;
- нейропептиды: эндорфины, энкефалины и др.;
- парасимпатический отдел ЦНС и ацетилхолин;
- система энергообеспечения клетки (адениннуклеотиды);
- антиоксиданты;
- некоторые простагландины (E_2, I_2)

Активизация как центральных, так и периферических стресс-лимитирующих структур и механизмов ослабляет стресс-реакции, реализующиеся на различных уровнях организации организма, обеспечивает включение срочных и долговременных механизмов их адаптации и повышение их резистентности. В частности, стресс-лимитирующая система блокирует или снижает эффективность действия механизмов стресс-реализующей системы (в том числе повреждающие эффекты стресс-гормонов, метаболитов, токсинов и других повреждающих факторов), включает и активизирует механизмы адаптационной стабилизации клеточных и субклеточных структур.

Механизмы реализации этих эффектов следующие:

- активизация ГАМК-, опиоид-, серотонинергических систем и системы бензодиазепиновых рецепторов;
- снижение секреции и действия катаболических гормонов (кортиколиберина, АКТГ, глюкокортикоидов, вазопрессина, норадреналина, адреналина, трийодтиронина и тироксина);
- повышение секреции и действия анаболических гормонов (СТГ, инсулина, андрогенов, минералокортикоидов);
- ослабление активности симпатического звена вегетативной нервной системы, адренергических структур, образования и действия норадреналина;
- увеличение активности трофотропных структур ЦНС, ядер парасимпатических нервов и холинергических структур;
- усиление эффектов ГАМК, глицина, опиоидов, субстанции Р;
- снижение количества и действия свободных радикалов и перекисей;
- уменьшение синтеза и действия внутриклеточных трансмиттеров;

- подавление или ослабление боли, судорог, тревожного состояния;
- ускорение наступления и улучшение качества сна;
- повышение синтеза и действия белков теплового шока, обеспечивающих снижение повреждающего действия жирных кислот, усиление антиоксидантной системы, ускорение восстановления повреждённых структур организма и др.

Стресс–лимитирующие системы

Показано, что активизация центральных механизмов стресс-лимитирующих систем (ГАМК-, глицин-, опиоид-, серотонин-, дофаминергических, а также бензодиазепиновых рецепторов и др.), как и активизация локальных механизмов стресс-лимитирующих систем (простагландиновой, главным образом с участием простагландинов E_1, E_2, простациклина, а также аденозиновой, антиоксидантной, опиоидной, ГАМК-эргической, NO-эргической и др.) отчётливо повышают резистентность к действию стрессоров и сглаживают картину сформировавшегося стресса.

NB! Быстрое включение стресс-лимитирующих систем и механизмов обеспечивает включение срочной адаптации к действию стрессоров и ограничивает возможные повреждения в различных центральных и периферических структурах организма.

В частности, в ограничении стресс-реакций особую роль играют важнейший антагонист возбуждающих систем мозга – ГАМК, а также глицин. Именно через эти центральные механизмы стресс-лимитирующая система в значительной степени блокируются исполнительные механизмы стресса. Через локальные механизмы стресс-лимитирующей системы, с одной стороны, блокируется повреждающее действие стресс-гормонов, эндотоксинов, метаболитов на клеточные и субклеточные мембраны; с другой стороны — формируется включение механизмов феномена адаптационной стабилизации структур, в частности – рецепторов клеток.

Основоположник учения о стрессе Г.Селье считал, что значение тиреоидных гормонов в ответных реакциях организма заключается в их влиянии на уровень основного обмена. Однако, в настоящее время накоплены многочисленные данные о том, что йодтиронины играют более значительную роль в реакциях на воздействие стрессовых факторов, входя не только в состав стресс-реализующей, но и стресс-лимитирующей

системы. В частности, показано, что гипотиреоз (как гипертиреоз) снижает резистентность организма к действию широкого круга стрессовых факторов, а в диапазоне оптимальных значений йодтиронины предохраняют миокард от стрессорных нарушений ультрастуктуры, сократительной функции, свободнорадикальных повреждений.

Особенно тесные корреляционные связи формируются между показателями резистентности и уровнем йодтиронинов (при оптимальном диапазоне концентрации) при кратковременных стрессах (особенно тепловых или холодовых). Важное значение в действии стресс-лимитирующей системы организма является способность йодтиронинов индуцировать на геномном уровне синтез белков теплового шока (HSP) – молекулярных факторов клеточной защиты, а также синтез новых молекул ферментов антиоксидантной защиты [124].

В.Н. Каркищенко было показано [169], что в процессе адаптации к стрессу (например, вестибулярному или болевому) происходит ограничение мобилизации АКТГ и кортикостерона в крови. Маркером адаптации к вестибулярному стрессу может являться нормализация коэффициента уридин/тимидин в неокортексе, промежуточном мозге, стволе и мозжечке. При хроническом болевом стрессе в последних двух структурах мозга животных не наблюдается подобного эффекта. Такая же тенденция установлена и для РНК-азы цельного мозга.

В процессе адаптации к вестибулярному стрессу происходит достоверное понижение уровня глутаминовой кислоты в стволе и мозжечке, уровень глицина при остром воздействии повышается в неокортексе с одновременным понижением в мозжечке, а при адаптации происходит его падение в неокортексе с ростом в стволе мозга. Процесс адаптации к вестибулярному стрессу характеризуется понижением концентрации ГАМК в стволе мозга и значительным подъемом ее содержания в мозжечке. Адаптация к вестибулярному стрессу ведет к увеличению концентрации пиримидиновых рецепторов с увеличением константы их диссоциации. Хронический вестибулярный стресс при отсутствии признаков адаптации вызывает противоположную тенденцию [221].

Как центральные, так и локальные стресс-лимитирующие системы и механизмы ответственны за ограничение и ослабление активности стресс-реализующей системы и последствий чрезмерной стресс-реакции на центральном и периферическом уровнях регуляции.

Главным фактором, ограничивающим выраженность стресс-реакции, является открытая в 1975 году эндогенная опиоидная система.

Известна способность опиоидных пептидов подавлять некоторые формы *агрессивного поведения*. Соответственно, блокатор опиоидных рецепторов *налоксон* провоцирует в условиях электроболевого раздражения агрессию в форме драк у мышей линии С57, которые не дерутся при нормальном функционировании опиоидергической системы. В последнее время получены результаты, свидетельствующие о роли опиоидных пептидов в поведенческой реакции животных, находящихся в безвыходной ситуации. Показано также, что введение синтетического производного энкефалина**,** а также факторов, блокирующих разрушение энкефалинов, резко увеличивает период двигательной активности мышей, т.е. «борьбу за жизнь», при помещении их в цилиндр с водой и, соответственно, укорачивает время отчаяния, т.е. период, когда животные прекращают борьбу и висят в воде без движений. Введение налоксона снимает эти эффекты. Таким образом, активация опиоидергической системы или введение опиоидных пептидов, с одной стороны, увеличивает совершенство адаптивных поведенческих реакций в экстремальных ситуациях [220].

В условиях минимальных стресс-воздействий эндогенная опиоидная система снижает общую реактивность организма, ограничивая чрезмерную активацию стресс-реализующих систем и обеспечивая, таким образом, сбалансированное расходование адаптационных (прежде всего, энергетических) ресурсов организма. Характерно, что эту ресурсосберегающую функцию эндогенная опиоидная система реализует еще «на входе» стресс-воздействия, существенно повышая пороги болевой чувствительности [328]. Однако это тонкое, строго сбалансированное взаимодействие нейроэндокринных систем оказывается эффективным лишь в условиях относительно слабого по интенсивности и кратковременного повреждающего воздействия. При увеличении интенсивности и/или длительности действия повреждающего стимула соотношение активности регуляторных систем приобретает патологический характер. Адаптивная по сути системная реакция – стресс – превращается в защитную реакцию – шок. Очевидно, одной из ключевых причин развития шока является нарушение баланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [120, 322, 327]. При повреждающем воздействии избыточной, запредельной интенсивности происходит резкая активация эндогенной опиатэргической системы, при которой уровень циркулирующих в крови опиоидных пептидов (эндорфинов, энкефалинов) возрастает в несколько раз по сравнению с фоновым, и вызывает пресинаптическую блокаду как

нервных центров, так и постганглионарных терминалей симпатической нервной системы с развитием развернутой клинической картины шока. Соответственно, была показана высокая противошоковая эффективность опиатных блокаторов (налоксона, налорфина).

Основой для дополнения принятых в мировой физиологии представлений явились экспериментальные данные, которые показали, что некоторые низкомолекулярные пептиды (FMRFa, тиролиберин, фрагменты кортикотропина и т.д.) проявляют выраженный противошоковый эффект на моделях геморрагического и гипоксического шока [23, 52, 252]. Кроме того, в результате исследований механизмов противошоковой активности пептидов семейства FMRFамида, были выявлены принципиально новые свойства регуляторных пептидов – способность некоторых из них связываться непосредственно с адренорецепторами [414, 415, 416].

Скорее всего, стрессовый фактор одновременно запускает как стресс-реализующие, так и стресс-лимитирующие механизмы. В то время как гиперактивация стресс-реализующих адреналовых механизмов предопределяет их быстрое истощение, гиперактивация эндогенной опиатной системы приводит к избытку опиоидов в циркуляции, что усугубляется блокадой опиатных рецепторов [120]. На этой стадии сдвиг физико-химических параметров гомеостаза смещает спектр протеазной активности нервной ткани [21], что вызывает образование атипичных пептидов, некоторые из которых (например, FMRFa) обладают адреномиметическими свойствами, обеспечивающими восстановление адекватного адреналового ответа. Таким образом, при возникновении на фоне интенсивного стрессового воздействия дезинтеграции тонких многокомпонентных регуляторных механизмов, автоматически запускается эволюционно более древний («первобытный») и простой, сугубо физико-химический механизм регуляции – через перестройку пептидного континуума [40]. Возрастание роли пептидного звена регуляции в этих условиях представляются вполне закономерным, так как плейотропный пептидный континуум в значительно большей степени отвечает требованиям неспецифичности стрессового процесса, чем образовавшиеся в результате узкой специализации регуляторных функций «классические» медиаторные и гормональные системы.

В зависимости от разновидности, силы, длительности и частоты воздействия стрессора, состояния организма в момент развития стресса, баланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, последствия стресса могут быть совершенно разными. При благоприятном

стечении вышеперечисленных факторов стресс незначительно нарушает гомеостаз в организме (или не нарушает вообще), вследствие этого стресс повышает защитно-приспособительные силы организма (эустресс) и приводит к адаптации организма к стрессорному фактору. При значительном нарушении гомеостаза в организме (дистресс) происходит истощение защитно-приспособительных сил, что приводит к развитию патологических процессов в организме.

Ф.З.Меерсон [292] рассматривает защитные механизмы адаптации к стрессовым ситуациям в виде комплекса нейрогормональных и клеточных регуляторных изменений. Первые включают ГАМК-ергическую тормозную систему мозга, систему простагландинов и арахидоновой кислоты, а также систему антиоксидантов (токоферолы, стероиды, серосодержащие аминокислоты, аскорбиновую кислоту и ряд других витаминов). Вторые – активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков, ведущих в первую очередь к увеличению скорости транскрипции РНК на структурных генах ДНК в ядрах клеток, ответственных за адаптацию. Не исключается участие в этих процессах и нейропептидов, в частности опиоидов, тафцина, субстанции Р, пептида дельта-сна и др.

Экспериментальные исследования позволили выявить три главных изменения, развивающихся в организме при адаптации к стрессу [294, 296]:

- адаптивное увеличение потенциальной мощности стресс-реализующих систем;
- снижение степени включения таких систем, т. е. уменьшение стресс-реакции по мере повторения стрессовых ситуаций;
- снижение реактивности нервных центров и исполнительных органов к медиаторам и гормонам стресса, их своеобразная десенситизация.

Глава 13.

Фармакологическая коррекция стресса

Подходы к фармакологической коррекции спортивного стресса в спортивную медицину были частично перенесены из клинической медицины (неврология и психиатрия), частично из военной и авиакосмической медицины. Клиническая неврология и психиатрия являются основой для купирования острых стрессовых эмоциональных реакций, а также хронического стрессового нервно-эмоционального напряжения, формирующего астено-невротические и тревожно-депрессивные состояния у спортсменов. В то же время, подходы, связанные с профилактикой стресс-реакций у спортсменов, устранения неявных симптомов стресс-реакций, нарушений нервно-психической адаптации к спортивным стрессовым ситуациям, в основном в спортивную медицину были перенесены из медицины военной и авиакосмической.

В то же время, необходимо учитывать специфические требования, предъявляемые к фармакологическим средствам, применяемым в ходе профессиональной, в том числе – спортивной, деятельности [76, 77, 79, 316, 319]. Они должны:

- оказывать достоверное положительное влияние на работоспособность спортсменов и не нарушать переносимость типовых стрессоров спортивной деятельности;
- не нарушать течения периода восстановления;
- обладать приемлемыми лекарственными формами и легко вводиться в организм;
- иметь малую токсичность и большую терапевтическую широту;
- обеспечивать быстрое наступление и достаточную продолжительность эффекта;
- не иметь отрицательных эффектов последействия;
- не давать парадоксальных реакций на прием вследствие извращенной реактивности организма;
- быть совместимыми с другими применяемыми методами повышения работоспособности или поддержания жизнедеятельности организма;

- и, наконец, они **НЕ ДОЛЖНЫ** входить в запрещенный список Всемирного антидопингового агентства [105]. Так, например, в соревновательный период для всех видов спорта запрещены опиатные анальгетики, каннабиноиды, глюкокортикостероиды и кортикотропины (последние запрещены также в тренировочный период). Для отдельных видов спорта запрещены в соревновательный период алкоголь, бета-адреноблокаторы.

Итак, исходя из описанных ранее механизмов действия стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, какие же фармакологические методы и способы коррекции стрессовых расстройств могут быть реализованы в спортивной медицине? В принципиальном плане таких направлений три.

Первое направление связано с использованием психофармакологических средств для снижения чрезмерной возбудимости подкорковых структур и повышенной активности ЦНС в связи с эмоциональным стрессом, напряженностью спортивной деятельности или вынужденной бессонницей. Фактически необходимо воспроизвести действие стресс-лимитирующих механизмов, то есть задействовать тормозные медиаторные системы мозга – опиатную, ГАМК-эргическую, глицин-эргическую. Но напрямую задействовать наиболее мощную стресс-лимитирующую систему – опиатную, для коррекции стресс-реакций у спортсменов не возможно (опиатные средства входят в запрещенный список антидопингового агентства).

В косвенном варианте для включения опиатной системы при спортивном стрессе может быть использованы механизмы накопления серотонина (серотониновые антидепрессанты циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин), так как именно серотонин является стимулом для опиатных нейронов, вызывающим высвобождение эндогенных опиоидов. Вторым теоретическим подходом, потенциально работающим через систему эндогенной опиоидной защиты, является разработка блокаторов эндопептидаз, препятствующих расщеплению эндогенных опиатэргических веществ (эндорфинов, энкефалинов и динорфинов) в нервной ткани, а также создание стабильных синтетических аналогов энкефалинов (например, Даларгин), обладающих достаточно большой длительностью действия.

NB! Наиболее доступным для фармакологического регулирования звеном стресс-лимитирующей системы организма спортсмена является ГАМК-бензодиазепин-барбитуратный хлорионофорный рецепторный комплекс (ГАМК-рецептор).

Именно он является мишенью действия препаратов из фармакологической группы транквилизаторов. Назначение транквилизаторов улучшает функциональное состояние человека, подверженного чувству страха и тревоги. Они способствуют снятию или значительному ослаблению этого чувства, улучшают настроение и самочувствие, предупреждают в дальнейшем нервно-психические срывы, понижают конфликтность в группе, способствуют повышению качества профессиональной деятельности, нормализуют функцию сна. Наблюдается экономизирующий тип регуляции по отношению к основным физиологическим функциям: дыханию, кровообращению, обмену веществ. Своеобразной платой за получаемый эффект является торможение психомоторных функций, некоторое ослабление кратковременной памяти. Эти негативные реакции могут быть предотвращены оптимальным подбором стресспротекторов и схем их применения, выбором "дневных" транквилизаторов при менее выраженных стресс-реакциях.

Вспомогательное значение в рамках первого подхода имеют и некоторые другие фармакологические средства. Например, препараты вальпроевой кислоты, не являясь сами транквилизаторами (они относятся к группе противоэпилептических средств), ингибируют фермент ГАМК-дезаминазу, разрушающий ГАМК в организме, в результате чего в нерной ткани происходит постепенное накопление ГАМК и повышение мощности ГАМК-звена стресс-лимитирующей системы организма. В качестве потенциальных противострессовых препаратов изучаются аналоги ГАМК – габапентин (Нейронтин) и прегабалин (Лирика).

Пресинаптические тормозные влияния, близкие к эффекту опиатов, могут быть получены при применении центрального α2-адреномиметика клонидина (клофелин). Так, клофелин, введенный перед острым вестибулярным стрессом, вызывает значительное понижение концентрации ГАМК, глицина и глутаминовой кислоты в гиппокампе, стволе и мозжечке крыс (отсутствие стимулов для синтеза и высвобождения). В неокортексе отмечается повышение концентрации ГАМК и глутаминовой кислоты, но не глицина, содержание которого также понижается.

У добровольцев клофелин в дозе 75 мкг за один час до пробы с прерывистой кумуляцией ускорений Кориолиса вызывает выраженный вестибуло-протективный эффект. В комбинации с уридином клофелин производит наибольшее нормализующее действие на гемодинамические сдвиги, вызванные укачиванием. При этом блокируется повышение уровня кортизола, но не пролактина, в крови. Установлена отрицательная

корреляционная связь между выраженностью вестибуловегетативных симптомов и динамикой изменения количеств кортизола и пролактина при моделировании «болезни движения» [168].

В качестве средств мягкой коррекции (а иногда и профилактики) стрессовых расстройств у спортсменов могут использоваться фиточаи и фитопрепараты на основе растений с седативным действием (валериана, хмель, пустырник, боярышник, мята, мелисса, пассифлора и т.д. [114, 398]), о чем более подробно пойдет речь в следующей, 14 главе этого тома Очерков.

Второе направление преследует цель повышения возбудимости ЦНС, исходно подавленной вследствие чрезмерных воздействий и нагрузок, а также повышении эмоционального фона, поддержке уровня хорошего настроения, оптимизма и создания легкой эйфории. Однако наиболее сильные психостимуляторы или прямо запрещены антидопинговым кодексом (сиднокарб, фенотропил, бромантан, амфетамины, адрафинил, модафинил, сибутрамин, фенфлюрамин, кордиамин, селегилин, меклофеноксат и другие), или входят в группу контролируемых субстанций (кофеин) и не могут применяться у спортсменов.

Поэтому в рамках этого подхода для коррекции психоэмоциональной сферы на фоне соревновательного стресса могут применяться антидепрессанты с активирующим действием (мапротиллин, миртазапин, адеметионин), а также фитотонизирующие и мягкие антидепрессивные средства (экстракт элеутерококка, китайский лимонник, родиола розовая и др.). Растительные тонизирующие и адаптогенные средства будут подробно проанализированы в 3 томе Очерков.

NB! На фоне стрессового угнетения функций ЦНС у спортсмена повышается скорость ассоциаций и несложных сенсомоторных реакций, обостряется чувствительность анализаторов, активируется мотивационная сфера, облегчается реализация побуждений, повышается чувство уверенности в себе, отодвигается потребность во сне.

Своеобразной платой за получаемый эффект является усиленный расход энергоресурсов, активация катаболизма, повышение функций симпатоадреналовой системы организма и, как следствие, вегетативное и эмоциональное напряжение. По этой причине после назначения тонизирующих средств необходим период восстановления функциональных ресурсов. Кроме того, необходимо учитывать высокую вероятность развития неблагоприятных вегетативных проявлений (возрастание артери-

ального давления, частоты сердечных сокращений, обострение хронических заболеваний), ухудшение переносимости некоторых экстремальных воздействий.

Третье направление в использовании препаратов связано с состоянием сниженных функциональных (энергетических, пластических) резервов и ухудшением состояния организма в условиях чрезмерного напряжения гомеостатических механизмов и перестройки адаптации, что имеет место при продолжительных стрессовых нагрузках умеренной интенсивности, в особенности в тяжелых климатогеографических условиях или на фоне хронического утомления, перетренированности.

NB! Действие фармакологических средств в этом случае реализуется в основном через метаболические звенья, обеспечивая экономичность их функционирования.

Этой задаче отвечают в наибольшей мере актопротекторы (бемитил), ноотропы (пирацетам), антиоксиданты (эмоксипин, мексидол), адаптогены (элеутерококк, женьшень), витамины, нейропептиды (семакс, селанк, дельтаран, даларгин) и некоторые другие биологически активные субстраты. Препараты метаболического действия не имеют выраженного прямого психотропного эффекта, требуют достаточно продолжительного назначения (от нескольких дней до месяцев), нередко обладают кумулятивными свойствами. Противострессовые эффекты препаратов сочетаются с повышением работоспособности, сопровождаются комплексом благоприятных сдвигов в физиологических, биохимических, иммунобиологических системах. Это способствует повышению резистентности организма к широкому спектру самых различных неблагоприятных условий. При этом может достигаться повышение эффекта тренировки при последовательном нарастании нагрузок.

Фармакология психоэмоционального стресса

Для профилактики и коррекции эмоционального стресса наиболее часто используют вещества с анксиолитической («anxiety» – беспокойство, тревога, англ.) активностью – транквилизаторы. Применение анксиолитиков (данная группа препаратов носит также название атарактиков – от лат. «ataraxia» – спокойствие, невозмутимость, или транквилизаторов, т.е. средств, обладающих успокаивающим действием, устраняющих психическую и эмоциональную напряженность) в условиях эмоцио-

нального стресса сохраняет и повышает продуктивность деятельности, улучшает самочувствие и настроение, нормализует вегетативные сдвиги [503, 156, 565]. В работах [534, 574] также отмечено благоприятное влияние анксиолитиков на физиологические реакции и работоспособность человека в условиях стресса.

Транквилизаторы относят к числу наиболее эффективных психофармакологических средств коррекции пограничных состояний [10]. При применении транквилизаторов не только происходит уменьшение эмоциональных компонентов в структуре невротических и неврозоподобных нарушений, но и редуцируются вегетативные дисфункции, неврастенические нарушения, расстройства сна. Сочетание неодинаковых терапевтических возможностей транквилизаторов при сохранении общей направленности их основного клинического действия создает широкие индивидуальные «спектры» терапевтической активности каждого препарата.

К числу важнейших и наиболее общих показателей психотропной активности транквилизаторов относят их влияние на проявления повышенной раздражительности и истощаемости. Психастенические нарушения в виде постоянных сомнений, нерешительности, тревожной мнительности, тягостного ощущения собственной неполноценности при применении транквилизаторов претерпевают определенную динамику. В первую очередь, как правило, снижается выраженность тревожного беспокойства человека по поводу своего состояния. Психастенические расстройства протекают без аффективной насыщенности. При этом наблюдается своеобразная закономерность: чем больше выражено в статусе тревожное беспокойство, сопровождающее психастенические переживания, тем значительнее оказывается терапевтическое действие транквилизаторов [4].

При реактивных депрессиях отмечают антидепрессивный эффект транквилизаторов. Транквилизаторы в подобных случаях оказывают влияние в первую очередь на состояние тревоги, беспокойства, проявления ажитации, сопровождающие депрессивные переживания.

Особого внимания заслуживает сонливость в дневное время, наблюдающаяся у некоторых людей при приеме транквилизаторов. У большинства из них удается обнаружить наличие остаточных явлений поражения центральной нервной системы (тяжело протекавшие в прошлом инфекции и черепно-мозговые травмы, сосудистые расстройства и т.д.). Сонливость у этих лиц наступает практически независимо от вида назначаемого бензодиазепинового транквилизатора [12].

Действие анксиолитических препаратов проявляется в ослаблении или снятии некоторых невротических симптомов (навязчивые переживания, напряжение, страх, вегетативные дисфункции и связанные с ними соматические симптомы) и формировании состояния вялости и безразличия. Анксиолитики отличаются от классических седативно-гипнотических средств отсутствием прямого снотворного эффекта. Регулирующее действие на структуру сна при обычных дозах обусловлено успокаивающим влиянием этих препаратов и устранением раздражения вегетативного, висцерального или эмоционального происхождения. Этот эффект особенно выражен при применении производных бензодиазепина. В больших дозах анксиолитики вызывают утомление и склонность ко сну. Алкоголь и снотворные средства усиливают их гипногенное действие. Нейрофизиологические исследования свидетельствуют об уменьшении под влиянием анксиолитиков возбудимости подкорковых областей мозга, в частности, лимбической системы, таламуса, гипоталамуса, ответственных за осуществление эмоциональных реакций, и торможении взаимодействия между этими структурами и корой мозга. Анксиолитики также оказывают тормозящее влияние на полисинаптические спинальные рефлексы, вызывая при этом миорелаксацию.

Анксиолитическим действием обладают лекарственные препараты, относящиеся к следующим классам соединений:

– производные бензодиазепинов (хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам, лоразепам, медазепам, темазепам, клобазам, альпразолам и др.);

– небензодиазепиновые транквилизаторы (мепробамат, бенактизин, бушпирон, триметозин, гидроксизин, афобазол);

– малые дозы некоторых нейролептиков (сульпирид, клозапин, лепонекс), гетероциклических антидепрессантов с седативным компонентом (амитриптилин и др.), β-адреноблокаторов (пропранолол), ноотропов (аминалон, фенибут, пантогам, глицин), не относящихся к собственно анксиолитикам.

В зависимости от преобладания в спектре фармакологической активности определенного психотропного компонента, транквилизаторы подразделяются на следующие группы [4]:

– с преимущественно тормозным компонентом действия – обладают выраженным успокаивающим эффектом, редуцируют невротические, неврозо- и психопатоподобные нарушения с преобладанием явлений возбуждения в виде повышенной раздражительности, эксплозивности, гневливости, злобности, тревоги, страха (хлордиазепоксид, оксазепам, нитразепам, феназепам, мепробамат);

– с растормаживающим компонентом действия – по сравнению с вышеприведенной группой препаратов обладают менее выраженным тормозным эффектом, оказывают мягкое активирующее влияние на психоэмоциональную сферу, если она была угнетена на фоне стресса (триоксазин, медазепам, тофизопам).

Бензодиазепиновые транквилизаторы

Наиболее широкое применение в качестве анксиолитиков и транквилизаторов приобрели бензодиазепины. Первым лекарственным препаратом из класса бензодиазепинов был хлордиазепоксид, внедренный в клиническую практику в 1960 г. Позднее были синтезированы тысячи производных бензодиазепина, из которых применяется несколько десятков препаратов, используемых в основном как психотропные, снотворно-успокаивающие, противосудорожные. Различные производные бензодиазепина проявляют разнообразные клинико-фармакологические свойства, которые можно суммировать следующим образом [128]:

– анксиолитическое (противотревожное, антифобическое) действие;
– стресс-протекторное действие;
– снотворное и седативное действие;
– противосудорожное действие;
– миорелаксантное действие;
– антидепрессивное действие.

Нейрохимические механизмы центральных фармакологических эффектов бензодиазепинов связаны с их взаимодействием с ГАМК-рецепторами постсинаптических мембран нейронов головного мозга, что потенцирует тормозные эффекты γ-аминомасляной кислоты. Тот факт, что бензодиазепины усиливают тормозящее действие ГАМК-эргических нейронов, имеет весьма существенное значение, объясняя многие разнонаправленные аспекты их фармакологического действия, а именно:

1) усиление тормозного влияния ГАМК приводит к снижению активности катехоламинэргических нейронов ЦНС, что проявляется в виде снотворного действия и защиты от стресса. Например, торможение активности норадренэргических нейронов в области locus coeruleus, играющих активирующую роль в процессах регуляции сна и бодрствования, оказывает снотворный эффект. Стресс-протекторное действие бензодиазепиновых препаратов может быть связано частично с тем обстоятельством, что эти лекарственные средства повышают уровень некоторых

опиатных пептидов, например, лей-энкефалина, содержание которых в головном мозге в состоянии стресса снижается;

2) снижение активности серотонинэргических нейронов препаратами бензодиазепинов, что объясняет их анксиолитические эффекты. Как известно, эти нейроны связаны с так называемой системой наказания (punishement system) и вызывают субъективно неприятные эмоциональные состояния. Торможение активности нейронов этой системы приводит к исчезновению негативных эмоций и улучшению настроения;

3) снижение активности холинэргических нейронов (в основном в области ретикулярной формации и спинного мозга) клинически проявляется миорелаксантным и противосудорожным эффектами бензодиазепинов.

В России основным представителем бензодиазепиновых транквилизаторов, применяемым при выраженном психоэмоциональном стрессе, является ***феназепам***. Он обладает наиболее выраженной анксиолитической активностью при относительно менее выраженном седативном, снотворном и миорелаксирующем действии. Именно феназепам является табельным средством коррекции стрессовых расстройств у военнослужащих [430]. В качестве препарата замены могут использоваться алпразолам, седуксен, элениум, нитразепам, а в ситуациях с менее выраженными негативными психоэмоциональными реакциями – оксазепам, медазепам, грандаксин, а также транквилизаторы небензодиазепиновой природы – пирроксан и фенибут. Для спортивной медицины феназепам представляет, в общем-то, меньший интерес, чем для военной медицины. Его действие в обычно применяемых дозах негативно влияет на скоростные характеристики и тонкую координацию движений у спортсменов. Но в случае выраженных эмоциональных реакций у спортсменов препарат может применяться на ночь или в дни отдыха между тренировками.

Алпразолам – производное триазоло-бензодиазепина. По своим свойствам является типичным бензодиазепиновым транквилизатором, с примерно равной анксиолитической, седативной, снотворной и противосудорожной и миорелаксантной активностью. Показаниями к применению препарата являются тревожные состояния, неврозы с чувством тревоги, опасности, беспокойства, напряжения, ухудшения сна, раздражительностью, соматическими расстройствами; тревожно-депрессивные и невротические реактивно-депрессивные состояния, сопровождающиеся снижением настроения, потерей интереса к окружающему, беспокойством, потерей сна, снижением аппетита; панические расстройства в сочетании или без симптомов фобии.

В практике спортивной медицины и феназепам, и алпразолам, а также другие бензодиазепиновые транквилизаторы могут применяться в разовом режиме перед сном, или в коротком курсовом варианте при стрессовом срыве работоспособности.

Тофизопам (***Грандаксин***) – атипичный бензодиазепиновый транквилизатор. Анксиолитическое действие не сопровождается седативным, снотворным, противосудорожным и миорелаксирующим действием. Является психовегетативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных реакций на фоне стресса. Может применяться при невротических болях в сердце, синдроме предменструального напряжения, для смягчения вегетативных проявлений в климактерическом периоде. Обладает умеренным растормаживающим действием, если на фоне стресса возникали скованность, заторможенность. Относится к группе дневных транквилизаторов, так как не затрудняет выполнение деятельности, в том числе – связанную с тонко-координированными навыками и скоростью реакции. В практике военной медицины нашел применение как средство профилактики и коррекции стрессовых дезадаптационных расстройств у молодых военнослужащих [229, 472, 473]. Именно грандаксин может рассматриваться в качестве препарата выбора при соревновательном стрессе у спортсменов для приема в дневное время (во время тренировок, накануне соревнований).

Небензодиазепиновые транквилизаторы

Этифоксин (***Стрезам***) – небензодиазепиновый транквилизатор – производное бензоксазина. Обладает умеренным анксиолитическим и слабым седативным действием. В отличие от бензодиазепинов, может непосредственно вызывать открытие хлорного канала ГАМК-рецепторного комплекса и гиперполяризацию мембраны, углубляя потенциал покоя и повышая тем самым порог возбуждения нейронов. Одновременно с этим оказывает влияние на нейроглию, стимулируя в них выработку нейростероидов (аллопрегнанолон, тетрагидродеоксикортикостерон), повышающих чувствительность ГАМК-рецепторного комплекса к ГАМК. В действии препарата имеется узкая преимущественная локализация – нейроны гипоталамуса. Применяется в основном в клинической практике для устранения тревоги, страха, внутреннего напряжения, повышенной раздражительности, снижения настроения. По клинической

эффективности коррекции расстройств адаптации не уступает, а иногда и превосходит феназепам при более хорошей переносимости. В первые дни приема обычно отмечается повышенная сонливость. Недостатком препарата является необходимость применения не менее 2 раз в день (обычно – 3 раза в день), необходимость курсового применения (от нескольких дней до 4-5 недель). Противопоказан в детском и подростковом возрасте, беременным и кормящим женщинам [11, 357]. В спортивной практике пока не апробирован.

Гидроксизин (***Атаракс***) – небензодиазепиновый транквилизатор – производное дифенилметана. Обладает умеренной анксиолитической активностью, оказывает также седативное, противорвотное, антигистаминное и М-холинолитическое действие. Может угнетать активность субкортикальных зон мозга. Не вызывает психической зависимости и привыкания при длительном приеме. Эффект наступает быстро, через 15-30 минут после приема внутрь. Оказывает положительное влияние на когнитивные процессы при стрессе. Расслабляет скелетную и гладкую мускулатуру, обладает умеренным бронходилятирующим и анальгетическим действием, снижает секрецию соляной кислоты желудка, значительно уменьшает зуд при дерматитах, нейродермитах и экземе. Может применяться для купирования возбуждения, тревоги, напряжения и раздражительности при хроническом алкаголизме, при абстинентном синдроме у алкаголиков. В практике спортивной медицины может применяться в качестве разового купирующего противострессового средства, как правило – на ночь.

Афобазол – небензодиазепиновый транквилизатор – производное меркаптобензимидазола. Препарат имеет особый нерецепторный механизм действия: его молекулы взаимодействуют с фосфолипидами нейрональных мембран в области ГАМК-рецепторного комплекса, удерживая его в максимально чувствительной и доступной для медиатора конформации. Афобазол обладает анксиолитическим действием с легким активирующим компонентом, не проявляет седативного, снотворного и миорелаксирующего действия (концентрация, в которой проявляется начальное седативное действие, в 40-50 раз выше, чем средняя эффективная для анксиолитического действия). Уменьшение или устранение тревоги (озабоченность, плохие предчувствия, опасения, раздражительность), напряженности (пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться, бессонница, страх), а следовательно, соматических (мышечные, сенсорные,

сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные симптомы), вегетативных (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивных (трудности при концентрации внимания, ослабленная память) нарушений наблюдается начиная с 5-7 дня лечения Афобазолом. Максимальный эффект достигается к концу 4 недели лечения и сохраняется в течение 1-2 недели. Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям. Препарат может использоваться как вспомогательное средство при отвыкании от курения [290, 309, 397]. Данных о применении афобазола в спортивной медицине в научной литературе мы обнаружить не смогли, хотя по своим эффектам он может быть полезен для профилактики выраженных стрессовых реакций у спортсменов в предсоревновательный период (короткий курс 5-7 дней).

Пирроксан – дневной транквилизатор из группы α-адреноблокаторов, слабо проникающий через гематоэнцефалический барьер. Его эффективная концентрация в тканях мозга создается практически только в диэнцефальной зоне, что обеспечивает его преимущественное действие на эмоциогенные структуры мозга. При этом отмечается снижение психоэмоционального напряжения, тревоги, страха, поддерживается естественный уровень активности, инициативы, снижается вероятность развития невротической реакции. Ограничивается также иррадиация возбуждения при стрессе на сосудо-двигательный центр, что способствует поддержанию более стабильного уровня артериального давления. С учетом способности препарата уменьшать сосудистый тонус и снижать артериальное давление, препарат может считаться оптимальным в ситуациях, когда в структуре стресс-реакции спортсмена отмечается заметное повышение артериального давления.

Фенибут (первоначально – «фенигама») – производное ГАМК с повышенной способностью к проникновению через гематоэнцефалический барьер. Фенибут оказывает выраженное транквилизирующее действие, уменьшает напряженность, тревогу, страх, улучшает сон, пролонгирует и потенцирует эффекты наркотических, снотворных и нейролептических веществ, снимает выраженное мышечное напряжение, оказывает вегетонормализующее действие. В практике военной медицины фенибут нашел применение как средство коррекции пси-

хастенических проявлений, избыточного психического напряжения, а также низкой статокинетической устойчивостью к вестибулярному стрессу [229]. Фенибут является резервным табельным средством коррекции психоэмоциональных расстройств у военнослужащих, которым по условиям профессиональной деятельности противопоказан основной препарат – феназепам [430].

Глицин – (аминоуксусная кислота) – простейшая алифатическая аминокислота, из которой в организме человека синтезируются порфириновые структуры (например, гем) и пуриновые нуклеотиды – компоненты нуклеиновых кислот. Является медиатором в ЦНС, ограничивающим иррадиацию возникшего возбуждения из очага в другие структуры головного мозга (снижает выброс глутамата – возбуждающего нейротрансмиттера, стимулирует выброс ГАМК из ГАМК-нейронов). В спинном мозге непосредственно снижает тонус мотонейронов при их избыточном возбуждении, что позволяет снизить судорожную готовность мышц при их перетренированности. На клетках нейроглии связывается с рецепторами для возбуждающих аминокислот (NMDA-рецепторы) и облегчает передачу сигнала, что способствует реализации глиальными клетками трофической функции. При приеме во внутрь практически полностью захватывается печенью, так как участвует в процессах детоксикации ксенобиотиков. Для применения в неврологической практике используется в виде таблеток для рассасывания в полости рта, быстро и с высокой биодоступностью всасывается через слизистую полости рта, откуда попадает в системный кровоток минуя печень, что позволяет препарату проникать в ЦНС.

Глицин при сублингвальном применении оказывает успокаивающее, мягкое транквилизирующее и слабое антидепрессивное действие, уменьшает чувство тревоги, страха, психоэмоционального напряжения, усиливает действие противосудорожных препаратов, антидепрессантов, антипсихотиков, как вспомогательный препарат включен в ряд терапевтических схем по снижению алкогольной, опиатной и других видов абстиненции. Обладает некоторыми ноотропными свойствами, улучшает память и ассоциативные процессы. Уменьшает вегето-сосудистые расстройства, в том числе в климактерическом периоде и предменструальном синдроме. Обладает нейропротекторной активностью при гипоксических состояниях различного генеза (в том числе – при инсульте) и черепно-мозговых травмах. Находит применение в лечении патологической тяги к сладкому.

Глицин в большом количестве входит в состав церебролизина, и именно с этим многие исследователи связывают защитное действие церебролизина в остром периоде инсульта. В практике военной медицины глицин нашел применение как средство профилактики дезадаптационных расстройств молодых военнослужащих в начальном периоде службы по призыву [229, 478, 479]. В практике спортивной медицине может быть перспективным как средство профилактики стрессовых расстройств у спортсменов на фоне хронического утомления.

*Фармакокинетика***.** Препарат легко проникает в большинство биологических жидкостей и тканей организма, в т.ч. в головной мозг; метаболизируется до воды и углекислого газа, накопление его в тканях не происходит.

Показания к применению:

стрессовые ситуации – психоэмоциональное напряжение (в период экзаменов, конфликтных и т.п. ситуациях);

различные функциональные и органические заболевания нервной системы, сопровождающиеся повышенной возбудимостью, эмоциональной нестабильностью, снижением умственной работоспособности и нарушением сна: неврозы, неврозоподобные состояния и вегето-сосудистая дистония, последствия нейроинфекций и черепно-мозговой травмы, перинатальные и другие формы энцефалопатий (в т.ч. алкогольного генеза).

Способ применения и дозы. Глицин применяется сублингвально по 0,1 г (в таблетках или в виде порошка после измельчения таблетки). Практически здоровым детям, подросткам и взрослым при психоэмоциональных напряжениях, снижении памяти, внимания, умственной работоспособности, задержке умственного развития, при девиантных формах поведения, функциональных и органических поражениях нервной системы, сопровождающихся повышенной возбудимостью, эмоциональной лабильностью и нарушением сна глицин назначается по 1 таблетке 2-3 раза в день в течение 14-30 дней. При необходимости курс повторяют через 30 дней. При нарушениях сна глицин назначают за 20 минут до сна или непосредственно перед сном по 1-2 таблетке. При ишемическом мозговом инсульте: в течение первых 3-6 часов от развития инсульта назначают 1 г сублингвально, далее в течении 1-5 суток по 1 г в сутки, затем в течение последующих 30 суток 1-2 таб. 3 раза в сутки. В наркологии глицин применяется в качестве средства, повышающего умственную

работоспособность и уменьшающего психоэмоциональное напряжение в период ремиссии при явлениях энцефалопатии, органических поражениях центральной и периферической нервной системы (по 1 таблетке 2-3 раза в день в день в течение 14-30 дней). При необходимости курсы повторяют 4-6 раз в год.

Адаптогены и психостимуляторы против стресса

Хорошо известна способность растительных адаптогенов повышать переносимость различных стрессовых воздействий на организм. Профилактическое противострессовое действие адаптогенов проявляется снижением интенсивности и продолжительности фазы реакции тревоги, удлинением фазы резистентности, более поздним наступлением и снижением выраженности проявлений фазы истощения. Молекулярные механизмы противострессового действия адаптогенов достаточно детально изучены на примере активных компонентов родиолы [582, 584, 588]. Они включают взаимодействие с системой гипоталамус-гипофиз-надпочечники (снижение уровня кортизола), и контроль над ключевыми медиаторами стрессовой реакции, такими как стресс-активированная Jun N-терминальная протеинкиназа (JNK1), оксид азота, и механизмами защиты белков (шапероны – белки теплового шока HSP-70 и Forkhead-BoxO транскрипционный фактор DAF-16).

Ключевым моментом действия компонентов ***родиолы*** является их дорегулирующее и стресс-миметическое воздействие на «стресс-датчик» транскрипции синтеза белка HSP-70, который играет важную роль в выживаемости клеток и апоптоза. HSP-70 ингибирует экспрессию гена II NO-синтазы, а также взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами напрямую и через JNK путь, влияя таким образом на уровни циркулирующего кортизола и NO-синтазы. Лимитирование стресс-реакций, сопряженных с увеличением NO, и ведущих к уменьшению продукции АТФ, приводит к улучшению работоспособности и выносливости. Адаптоген-индуцированное дорегулирование HSP70 вызывает реакции стресс-индуцированного JNK-1 и DAF-16-опосредованного пути, обеспечивающего повышение устойчивости к стрессу, что приводит к повышению умственной и физической работоспособности, и, возможно, к увеличению продолжительности жизни [584].

При применении психомоторного стимулятора ***сиднокарба*** в условиях воздействия различных стрессовых факторов, его положительное влияние на психоэмоциональную сферу связано с эйфоризующим действием, в результате которого снижается критичность в оценке ситуации и острота негативных переживаний [14]. В клинической практике и практике военной медицины сиднокарб рекомендуют применять для уменьшения побочных эффектов транквилизаторов бензодиазепинового ряда [75, 161, 281, 288, 462]. Однако, при всей заинтересованности в использовании сиднокарба как корректора побочных эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов, в спортивной медицине такое использование будет невозможно, так как сиднокарб (мезокарб) как стимулятор включен в список запрещенных препаратов всемирного антидопингового агентства.

Глава 14.

Антистрессорные эффекты фитопрепаратов

К числу вспомогательных средств, применяемых для профилактики стрессовых расстройств у спортсменов, относятся растительные седативные препараты, в том числе – используемые в виде седативных чаев для употребления в вечернее время или перед сном. Многие из седативных фитопрепаратов являются комбинированными, однако особенности взаимодействия компонентов при этом в основном не были изучены. С целью научного обоснования составов для седативных фиточаев нами была выполнена серия исследований с промышленно выпускаемыми экстрактами седативных растений, на основе которых создаются гранулированные сухие концентраты для приготовления напитков.

NB! Растительные компоненты, обладающие седативным и вегетостабилизирующим действием, предназначены для снятия избыточного психоэмоционального напряжения спортсменов после тренировок, нормализации сна, стабилизации вегетативных реакций на физические нагрузки стрессового характера, профилактики связанных со спортивными нагрузками скачков артериального давления или возникновения эпизодов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

К числу наиболее часто применяемых лекарственных растений с седативным и вегетостабилизирующим действием относятся следующие:

Боярышник обыкновенный (*Crataegus oxyacantha L.*). Цветы и плоды боярышника обыкновенного (рис. 16) и других видов боярышника издавна используются как успокаивающее и сердечное средство.

Плоды боярышника содержат флавоноиды (кверцетин, гиперин, гиперозид, витексин), органические кислоты (лимонная, олеаноловая, урсоловая, кратегусовая, кофейная, хлорогеновая), каротиноиды, дубильные вещества, жирные масла, пектины, тритерпеновые и флавоновые гликозиды, β-ситостерин, холин, сахара, витамины и другие соединения.





Рис. 16. Цветки и плоды боярышника.

В цветках боярышника найдены флавоноиды (кверцетин, кверцитрин), каротиноиды, ацетилхолин, холин, эфирное масло и другие органические соединения (например, олеаноловая, кофейная и урсоловая кислоты) [67, 95].

Галеновые препараты (настои, настойки, отвары) боярышника оказывают главным образом кардиотоническое действие. Последнее проявляется в большей степени при утомленном сердце, т. е. на фоне развития дистрофических процессов, энергодефиците, перегрузке правых отделов сердца. Улучшая работу сердечной мышцы, препараты растения в этом случае предупреждают ее преждевременное утомление. Кроме того, галеновые формы боярышника устраняют нарушения ритма сердца при различных экспериментальных моделях, например на модели аконитиновой аритмии.

Настои и экстракты плодов и соцветий боярышника обладают спазмолитическими свойствами, избирательно расширяя коронарные сосуды и сосуды головного мозга. Это позволяет направленно использовать препараты растения для улучшения снабжения кислородом миокарда и нейронов головного мозга. Спазмолитический эффект препаратов боярышника связывают с наличием в растении тритерпеновых соединений и флавоноидов. Присутствием в растении этих веществ обусловливается и гипотензивное действие препаратов боярышника, а также их влияние на уровень венозного давления и улучшение функции сосудистых стенок.

Препараты боярышника как кардиотонические средства назначаются при функциональных расстройствах сердечной деятельности, сердечной слабости после перенесенных тяжелых заболеваний, ангионеврозах, начальных формах гипертонической болезни, бессоннице и гипертиреозе с тахикардией. Они понижают возбудимость центральной нервной

системы, оказывают тонизирующее влияние на сердечную мышцу, усиливают кровообращение в коронарных сосудах сердца и сосудах мозга, устраняют тахикардию и аритмию, снимают неприятные ощущения в области сердца, улучшают общее состояние больного.

Применяется боярышник при нервных потрясениях, начальной стадии гипертонии, сердечной недостаточности, бессоннице. Настойка плодов и цветов оказывает воздействие на ЦНС, тонизирующее действует на сердечную мышцу, устраняет аритмию.

Из плодов и цветов боярышника готовится чай (1 столовая ложка настаивается в термосе в течение 10-15 минут), порцию которого необходимо выпить за день. Настойка готовится из 4-5 столовых ложек цветов или плодов, сначала настаивающихся на 200 г воды 2-3 дня, а затем, после добавления 200 г водки еще 2 недели. Настойка принимается по 30-40 капель (по чайной ложке) 2-3 раза в день.

Никаких противопоказаний или побочных эффектов не выявлено даже при очень длительном применении боярышника. Не выявлено также неблагоприятных взаимодействий с любыми лекарствами, применяемыми для лечения сердечно-сосудистой системы.

Валериана лекарственная (валериана аптечная, маун) – valerlana officinalis, семейство валериановые — valerianaceae (рис. 17).

Корневища и корни содержат до 0,5-2% эфирного масла, главной частью которого является борнилизовалерианат, изовалериановую кислоту, борнеол, миртенол и его изовалериано-





Рис. 17. Валериана лекарственная.

вый эфир, камфен, α-пинен, d-терпинеол, лимонен, а также сесквитерпен, азотсодержащий кессиловый проазулен, спирты и другие соединения [67, 82, 95].

В корневищах, корнях и траве найдены алкалоиды — валерин, хатинин, а также летучие основания, пирил-α-метилкетон, мало исследованный гликозид валерид; дубильные вещества, сахара и муравьиная, уксусная, яблочная, стеариновая, пальмитиновая и другие кислоты. Валериана лекарственная в корневищах с корнями содержит K, Ca, Mg, Fe; микроэлементы Mn, Cu, Zn, Cr, Ba, V, Se, Ni, Sr, Pb, I, B.

Фармакологические свойства. Валериана — одно из наиболее популярных и высокоценных лекарственных растений. Её препараты усиливают процесс торможения в коре больших полушарий головного мозга, уменьшают рефлекторную возбудимость, оказывают нормализующее действие на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. Целебные свойства валерианы были хорошо известны врачам древней Греции и римлянам. В конце XIX века считалось, что «валериановый корень представляет собой одно из превосходных крепительно-возбудительных, противосудорожных и даже глистогонных средств. Дают его при судорожных страданиях, истерии, ипохондрии, мигрени и других нервных страданиях...» [95].

При изучении механизмов действия компонентов валерианы было установлено, что часть эффектов валерианы (седативное и миорелаксантное действие) может быть реализована через ГАМК-А рецепторы, а часть (снотворное и противотревожное действие) – через 5-HT1A-рецепторы. Некоторые обнаруженные в экстракте валерианы лигнаны проявляют агонистическую активность в отношении А1-аденозиновых рецепторов, с возбуждением которых также связано угнетение активности нейронов. Флавоноиды 6-метилапигенин и гесперидин проявляют свойства лигандов бензодиазепин-связывающих участков ГАМК-А рецептора.

При исследовании на лабораторных животных стандартизированного экстракта валерианы было показано, что в дозах 20 и 200 мг/кг внутрибрюшинно отмечается умеренное угнетение спонтанной двигательной активности животных, удлинение времени тиопенталового сна (в 1,6 раз в дозе 20 мг/кг и в 7,6 раз в дозе 200 мг/кг).

Проведенное в последние годы массовое рандомизированное исследование седативного и снотворного действия валерианы с помощью технологии телетестирование показало, что валерьяна в ра-

зовой дозе 600-800 мг – это безвредный препарат, демонстрирующий весьма скромный седативный эффект. Улучшение сна при регулярном применении валерианы наблюдали в 21-27% ее применения с этой целью [581].

Препараты валерианы применяют как успокаивающие средства при нервном возбуждении, бессоннице, неврозах сердечно-сосудистой системы, неврастении, истерии, состояниях тревоги, климактерических расстройствах, при гиперфункции щитовидной железы, некоторых видах авитаминозов; препараты валерианы расширяют кровеносные сосуды и снижают артериальное давление, повышают секрецию пищеварительных желез и усиливают отделение желчи и т. п. **Валериана лекарственная** входит в состав известных комплексных лекарственных форм – настоев, настоек, экстрактов с пустырником, мятой, ландышем, боярышником, успокоительных сборов, капель камфорно-валериановых. Валериана — компонент Валокордина, Корвалола, Валидола (содержит изовалериановый эфир ментола), микстуры Кватера.

Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis L.*). В качестве успокаивающего и сердечного используются листья и побеги мелиссы (рис. 18). Они содержат эфирные масла, витамин С, дубильные вещества, органические кислоты [67, 332].

Применяется мелисса при сердечных болезнях, как противосудорожное и успокаивающее средство. Он снимает сердечные боли, снижает артериальное давление.

Из мелиссы готовится чай – на 1 стакан воды 1 столовая ложка, кипятится 1 минуту и отстаивается 10-15 минут. Мелисса также входит в состав ароматических ванн как средство для улучшения обмена веществ [95].

Противопоказания – индивидуальная непереносимость.



Рис. 18. Мелисса лекарственная.



Рис. 19. Пассифлора.

Пассифлора инкарнатная (страстоцвет мясокрасный) – Passiflora incarnatae l. семейство страстоцветные – passifloraceae

Используют траву страстоцвета, содержащую карболиновые алкалоиды: гарман, норгарман, гармин, гармол; флавоноиды: сапонарин, сапонаретин, витексин, гомоориентин; сапонины; кумарины; хиноны; витамины; цианогенный гликозид пассифлорин, белковые и пектиновые вещества, фитостерины, минеральные соли, аскорбиновую кислоту [41].

Страстоцвет в надземной части содержит: макроэлементы: K, Ca, Mg, Fe; микроэлементы: Mn, Cu, Zn, Co, Cr, Ba, V, Se, Ni, Sr, Pb, I, B. Концентрирует страстоцвет Fe, Cu, Al, V, Se, Ni, Sr, особенно Ni.

Хотя химический состав лечебного сырья изучен пока не полностью, целебные свойства растения заметили и оценили еще в древности. Инки, например, заваривали из него успокаивающий чай. Готовые препараты пассифлоры давно получили широкое признание в Латинской Америке, США и в странах Западной Европы. Главное, за что ценится это растение, — его выраженное седативное (успокаивающее) действие. Препараты пассифлоры включены во многие фармакопеи мира и в гомеопатическую фармакопею в качестве природного транквилизатора. Формы использования: в виде настоев, отваров, чая, спиртовых извлечений, биологически активных добавок к пище, успокаивающих жевательных резинок. Часто пассифлора входит в состав комплексных формул (настоек и сборов) вместе с валерианой, боярышником и другими лекарственными растениями.

Американский врач Е.Д.Стэплтон еще в 1904 году в «Медицинском журнале», издававшемся в Детройте, отметил хорошие результаты, полученные им при применении пассифлоры для лечения бессонницы. Она улучшает качество сна, регулирует его продолжительность и к тому же не доставляет неприятных и тяжелых ощущений при пробуждении.

В современной медицине пассифлора чаще всего используется при неврастенических состояниях, при нарушении сердечной деятельности под действием эмоциональных перегрузок, при слабо выраженных приступах судорог, возникающих из-за расстройства деятельности центральной нервной системы, а также в качестве вспомогательного средства при спазмах кишечника и венечных сосудов. Эффективно применение препаратов пассифлоры при вегетативных нарушениях на фоне различных заболеваний нервной и сердечно-сосудистой системы. Их назначают больным при гипертонической болезни, в восстановительный период после церебральных сосудистых кризов, травм и воспалительных заболеваний головного мозга (энцефалиты и арахноидиты), при астенических состояниях после перенесенных инфекционных заболеваний и т. д. В этих случаях действие растения ослабляет и устраняет такие неприятные симптомы, как повышенная утомляемость, ухудшение интеллектуальных функций, раздражительность, слабость, нервозность, ослабление тормозных реакций, нарушения сна, сердцебиения, потливость.

Препарат Экстракт пассифлоры жидкий применяют в качестве успокаивающего средства при неврастении, бессоннице, вегетативных нарушениях в период климакса и предклимакса, обладает противосудорожными свойствами.

Мягкое действие биологически активных веществ пассифлоры позволяет использовать ее препараты и при лечении неврозов у детей. Детям до 12 лет назначают обычно 10 капель 3 раза в день в течение 3-8 недель.

Дерматолог может назначить ее препараты больным с различными дерматозами, т.е. заболеваниями кожи, сопровождающимися сильным зудом, в т. ч. при нейродермите. Аллергологи включают пассифлору в комплексную схему лечения бронхиальной астмы — она помогает уменьшить частоту приступов и облегчить их протекание, снижает гиперчувствительность организма к различным аллергенам. Используют седативное влияние растения и при эндокринных расстройствах — например, нарушении функции щитовидной железы — гипертиреозе, тиреотоксикозе и др.

Список противопоказаний при применении пассифлоры невелик и касается в основном пациентов с тяжелыми заболеваниями, которым любые лекарственные средства следует выбирать и дозировать с большой осторожностью. Только по назначению врача принимают средства с пассифлорой при тяжелых органических заболеваниях желудочно-ки-

шечного тракта, сердечной аритмии, стенокардии. Растение обладает свойством снижать артериальное давление, поэтому при склонности к гипотонии длительный прием пассифлоры не рекомендуется, особенно это касается детей. Лечение пассифлорой во время беременности возможно, но также строго по назначению и под контролем врача.

Противопоказаниями являются инфаркт миокарда и атеросклероз сосудов головного мозга и сердца, наличие уратов (солей мочевой кислоты) в моче, а также, как при приеме любого лекарственного средства, индивидуальная непереносимость.

Во время курса лечения препаратами пассифлоры лучше не заниматься теми видами деятельности, которые требуют сосредоточенности и высокой скорости двигательных и психических реакций (вождение транспорта, управление сложными механизмами, работа, связанная с принятием ответственных решений и др.). Из побочных явлений могут отмечаться аллергические реакции, что, к счастью, при использовании препаратов страстоцвета случается достаточно редко.

В настоящее время основным препаратом пассифлоры является комплексный препарат Ново-Пассит (Галена, Чехия), содержащий, кроме экстракта пассифлоры, экстракт шишечек хмеля, экстракт валерианы, экстракт зверобоя, экстракт цветков боярышника, экстракт цветков бузины черной, эфирное масло мелиссы, гвайфенезин.

Пион уклоняющийся (марьин корень) —paeonia anomala. *семейство пионоцветные — paeopaceae* (рис. 20).

Используют корневища и корни, содержащие алкалоиды; дубильные вещества; феногликозид салицин; органические кислоты – бензойную и салициловую; эфирное масло: пеонол, метилсалицилат; флавоноиды; пеонифлорин; смолы [67, 315].



Рис. 20. Пион уклоняющийся.

Сведения о целебных свойствах травы «**пион уклоняющийся**» относятся к средним векам. Упоминание о нем встречается и у Авиценны. В традиционной и тибетской медицине пион уклоняющийся использовали для улучшения пищеварения, повышения аппетита.

Фармакологические свойства. В эксперименте на мышах настойка из корней пиона вызывает седативный эффект, оказывает противосудорожное действие при судорогах, вызванных камфорой и никотином, увеличивает продолжительность тиопенталового и гексеналового наркоза.

Настойку из корней пиона уклоняющегося используют в качестве седативного средства при неврастенических состояниях с явлениями повышенной возбудимости, при бессоннице, фобических и ипохондрических состояниях, а также при вегетативно-сосудистых нарушениях различной этиологии. Настойку из корней пиона применяют внутрь по 30—40 капель 3 раза в день. Курс лечения – 30 дней [420].

Используют корни в России при производстве напитка Байкал, в Монголии — напитка Тэрэлж [13].

Пустырник сердечный (пустырник пятилопастный) — Leonurus quinquelobatus gilib. *семейство яснотковые (губоцветные) — lamiaceae*

Используют надземную часть растения (рис. 21), содержащую алкалоиды: леонурин, леонуридин, стахидрин, холин; сапонины; дубильные вещества; горькие вещества; эфирное масло; стероидные и флавоноидные гликозиды (кверцетин, рутин, квинквеловид, кверцитрин, космосиин, кверцетин-7-глюкозид, гиперозид); витамин С и каротин; иридоиды — аюгол, аюгозид, галиридозид [67, 106].

Фармакологические свойства. Трава пустырника сердечного «содержит начала, влияющие угнетающим образом на центральную нервную систему, действие которых аналогично валериане, но в 2 раза интенсивнее». Кроме успокаивающего действия на центральную нервную систему, пустырник оказывает регулирующее влияние на сердечно-сосудистый аппарат, замедляя сердечный ритм, если он учащен, и снижая кровяное давление, если оно повышено [83].



Рис. 21. Пустырник сердечный.

Экстракт и настойку травы пустырника сердечного на 70% спирте рекомендуют в качестве седативного средства, значительно превосходящего препараты валерианы, при сердечно-сосудистых неврозах, гипертонии, стенокардии, кардиосклерозе, миокардите, миокардиодистрофии, пороках сердца, а также при контузиях головного мозга. Резаная трава пустырник сердечный, настойка, настой травы, экстракт жидкий применяются при повышенной нервной возбудимости, сердечно-сосудистых неврозах и ранних стадиях гипертонической болезни. Лекарственные формы в ряде случаев по фармакологической активности превосходят препараты валерианы[95].

Синюха голубая (синюха лазоревая, синюха лазурная, валериана греческая) – polemonium caeruleum l. *семейство синюховые – polemoniaceae*

Все органы растения (рис. 22) содержат тритерпеновые сапонины (особенно богаты ими корневища и корни растений первого и второго года жизни), смолы, органические кислоты, жирные и эфирные масла.

Фармакологические свойства. Сапонины синюхи вошли в научную медицину сравнительно недавно. Седативные свойства синюхи впервые были обнаружены и предложены медицинской практике В.В.Николаевым и А.А.Цофиной [442]. Причем ими было установлено, что седативная активность синюхи превосходит валериану в 8-10 раз.

Сапонины синюхи были исследованы А.Д.Туровой [421], которая показала, что под их влиянием сапонинов животные (лягушки, мыши, кошки, кролики) становились спокойными, понижалась их рефлекторная возбудимость и они засыпали. Большие же дозы усиливали угнетение и приводили животных к гибели. Характерно, что седативный эффект достигался не только у интактных животных, но и у возбужденных введением фенамина.



Рис. 22. Синюха лазоревая.

Было установлено, что ежедневное внутривенное введение сапонинов синюхи (доза 5 мг/кг) в течение длительного времени приводило к снижению содер-

жания холестерина в крови, одновременно оказывало гипотензивное влияние на артериальное давление. После курса лечения подопытных кроликов гистологические исследования подтвердили эффективность сапонинов синюхи в терапии экспериментального атеросклероза. Седативные свойства препаратов синюхи используют в научной медицине при лечении некоторых психических заболеваний. В народной медицине отвар корней, реже травы, применяют при болезнях легких, истерии, бессоннице, эпилепсии, испуге, заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Препараты синюхи голубой используются в основном в качестве отхаркивающего и седативного средств. Они эффективны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно в сочетании с сушеницей болотной, а также при бессоннице, эпилепсии и психическом возбуждении, снижая у больных рефлекторную возбудимость. Рекомендуется синюха при хроническом и остром бронхите, мучительном кашле с трудно отделяемой мокротой, при гиперацидном гастрите, а также в качестве кровоостанавливающего средства. Препараты синюхи малотоксичны, но во избежание раздражения слизистой желудка лучше назначать их после еды.

Хмель обыкновенный—humulus lupulus L. *семейство коноплевые—cannabinaceae*

Шишки лекарственного растения хмель обыкновенный (рис. 23) содержат смолистые вещества, представляющие смесь хмелевых кислот: гумулона, люпулона, когумулона, колюпулона; эфирное масло, включающее мирцен, кариофиллен, гераниол, линалоол, борнеол, гумулен, α-пинен и β-пинен, цинеол, фарнезен и др.; флавоноиды: кемпферол и кверцетин-3-рутинозиды, кверцетин и кемп-ферол-3-глюкозиды, кверцетин-3-триглюкозид, кверцетин-3-неогесперидозид, лейкоцианидин, лейкодельфинидин, халкон, ксантогумол; кумарины; дубильные вещества; следы алкалоидов; витамины, холин и др. [55].



Рис. 23. Хмель обыкновенный.

Фармакологические свойства хмеля изучены мало. Однако известно, что хмель обыкновенный относится к растениям, способным синтезировать вещества, близкие по действию к гормонам. В лаборатории отдела фармакологии ВИЛАР была изучена эстрогенная активность хмеля на кастрированных мышах и инфантильных крысах. Было установлено, что у 70% крыс экстракт хмеля в дозе 10-30 мг (на животное) вызывает появление эструса или проэструса. Ежедневное введение животным экстракта хмеля в течение 12 дней вызывало увеличение массы гениталий в 4,1 раза [421].

Многочисленные наблюдения и опыт народной медицины разных стран свидетельствуют об успокаивающем, спазмолитическом, болеутоляющем и противовоспалительном действии шишек хмеля обыкновенного. Клинически подтверждена эффективность препаратов этого растения при бессоннице, повышенном половом возбуждении, неврозах климактерического периода, повышенной возбудимости и судорогах, а также в качестве седативного кардиотонического, диуретического и противовоспалительного средства.

Эфирное масло шишечек хмеля входит в состав валакордина. «Шишки» – составная часть препарата Уролесан, показанного в урологической практике при почечных и печеночных коликах. «Шишки» включены в состав успокоительного чая. Экстракт из «шишек» применяют в дерматологии и косметике, в парфюмерии используют эфирное масло, кремы и растворы укрепляют волосы, устраняют перхоть. В традиционной медицине хмель обыкновенный применяют при бессоннице, воспаления желчного пузыря, выпадении волос.

Оптимизация выбора фитопрепаратов в спорте

Исходя из особенностей представленных в настоящем кратком обзоре свойств, необходимости сочетания седативного и вегетостабилизирующего действия, специфики практики спортивной медицины и планируемого способа применения растительных экстрактов у практически здоровых спортсменов, для дальнейшего экспериментального изучения были отобраны следующие экстракты:

- экстракт плодов боярышника;
- экстракт корней с корневищами валерианы;
- экстракт травы пустырника;
- экстракт шишечек хмеля.

Исследование выполнялось двойным слепым методом с плацебо-контролем. Лабораторные животные – белые беспородные мыши – самцы массой 16-18 г включались в исследование после недельного карантина в виварии при нахождении на стандартном рационе питания и режиме свободного водопотребления. Исследование проводилось в дневное время, спустя 50-60 минут после перорального введения 0,5 мл водного раствора соответствующего экстракта или плацебо (физиологический раствор).

Исследуемые экстракты вводились в дозах 10, 25 или 50 мг/кг однократно.

Для оценки поведенческой активности животных использовалась методика «Открытое поле» [2], для оценки сохранности физической работоспособности – скрининговая методика удержания животного на вертикальном стержне.

Результаты оценки влияния трех возрастающих доз (10, 25 и 50 мг/кг) базовых экстрактов (шишечек хмеля, корней валерианы, травы пустырника и плодов боярышника) на результирующие параметры теста открытого поля представлены в таблицах 51-56. Достоверность различий между группами животных оценивалась методом однофакторного дисперсионного анализа.

Таблица 51

Влияние исследуемых экстрактов на общую двигательную активность животных

Экстракт	Показатель	Исследуемая доза (мг/кг)		
		10	25	50
Плацебо	Балл	4,50 ± 1,71		
Хмель	Балл	4,57 ± 2,05	6,41 ± 1,67	4,08 ± 2,00
	% от плацебо	102	**143 (p=0,007)**	90
Валериана	Балл	5,00 ± 0,99	4,68 ± 1,55	5,05 ± 1,94
	% от плацебо	111	104	112
Пустырник	Балл	4,66 ± 1,52	5,41 ± 2,12	4,81 ± 1,07
	% от плацебо	104	120	107
Боярышник	Балл	6,03 ± 1,72	5,34 ± 1,29	6,45 ± 1,17
	% от плацебо	**134 (p=0,03)**	119	**144 (p=0,005)**

Таким образом, анализ таблицы 51 позволяет сделать вывод, что в исследуемом диапазоне доз базовые экстракты хмеля, валерианы, пустырника и боярышника не оказывают угнетающего влияния на общую

двигательную активность лабораторных животных. Более того, для экстракта хмеля в дозе 25 мг/кг, экстракта боярышника в дозах 10 и 50 мг/кг характерно некоторое растормаживающее действие, проявляющееся в умеренном (на 35-45%) повышении общей двигательной активности животных. Выявленный растормаживающий эффект является статистически достоверным ($p<0,05$).

При анализе значимости фактора дозы для экстракта боярышника было установлено, что он играет умеренно значимую (коэффициент детерминации 20%) и достоверную ($p=0,009$) роль в общей дисперсии показателя двигательной активности животных. Для экстракта хмеля фактор дозы является менее существенным (коэффициент детерминации 14%, $p=0,046$). Для остальных изучаемых экстрактов фактор дозы в отношении показателя общей двигательной активности не являлся статистически значимым.

Анализ данных таблицы 52 показывает, что ни один из исследуемых экстрактов не оказывал статистически значимого влияния на показатель ориентировочной активности животных ($p>0,05$ для всех сравниваемых групп).

Таблица 52

Влияние исследуемых экстрактов на ориентировочную активность животных

Экстракт	Показатель	Исследуемая доза (мг/кг)		
		10	25	50
Плацебо	Балл	4,01 ± 1,08		
Хмель	Балл	3,04 ± 1,24	4,45 ± 1,26	2,96 ± 0,94
	% от плацебо	76	111	74
Валериана	Балл	3,91 ± 1,15	3,46 ± 0,88	4,06 ± 1,59
	% от плацебо	98	86	102
Пустырник	Балл	3,25 ± 1,13	3,55 ± 1,07	3,26 ± 0,92
	% от плацебо	81	89	81
Боярышник	Балл	4,06 ± 1,31	4,25 ± 0,82	4,20 ± 0,97
	% от плацебо	101	106	104

При оценке влияния исследуемых экстрактов на показатель поисковой активности животных (таблица 53) статистически значимые отличия от контрольных животных были получены только для экстракта валерианы в дозах 25 и 50 мг/кг ($p<0,05$), однако степень самого влияния была слабой (коэффициент детерминации был равен 11% для обеих доз).

Таблица 53

Влияние исследуемых экстрактов на поисковую активность животных

Экстракт	Показатель	Исследуемая доза (мг/кг)		
		10	25	50
Плацебо	Балл	2,90 ± 0,60		
Хмель	Балл	2,64 ± 0,93	2,69 ± 0,76	2,53 ± 0,47
	% от плацебо	91	93	87 (p=0,08)
Валериана	Балл	3,23 ± 0,93	2,42 ± 0,66	2,45 ± 0,47
	% от плацебо	111	84 (p=0,03)	84 (p=0,04)
Пустырник	Балл	2,93 ± 1,09	3,16 ± 0,75	3,16 ± 0,61
	% от плацебо	101	109	109
Боярышник	Балл	3,45 ± 1,12	3,24 ± 0,41	3,20 ± 0,81
	% от плацебо	115	112	110

В таблице 54 представлены результаты влияния исследуемых экстрактов на показатель эмоциональной лабильности лабораторных животных. Несмотря на то, что под влиянием многих растительных экстрактов отмечается снижение среднегрупповых значений показателя эмоциональной лабильности, во многих случаях оно не имеет статистической достоверности из-за высокой доли внутригрупповых разбросов (от 0 до 5 баллов). И только при использовании экстракта пустырника в дозе 25 мг/кг у всех животных этой экспериментальной группы уровень эмоциональной лабильности снижался до нуля (p=0,006).

Таблица 54

Влияние исследуемых экстрактов на показатель эмоциональной лабильности животных

Экстракт	Показатель	Исследуемая доза (мг/кг)		
		10	25	50
Плацебо	Балл	1,80 ± 1,72		
Хмель	Балл	2,00 ± 1,31	0,88 ± 1,46	1,12 ± 1,12
	% от плацебо	111	49	62
Валериана	Балл	1,63 ± 0,92	1,11 ± 1,17	0,38 ± 0,52
	% от плацебо	90	62	21 (p=0,03)
Пустырник	Балл	0,88 ± 0,99	0 ± 0	1,38 ± 1,19
	% от плацебо	49	0 (p=0,006)	76
Боярышник	Балл	0,88 ± 1,12	0,88 ± 0,99	1,25 ± 1,28
	% от плацебо	49	49	69

Статистически достоверное (p=0,03) выраженное снижение (до 21% от уровня плацебо) показателя эмоциональной лабильности животных отмечалось также при применении экстракта валерианы в дозе 50 мг/кг.

При проверке значимости влияния фактора дозы исследуемых экстрактов на вариативность показателя эмоциональной лабильности, было установлено, что только для экстракта пустырника существует умеренно значимая статистически достоверная связь между уровнем дозы экстракта и уровнем эмоциональной лабильности (коэффициент детерминации 17%, p=0,018). Для экстракта валерианы такая зависимость оценивалась на уровне статистических тенденций (коэффициент детерминации 12%, p=0,085).

Таблица 55

Влияние исследуемых экстрактов на показатель агрессивности животных

Экстракт	Показатель	Исследуемая доза (мг/кг)		
		10	25	50
Плацебо	Балл	2,84 ± 0,86		
Хмель	Балл	2,00 ± 1,20	2,13 ± 0,83	2,88 ± 0,64
	% от плацебо	70 (p=0,03)	75 (p=0,04)	101
Валериана	Балл	3,34 ± 0,74	2,78 ± 0,67	2,63 ± 1,03
	% от плацебо	119 (p=0,11)	98	92
Пустырник	Балл	2,75 ± 0,98	1,63 ± 0,74	4,00 ± 0,53
	% от плацебо	97	57 (p=0,0008)	141 (p=0,0009)
Боярышник	Балл	1,13 ± 0,99	2,13 ± 1,25	3,12 ± 1,36
	% от плацебо	40 (p=0,000003)	75 (p=0,07)	110

Анализ таблицы 55 выявил разнонаправленные эффекты различных доз исследуемых экстрактов в отношении показателя агрессивности лабораторных животных. Так, при приеме малых доз (10 мг/кг) экстрактов хмеля и боярышника отмечалось статистически достоверное снижение этого показателя, постепенное восстановление к уровню плацебо при приеме средних доз (25 мг/кг) и слабое повышение при приеме более высоких доз (50 мг/кг). Для экстракта пустырника подобные изменения уровня агрессивности животных был характерен для доз 25 и 50 мг/кг соответственно. Экстракт валерианы не оказывал статистически достоверного влияния на этот показатель, однако динамика среднегрупповых показателей соответствует обратной закономерности: незначительное

повышение агрессивности при приеме препарата в малых дозах (10 мг/кг) и тенденция к снижению агрессивности при приеме в дозе 50 мг/кг.

Обращает на себя внимание, что фактор дозы вводимого экстракта обладает достаточно существенным вкладом в общую вариативность показателя агрессивности животных. Наиболее заметен он для пустырника (коэффициент детерминации 40%, p=0,0000001) и боярышника (коэффициент детерминации 30%, p=0,0004), умеренно выражен для хмеля (коэффициент детерминации 15%, p=0,04), и не является существенным при приеме экстракта валерианы (коэффициент детерминации 6%, p=0,3).

Для оценки уровня психологической комфортности в группе животных использовался показатель доли животных (в процентах от численности группы) в соответствующей экспериментальной группе, у которых во время проведения теста открытого поля фиксировался груминг. С учетом относительного характера этой величины, достоверность отличий от плацебо-группы оценивалась по критерию Точного Метода Фишера. Результаты такой обработки первичных материалов представлены в таблице 56.

Таблица 56

Влияние возрастающих доз исследуемых экстрактов на показатель психологической комфортности в группе животных

Препарат	Доза (мг/кг)		
	10	25	50
Плацебо		**44**	
Хмель	25	60	**75 ***
Валериана	38	33	63
Пустырник	50	25	**13 ***
Боярышник	38	38	38

Примечание: * – отличия от плацебо группы на уровне статистических тенденций (p=0,09)

При анализе материалов этой таблицы обращает на себя внимание два результата: во-первых, дозозависимое нарастание показателя психологической комфортности в группе животных, получающих экстракт шишечек хмеля, и во-вторых, дозозависимое ухудшение этого показателя в группе животных, получавших экстракт травы пустырника. Указанные особенности отражены также на (рис. 24).

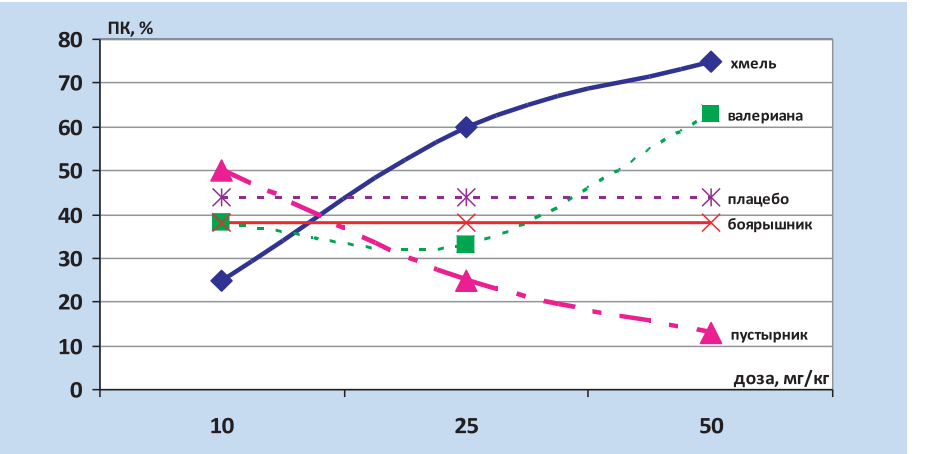


Рис. 24. Кривые «Доза – эффект» в отношении показателя психологической комфортности животных при приеме исследуемых экстрактов

Для оценки комбинированного применения использовались сочетания экстрактов в дозе 10 мг/кг. Схема исследования была ориентирована на последовательное наращивание комбинаций с двухкомпонентных до полного четырехкомпонентного комплекса (эффект которого оценивался по трем дозам компонентов – 10, 25 и 50 мг/кг для каждого компонента рецептуры). При последующей математической обработке такая схема эксперимента позволяет оценить значимость факторов компонентов и их взаимодействия друг с другом.

Результаты экспериментального исследования двухкомпонентных рецептур отражены в таблицах 57-58. При их анализе обращает на себя внимание, что по отношению к группе плацебо-контроля исследуемые двухкомпонентные комбинации оказывают слабое влияние на поведенческую активность животных. Так, в отношении показателя общей двигательной активности только сочетание «Валериана + пустырник» умеренно снижала его значение (на 32%, p=0,003). В отношении показателей ориентировочной и поисковой активности ни одна из бинарных комбинаций не проявляла статистически значимого влияния.

В то же время, умеренное влияние на показатель эмоциональной лабильности (снижение на 50-65%) оказывали комбинации валерианы с хмелем, пустырником или боярышником. Уровень агрессивности животных несколько снижался (на 38%) при сочетании валерианы с хме-

лем. Статистически достоверное повышение показателя комфортности было отмечено при приеме валерианы совместно с боярышником, а для сочетаний валерианы с пустырником или хмелем такое повышение имело значимость статистических тенденций. Однако сочетание хмеля с пустырником, вероятно, необходимо рассматривать как негативное, так как при его приеме отмечено снижение показателя комфортности.

Таблица 57

Влияние комбинированного сочетания экстрактов на поведенческую активность животных

Компонент 1	Компонент 2	Общая двигательная активность (баллы)	Ориентировочная активность (баллы)	Поисковая активность (баллы)
Плацебо		4,50 ± 1,71	4,01 ± 1,08	2,90 ±0,60
Хмель	Валериана	4,34 ± 1,56	3,93 ± 0,77	2,54 ± 1,03
	Пустырник	4,24 ± 2,01	3,71 ± 1,06	2,54 ± 1,21
	Боярышник	5,15 ± 1,77	4,31 ± 1,42	2,70 ± 0,99
Валериана	Пустырник	3,04 ± 1,46 **(p=0,03)**	3,48 ± 1,05	2,78 ± 0,84
	Боярышник	3,63 ± 1,88	3,52 ± 0,91	2,74 ± 0,56
Пустырник	Боярышник	5,14 ± 2,92	4,34 ± 1,68	2,80 ± 0,78

Таблица 58

Влияние комбинированного сочетания экстрактов на эмоциональное состояние животных

Компонент 1	Компонент 2	Эмоциональная лабильность (баллы)	Агрессивность (баллы)	Показатель комфортности (%)
Плацебо		1,80 ± 1,71	2,84 ± 0,86	44
Хмель	Валериана	0,75 ± 1,04 (p=0,1)	1,75 ± 0,88 (**p=0,003**)	63 (p=0,2)
	Пустырник	1,25 ± 1,58	1,88 ± 0,83	25 (p=0,2)
	Боярышник	1,25 ± 0,88	2,13 ± 1,36	50
Валериана	Пустырник	0,63 ± 0,92 (p=0,07)	2,25 ± 1,16	63 (p=0,2)
	Боярышник	0,88 ± 0,99 (p=0,15)	2,12 ± 0,99	87 (**p=0,03**)
Пустырник	Боярышник	1,50 ± 0,76	2,25 ± 0,71	37

При анализе эффектов двухкомпонентных комплексов обращает на себя внимание, что в отношении показателя общей двигательной активности, кроме экстракта валерианы, вызывающего снижение этого показателя (особенно выраженно – в сочетании с пустырником), негативное взаимодействие проявляется и в отношении экстракта плодов боярышника. Так, применение экстракта плодов боярышника в виде монокомпонента вызывает незначительную активацию общей двигательной активности животных (+34% к уровню плацебо), то включение в состав рецептуры дополнительно к боярышнику любого другого экстракта снимает это растормаживающее действие.

Однофакторный дисперсионный анализ показал, что включение экстракта валерианы в состав двухкомпонентных рецептур достоверно снижает (в среднем на 24%, p=0,04, коэффициент детерминации 0,09) общую двигательную активность животных. Включение других экстрактов в состав двухкомпонентных рецептур как самостоятельного фактора влияния на вариативность показателя общей двигательной активности животных, не оказывало достоверного влияния.

Для показателей ориентировочной и поисковой активности, а также агрессивности, какие-либо закономерности, связанные с включением в состав двухкомпонентных рецептур исследуемых экстрактов, выявлены не были.

Для показателя эмоциональной лабильности было установлено, что включение в состав двухкомпонентных рецептур экстракта валерианы ведет к выраженному (в среднем на 44%, p=0,05, коэффициент детерминации 0,079) снижению этого показателя. Для остальных базовых экстрактов их влияние на показатель эмоциональной лабильности животных в составе двухкомпонентных рецептур установлено не было.

Таким образом, проведенное исследование показало, что при формировании двухкомпонентных рецептур ***основной обязательной компонентой является экстракт корней валерианы***, который способен статистически достоверно снизить показатель эмоциональной лабильности животных. ***Вторым компонентом может выступать экстракт плодов боярышника***, так как он усиливает влияние валерианы на показатели психологической комфортности и эмоциональной лабильности, а также устраняет негативное влияние экстракта валерианы на общую двигательную активность животных.

Влияние однократного приема поликомпонентных рецептур на основе экстрактов растений с седативным и вегетостабилизирующим действием на показатели поведенческой активности животных в тесте открытого поля представлены в таблицах 59-60.

Таблица 59

Влияние трехкомпонентных рецептур на показатели поведенческой активности животных

Показатель	Плацебо	Хмель + валериана + пустырник	Хмель + валериана + боярышник	Хмель + пустырник + боярышник	Валериана + пустырник + боярышник
Общая двигательная активность	4,50 ± 1,71	3,34 ± 1,34 (75%, p=0,08)	4,50 ± 2,11	4,80 ± 1,98	4,71 ± 1,61
Ориентировочная активность	4,01 ± 1,08	3,73 ± 1,54	4,00 ± 1,14	4,24 ± 1,01	3,93 ± 1,02
Поисковая активность	2,90 ± 0,60	2,80 ± 1,18	2,53 ± 0,57	2,73 ± 0,73	3,00 ± 0,57
Эмоциональная лабильность	1,80 ± 1,72	1,75 ± 1,16	2,38 ± 1,30	2,00 ± 1,75	2,00 ± 1,60
Агрессивность	2,84 ± 0,86	1,88 ± 0,99 (**66%, p=0,01**)	1,38 ± 0,74 (**48%, p=0,001**)	1,38 ± 0,52 (**48%, p=0,001**)	1,38 ± 0,52 (**48%, p=0,001**)
Показатель комфортности	44	50	50	50	50

Главной особенностью трехкомпонентных рецептур является выраженное влияние на показатель агрессивности (снижение практически в 2 раза, $p<0,001$, коэффициент детерминации около 0,3).

Таблица 60

Влияние различных доз четырехкомпонентных рецептур на показатели поведенческой активности животных в тесте открытого поля

Показатель	Плацебо	Хмель + валериана + пустырник + боярышник		
		по 10 мг/кг каждого	по 25 мг/кг каждого	по 50 мг/кг каждого
Общая двигательная активность	4,50 ± 1,71	4,75 ± 1,78	4,48 ± 2,28	4,52 ± 1,95
Ориентировочная активность	4,01 ± 1,08	4,05 ± 0,95	4,00 ± 1,15	3,86 ± 1,22
Поисковая активность	2,90 ± 0,60	3,24 ± 0,98	3,33 ± 1,35	3,08 ± 0,49
Эмоциональная лабильность	1,80 ± 1,72	2,38 ± 2,07 (132%, p=0,43)	2,13 ± 1,36	1,50 ± 0,93
Агрессивность	2,84 ± 0,86	2,75 ± 1,67	1,63 ± 0,92	2,25 ± 0,71
Показатель комфортности	44	0 (**p=0,02**)	25 (p=0,2)	25 (p=0,2)

Также для рецептуры «Хмель + валериана + пустырник» была выявлена тенденция к снижению общей двигательной активности, которая была также характерна и для бинарной рецептуры «Валериана + пустырник».

Для различных доз четырехкомпонентных рецептур главной особенностью было снижение показателя комфортности животных, причем для рецептуры на основе доз 10 мг/кг – статистически достоверное (p=0,02). По всем остальным исследуемым показателям группы с приемом четырехкомпонентных рецептур не отличались от группы плацебо-контроля, как для доз 10, 25 так и 50 мг/кг.

Результаты влияния изучаемых экстрактов на показатель времени удержания животного на вертикальном стержне представлены в таблице 61. Ее анализ показывает, что снижение времени удержания животных на вертикальном стержне, свидетельствующее об ухудшении показателя статической мышечной выносливости, отмечается только при приеме экстракта хмеля в дозе 25 мг/кг и совместном применении хмеля и пустырника (двухкомпонентная рецептура). В то же время, позитивные сдвиги этого показателя были выявлены при применении экстракта боярышника в дозе 10 мг/кг, и четырехкомпонентном комплексе «хмель + валериана + пустырник + боярышник» в дозах по 10 и по 50 мг/кг. Показавшая себя в тесте открытого поля более перспективной рецептура, состоящая из экстрактов валерианы и боярышника, в тесте удержания животного на вертикальном стержне не проявляла какого-либо негативного действия.

Таким образом, наиболее положительно проявили свое влияние на поведенческую активность животных два препарата: сочетание экстрактов валерианы и боярышника по 10 мг/кг каждый, и экстракт боярышника в дозе 50 мг/кг. Основным достоинством бинарной рецептуры валерианы и боярышника является выраженное влияние на показатель психологической комфортности животных при умеренном снижении их эмоциональной лабильности и сохранении показателей физической работоспособности на уровне интактных животных. Основным достоинством высокой дозы (50 мг/кг) экстракта боярышника является его некоторое растормаживающее действие (умеренное повышение общей двигательной активности и агрессивности) в сочетании с умеренным позитивным влиянием на показатель эмоциональной лабильности (его снижение).

Таблица 61

Время удержания животных на вертикальном стержне при приеме исследуемых доз растительных экстрактов и их комбинаций

Экстракт	Доза, мг/кг	Среднее время удержания, сек	ΔT	P
Плацебо		136		
Хмель	10	119	-1	
	25	9	-6	0,09
	50	39	-1	
Валериана	10	27	-0,3	
	25	191	+3,5	
	50	35	-2	
Пустырник	10	53	-1	
	25	59	+1	
	50	288	+2,5	
Боярышник	10	154	+9,3	0,06
	25	118	+4,1	
	50	127	+3,9	
Хмель + валериана	10 + 10	40	-0,2	
Хмель + пустырник	10 + 10	119	-6,8	0,08
Хмель + боярышник	10 + 10	30	+0,7	
Валериана + пустырник	10 + 10	254	0	
Валериана + боярышник	10 + 10	99	-0,5	
Пустырник + боярышник	10 + 10	98	+1,6	
Хмель + валериана + пустырник	10 + 10 + 10	58	+1,3	
Хмель + валериана + боярышник	10 + 10 + 10	84	+4,8	
Хмель + пустырник + боярышник	10 + 10 + 10	52	-0,3	
Валериана + пустырник + боярышник	10 + 10 + 10	186	+1,1	
Хмель + валериана + пустырник + боярышник	10 + 10 + 10 + 10	250	+7,01	0,08
Хмель + валериана + пустырник + боярышник	25 + 25 + 25 + 25	134	+2,3	
Хмель + валериана + пустырник + боярышник	50 + 50 + 50 +50	424	+13,4	0,04

Для экстракта хмеля (50 мг/кг) и экстракта боярышника (10 и 25 мг/кг) в ходе исследования были выявлены отдельные умеренные по выраженности и с оцениваемой достоверностью на уровне статистических тенденций негативные признаки (снижение поисковой активности и уровня агрессивности), что снижало интегральную оценку положительных эффектов этих растительных экстрактов.

Суммарную негативную оценку получили все трехкомпонентные рецептуры, единственным характерным эффектом которых было выраженное снижение уровня агрессивности животных, а также бинарная рецептура «хмель + пустырник», для которой было выявлено большое число умеренно негативных сдвигов в поведенческой активности животных (снижение ориентировочной и поисковой активности, агрессивности, психологической комфортности, некоторым снижением уровня статической мышечной выносливости).

Остальные исследованные дозы растительных экстрактов и их комбинаций в целом не проявили выраженной активности в исследуемых экспериментальных моделях и не были рекомендованы для дальнейших исследований по разработке специализированных компонентов спортивного питания с вегетостабилизирующим и седативным действием.

Глава 15.

Персонализация фармакокоррекции спортивного стресса

Имеющиеся в литературе данные [60, 156, 349, 462] свидетельствуют о том, что индивидуально-личностные и конституциональные особенности человека могут существенно влиять на эффективность применения психофармакологических средств. Степень зависимости эффекта от личностных особенностей более выражена у средств медиаторного типа, чем метаболического [187-193, 207, 210-212, 223, 226]. Поэтому для решения вопроса об *индивидуальном подборе* стресс-протекторных препаратов было выполнено исследование детерминирующей роли личностных особенностей человека в эффектах применения в условиях психоэмоционального стресса *феназепама*, *грандаксина*, *глицина*, *пирроксана*, *фенибута*, *пирацетама*, *сиднокарба* и *этимизола*, а также комбинаций *феназепам + сиднокарб*, *пирацетам + бемитил* (бемитил, также как и афобазол, является производным меркаптобензимидазола, для которого также описывается транквилизирующий компонент действия). Исследования выполнялись в нескольких сериях с разными моделями стрессовой ситуации.

Основной была модель ***острого стресса***, ***связанного с угрозой для жизни*** (первый прыжок с парашюта, моделирование действий

по покиданию затопленного объекта). Некоторые препараты, предназначенные в основном для курсового приема, изучались на модели ***хронического стресса смены жизненных ролей*** (первые месяцы после призыва в вооруженные силы на срочную службу).

В исследовании на модели стресса витальной угрозы (первый парашютный прыжок) принимало участие в качестве испытателей–добровольцев 105 курсантов школы ДОСААФ, которые за час до прыжка с парашютной вышки принимали один из исследуемых препаратов или плацебо. Выбор препарата или плацебо (все – в одинаковых крахмальных капсулах) проводилось случайным образом двойным слепым методом. В сформированных таким образом экспериментальных группах было по 15 человек. О состоянии психоэмоционального стресса судили по показателю ситуационной тревожности теста Спилбергера–Ханина, определяемому на вышке непосредственно перед прыжком. В этой серии работы изучались минимальные разовые эффективные дозы препаратов: феназепама – 0,0005 г; пирацетама – 0,4 г, пирроксана – 0,03 г; сиднокарба – 0,01 г; фенибута – 0,25 г; этимизола – 0,1 г.

Вторая модель стресса витальной угрозы заключалась в выполнении неподготовленными молодыми мужчинами (78 человек) возраста 18-23 лет тестового задания по аварийному покиданию в защитном снаряжении затопленного на глубине 7,5 м объекта (макет отсека подводной лодки) через узкую трубу торпедного аппарата. В этой серии исследования изучались стресспротекторные эффекты *феназепама* в дозе 0,0005 г, *фенибута* в дозе 0,25 г, комбинации *пирацетама* в дозе 0,6 г и *бемитила* в дозе 0,25 г, комбинации *феназепама* 0,0005 г и *сиднокарба* в дозе 0,01 г. Все препараты принимались однократно, за час до начала тестового задания.

Фоновые показатели, включая клинические шкалы теста MMPI, опросников Спилбергера–Ханина, Айзенка и Стреляу, регистрировались в ходе обычных занятий в школе ДОСААФ за неделю до парашютных прыжков. Для оценки степени стресс-протекторного действия препаратов рассчитывался индекс защиты (ИЗ), который показывал, какую часть изменений, возникающих под влиянием стресса в плацебо-группе, компенсирует прием препарата: ИЗ=(Хпл–Хпр)/(Хпл-Хф), где Хф – фоновые среднегрупповые значения тревожности; Хпл – значения при приеме плацебо; Хпр – значения при приеме препарата.

Перед выполнением задания у участвующих в нем добровольцев отмечались следующие признаки стресс-реакции: повышенная потливость (у 76%), сердцебиение (у 64%), чувство нехватки воздуха (у 43%), неуверенность (у 43%), страх (у 18%), тревога (у 12%), у 3% участников фиксировалось желание снять снаряжение и прекратить выполнение задания. Сразу после успешного завершения задания у добровольцев отмечалось следовое повышение актуальной тревожности (на 11%), снижение латентного периода простой сенсомоторной реакции (на 7%), повышение уровня настроения (на 13%), в среднем на 36% увеличивалась частота сердечных сокращений в покое.

Анализ полученных результатов проводился по следующему алгоритму: оценивалась эффективность приема препарата в целом по группе; выявлялись достоверные корреляционные связи показателя ситуационной тревожности перед парашютным прыжком с личностными показателями; формировались подгруппы лиц с определенными психологическими особенности, у которых выявлен максимальный эффект конкретного препарата; повторно оценивалась эффективность применения этого препарата уже в данной подгруппе испытателей [464].

Результаты исследования (таблица 62) показали, что первый прыжок с парашютной вышки (модель 1) является стрессовым фактором, приводящим к повышению уровня ситуационной тревожности в среднем на 15%. К нашему удивлению, в среднем по группе феназепам в этой ситуации не проявил стресс-протекторного действия. Наиболее выраженное влияние на тревожное состояние оказали сиднокарб, фенибут и пирацетам, которые у здоровых молодых людей снижали тревожную симптоматику ожидания, вероятно, за счет характерного для этих препаратов общего улучшения настроения и самочувствия. Эффект пирроксана и этимизола был выражен умеренно.

В экспериментальной модели 2 при примерно близком повышении уровня ситуационной тревожности, степень стресса при воздействии был несколько выше за счет физиологического компонента (выполнение физической работы в изолирующем снаряжении). Вероятно, именно с этим может быть связана и более высокая антистрессовая защита изучаемых препаратов (так, феназепам в модели 1 в недифференцированной группе имел индекс защиты 0,2, а в модели 2 – 1,50).

Таблица 62

Сравнительная характеристика эффективности стресс-протекторов при индивидуальном подборе на основе личностных характеристик (реактивная тревожность и индекс защиты, X±m)

Препарат	Недифференцированная группа		Дифференцированная группа	
	тревожность	индекс защиты	тревожность	индекс защиты
Модель 1				
Фон	36,3±0,9			
Стресс + плацебо	42,1±1,0	0		
Стресс + феназепам	40,9±1,5	0,20	33,7±0,6**	1,47
Стресс + пирацетам	37,5±1,9*	0,79	35,1±0,9**	1,20
Стресс + пирроксан	39,6±1,5	0,43	36,6±1,1*	0,95
Стресс + фенибут	37,0±2,7*	0,88	34,7±1,2**	1,28
Стресс + сиднокарб	36,6±1,4*	0,95	35,4±0,6*	1,15
Стресс + этимизол	39,1±2,1	0,52	36,0±1,1*	1,05
Модель 2				
Фон	38,5 ± 1,2			
Стресс + плацебо	42,9 ± 1,2	0		
Стресс + феназепам	36,3 ± 1,4 ***	1,5	33,7 ± 0,6 **	2,09
Стресс + пирацетам + бемитил	36,4 ± 1,8 *	1,48	32,0 ± 1,7 **	2,48
Стресс + фенибут	35,5 ± 1,6 *	1,68	31,7 ± 1,2 **	2,54
Стресс + феназепам + сиднокарб	34,6 ± 1,4 *	1,88	30,9 ± 0,6 ***	2,72

Примечание. Отличия от показателей плацебо-контроля:
* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

Результаты исследования по 2 экспериментальной модели стресса показывают, что у лиц, получавших феназепам, отмечалось выраженное снижение тревожности как перед выполнением упражнения, так и после него (на 29% и 24% соответственно), однако при этом снижалась скорость выполнения некоторых психофизиологических тестов, в частности, теста на переключение внимания «Красно-черные таблицы» (на

21%). У лиц, получавших фенибут, тревожность уменьшалась на 31%, а при приеме комбинации пирацетама с бемитилом – на 30%. В последней группе отмечена также более высокая уверенность в себе. У лиц, получавших комбинацию феназепама с сиднокарбом, отмечалось самое выраженное снижение тревожности (на 32%), более высокие показатели интереса к работе, настроения, бодрости, уверенности в себе.

При корреляционном анализе результатов в группе **плацебо** (суммарно, по обоим моделям) было установлено, что наиболее подвержены эмоционально-стрессовому воздействию лица, личностный профиль которых характеризуется более высокими значениями по шкалам ипохондрии, депрессии, истерии, психопатический и шизоидных акцентуаций, психастении, интроверсии, личностной тревожности. Наличие в личностном психологическом профиле обследуемого повышенных значений по какой-либо из названных психологических шкал позволяет отнести его в категорию лиц, чувствительных к психоэмоциональному стрессу, и, следовательно, определяет потребность в стресс-протекторных средств. Лица, в психологическом профиле которых отсутствуют прострессорные акцентуации, более устойчивы к действию психоэмоциональных стрессовых факторов, и, как правило, не нуждаются в профилактическом приеме стресс-протекторов.

Корреляционный анализ выраженности реактивной тревожности после применения препаратов с личностными характеристиками обследуемых показал, что **феназепам** оказывал стресс-протекторное действие в первую очередь у лиц, характеризующихся депрессией, психопатическими акцентуациями, психастенией, интраверсией, личностной тревожностью, нейротизмом и чрезмерно высокой подвижностью нервных процессов (то есть практически у большинства лиц с высокой чувствительностью к стрессу). В то же время он не был эффективен у обследуемых со склонностью к истероидным реакциям, слабостью процессов возбуждения в ЦНС, а у лиц с ипохондрическими признаками, шизофреническими акцентуациями, выраженной экстраверсией, низкой подвижностью нервных процессов – усиливал реактивную тревожность. Последней категории лиц прием феназепама как стресс-протектора противопоказан.

Совместный прием **феназепама с сиднокарбом** оказывал наиболее отчетливый стресс-протективный эффект у лиц со склонностью ипохондрии, депрессии, психастении, интроверсии, высокой личностной тревожностью, но не у лиц с истерическими акцентуациями характера.

Дневной транквилизатор из группы α-адренолитиков **пирроксан** оказался эффективным для лиц с преобладанием процессов торможения, признаками депрессии, нейротизма, личностной тревожностью. У остальных испытателей с выраженным нервно-эмоциональным напряжением эффект этого препарата был значительно ниже, а у лиц со слабостью процессов торможения – проявлялся возрастанием выраженности психоэмоционального стресса.

Дневной транквилизатор из группы ГАМК-эргических средств **фенибут** оказывал стресс-протекторный эффект у лиц с избыточно высокой подвижностью нервных процессов, признаками нейротизма, ипохондрии или шизофренических акцентуаций. Стресс-протекторный эффект в отношении испытателей с высокими значениями нейротизма у фенибута был выражен даже в большей степени, чем у феназепама, что предопределяет его показанность данной категории людей. В то же время у лиц с низкой подвижностью нервных процессов фенибут, как и бензодиазепиновые транквилизаторы, может усиливать выраженность психоэмоционального напряжения.

Препарат ноотропного действия **пирацетам** (а также его **комбинация с бемитилом**) проявлял стресс-протекторный эффект у добровольцев с признаками ипохондрии, психастении, истерических или шизофренических акцентуаций, то есть практически у того круга лиц, для которых феназепам был не эффективен.

Психостимулятор **сиднокарб** проявлял стресс-протекторный эффект у лиц со склонностью к ипохондрии, депрессии, интраверсии, преобладанием процессов торможения в ЦНС, высокой личностной тревожностью. В то же время у обследуемых с психопатическими акцентуациями, истероидными реакциями, ослабленными процессами торможения в ЦНС сиднокарб усиливал выраженность психоэмоционального напряжения и, следовательно, противопоказан контингенту лиц с подобными психологическими особенностями.

Этимизол, обладающий широким спектром влияний на ЦНС с преимущественным действием на центры нейроэндокринной регуляции и подкорковые структуры мозга, проявлял стресс-протекторное действие у лиц с признаками истероидных и психопатических акцентуаций, гипоманиакальностью.

После формирования личностного профиля активности препаратов дальнейший анализ их эффективности проводился в дифференцированных группах, в состав которых отбирались только те лица, психологи-

ческий профиль которых соответствовал хотя бы по одному показателю психологическому профилю активности препарата. Эти данные были отражены в таблицах 62-63 в колонках «Дифференцированная группа».

В ходе оценки динамики психофизиологического состояния молодых военнослужащих по призыву, испытывающих комплексный стресс смены жизненных ролей в первые три месяца военной службы, было установлено, что в фармакологической коррекции нарушений оптимального течения адаптационных процессов на этом периоде службы нуждаются 16 – 18% военнослужащих. Для этой группы были характерными низкие значения бодрости на фоне повышенного количества соматических жалоб на самочувствие, недостаточное качество поведенческой регуляции, осознаваемое психическое напряжение, ригидность (или шизоидность) мышления

Короткое курсовое (5 дней) применение дневных транквилизаторов (грандаксин по 50 мг 2 раза в день; фенибут по 250 мг 2 раза в день, глицин по 200 мг 2 раза в день сублингвально) способствовало оптимизации состояния молодых военнослужащих (таблица 63), находящихся в состоянии хронической дезадаптации.

При приеме военнослужащими в состоянии стрессовой дезадаптации **грандаксина**, после курса фармакотерапии отмечалось повышение уровня бодрости (на 41,5%) и самочувствия (на 23%), повысилась степень психологического комфорта (на 24%), снизилось количество соматических жалоб (на 39,6%), до оптимального уровня уменьшилась как ситуационная, так и личностная тревожность (соответственно на 23,1% и 20,5%). При этом нивелировалась избыточная симпатикотония (уменьшился вегетативный индекс Кердо и ЧСС, нормализовался вегетативный индекс теста Люшера), увеличилось время задержки дыхания, что свидетельствует об увеличении резервов кардиореспираторной и дыхательной систем (на 12%). Выявленные положительные сдвиги в основном сохранялись на протяжении 2 недель после завершения курсового приема грандаксина.

Корреляционным анализом установлено, что наиболее эффективна такая доза и схема применения грандаксина у лиц с низкой самооценкой состояния, сниженными функциональными резервами организма, выраженной симпатикотонией, высокой параноальностью и тревогой. В то же время при превалировании в психологическом профиле молодых мужчин признаков невротизации (ипохондричность, депрессивность, истеричность, «женский» тип эмоционального реагирования) грандаксин демонстрировал менее выраженную эффективность.

Таблица 63

Сравнительная характеристика динамики психофизиологических показателей при коррекции процессов дезадаптации коротким курсовым применением дневных транквилизаторов в недифференцированной группе и группе, сформированной с учетом индивидуальных личностных особенностей

Препарат	Недифференцированная группа, % к плацебо				Дифференцированная группа, % к плацебо			
	Бодрость	ПК	СТ	РВ	Бодрость	ПК	СТ	РВ
Грандаксин	+41,5 **	+24,0 *	-23,1 **	+12,4	+89,0 ***	+55,3 **	-38,0 ***	+25,1 *
Фенибут	+25,3 *	+19,4 *	-26,2 **	+11,8	+33,5 *	+26,9 *	-50,9 **	+20,3 *
Глицин	+35,3 **	+16,4 *	-1,9	+19,1 *	+70,0 ***	+18,5 *	-29,4 *	+26,4 **

Примечания: ПК – психологический комфорт, СТ – ситуационная тревожность, РВ – резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем; Достоверность различий между плацебо-группой и приемом препарата * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

При наличии сформировавшихся признаков дезадаптации у молодых мужчин короткий курсовой прием **фенибута** в недифференцированной группе приводил к однотипному (по сравнению с эффектом грандаксина), но менее выраженному противострессовому действию. При этом после первых двух приемов фенибута у 15% добровольцев была отмечена избыточная сонливость, у 5% – изжога, которые проходили самостоятельно, и не наблюдались при дальнейшем приеме препарата. Длительность следового противострессового эффекта после приема фенибута была менее выражена, чем при применении грандаксина. Так, спустя 2 недели после курсового применения фенибута, перестала проявляться его стресспротекторная активность в отношении вегетативных показателей и функциональных резервов организма (увеличение ЧСС в покое, снижение времени задержки дыхания).

Наиболее эффективен прием фенибута был у лиц с высоким уровнем неосознаваемого психического напряжения, психастений, доминантностью. В то же время, при превалировании в лич-

ностном психологическом профиле высокой фрустрационной напряженности, астении, низких уровней личностного адаптационного потенциала, эмоциональной устойчивости и моральной нормативности, действие фенибута могло быть недостаточно эффективным.

Применение **глицина** в условиях хронического стресса в недифференцированной группе сопровождалось хорошей эффективностью по психофизиологическим показателям (бодрость, спокойствие, психологический комфорт) и максимально выраженным воздействием на уровень функциональных резервов организма. При этом в недифференцированной группе глицин практически не влиял на показатели тревожности. Следовой защитный эффект глицина через 2 недели после прекращения курсового приема уже практически не определялся. Наиболее эффективным применение глицина было у лиц с признаками психастении, гипомании, фрустрированности, эмоциональной неустойчивости, беспокойством, выраженной астенией. Менее эффективным глицин был при курсовом применении у лиц с высоким уровнем тревожности, неосознаваемого психического напряжения, доминантности.

Выбор индивидуально-оптимального стресс-протекторного средства осуществляется по результатам психофизиологического обследования с помощью данных, суммированных в таблице 64. По результатам выполнения тестов МЛО и Спилбергера– Ханина определяются выраженные психологические акцентуации конкретного обследуемого, которые затем сопоставляются с данными таблицы 64. Так, при выраженной ипохондрии могут применяться фенибут, пирацетам, сиднокарб; при депрессии – феназепам, пирроксан, сиднокарб; при истерии – пирацетам, этимизол; при психопатии – феназепам, этимизол; при женском типе эмоционального реагирования – пирацетам; при психастении – феназепам и пирацетам; при шизофренических акцентуациях – фенибут и пирацетам; при маниакальном возбуждении – этимизол; при социальной интроверсии – феназепам и сиднокарб; при высокой личностной тревожности – феназепам, пирроксан, сиднокарб. Более сложная задача возникает, если у индивидуума выявляются акцентуации по нескольким психологическим шкалам. Тогда подбирается такой состав рецептуры, который полностью перекрывает «профиль» личностных акцентуаций человека [311, 313].

Таблица 64

Выбор индивидуального стресс-протекторного препарата по результатам психофизиологического обследования лиц с высоким уровнем ситуационной тревожности

Препарат	Психологическая шкала										
	Hs	D	Hy	Pd	Mf	Pa	Pt	Sc	Ma	Si	ЛТ
Феназепам	X	+		+			+	X		+	+
Фенибут	+					+		+			
Пирроксан		+									+
Пирацетам	в		+		в	+	+	+			
Сиднокарб	+	+	X	X						+	+
Этимизол			+	в					в		
Феназепам + сиднокарб	+	+	н				+			+	+
Пирацетам + бемитил	+		+	+		+	+	+		+	
Грандаксин	н	н	н		н	в		н			в
Глицин							+		в		н

Примечание: “+” – препарат эффективен как при повышенных, так и существенно сниженных показателях соответствующей шкалы; “X” – препарат противопоказан при акцентуациях по данной шкале, так как у этих лиц усиливает выраженность стресс-реакций; “в” – препарат эффективен только при высоких значениях показателя по данной шкале, «н» – препарат эффективен при нормальных и сниженных показателях по шкале. Hs–Si – клинические шкалы МЛО (Hs – ипохондрия, D – депрессия, Hy – истерия, Pd – психотические отклонения, Mf – женский тип эмоционального реагирования, Pa – паранояльность, Pt – психастения, Sc – шизофрения, Ma – маниакальность, Si – социальная интроверсия); ЛТ – шкала личностной тревожности теста Спилбергера–Ханина.

Глава 16.

Поиск противострессовых фармакологических средств

К числу наиболее вероятных эндогенных лигандов бензодиазепиновых рецепторов, участвующих в работе ГАМК-звена стресс-лимитирующей системы организма, относят эндогенные пиримидины. Поэтому эта группа соединений, несомненно, является перспективной для поиска новых, естественных для организма, противострессовых средств. В свое время нам представилось чрезвычайно интересным проверить, обладают ли эндогенные пиримидины стресспротекторной и нейропсихотропной активностью? Результаты этой работы нашли отражение в главе 10 этого тома Очерков.

При экстраполяции на человека данных фармакокинетических исследований с курсовым приемом оротовой кислоты выявлено, что, начиная с 7-го дня приема оротовой кислоты содержание уридиловых нуклеотидов и нуклеозидов начинает доминироватьчто коррелирует с появлением выраженного клинического эффекта [184, 542, 556]. В реализации антистрессорной активности оротата калия ведущую роль, очевидно, играет активация обладающих мощным стресс-протективным действием серотонин- и ГАМК-ергических систем головного мозга [101-104, 184, 202, 203, 549], в реализации антиневротической активности – взаимодействие уридина с бензодиазепиновыми и имипраминовыми рецепторами.

Проведенные в нашей лаборатории исследования по изучению анксиолитической активности производных пиримидинового ряда привели к выявлению противотревожной активности у эндогенных пиримидинов — ***оротовой кислоты*** и ***уридина.*** Для последнего препарата в головном мозге были обнаружены места специфического связывания, с которых нуклеозид вытеснялся как бензодиазепиновыми транквилизаторами, так и трициклическими антидепрессантами. При этом в спектре психотропной активности эндогенных пиримидинов была выявлена антидепрессивная активность. Кроме того, установлено, что метилурацил, угнетая активность уридин-фосфорилазы, препятствует превращению уридина в урацил, т.е. способствует накоплению эндогенного анксиолитика [184, 202, 539, 541].

Эффекты оксо–пиримидинов и оксазолонов

Новые синтетические аналоги пиримидинов были созданы на основе полученных эффектов эндогенных природных веществ. Была синтезирована группа структурных аналогов пиримидина — 4-оксо-пиримидинов и их синтетических предшественников 4(5H)-оксазолонов, относительно малотоксичных соединений, обладающих антистрессорной и выраженной психотропной, адаптогенной и избирательной в отношении ЦНС анаболической активностью.

Из полученных путем направленного синтеза в НИИ химии природных соединений РГУ профессором Г.Н. Дорофеенко и Ю.И. Рябухиным 4-оксо-пиримидинов и их химических «родственников» 4(5H)-оксазолонов выявлено антистрессорное действие у соединений с транквилизирующей и психостимулирующей активностью [197].

Вещества с антистрессорной и транквилизирующей активностью:

местизолон – 2-(4-метоксистирил)-5,5-диметил-4(5H)-оксазолон);
альмезолон – 2-α-метил-β-(4-метоксифенилвинил-5,5-диметил-4(5H)-оксазолон;
стиризолон – 2-(3,4-диметоксистирил)-5,5-диметил-4(5H)-оксазолон;
дифемидон – 2-метил-5,6-дифенил-4(3H)-пиримидон;
стиармидин – 2-стирил-3-(о-метоксифенил)-6-метил-4(4H)-пиримидон.

Вещества с антистрессорной и психостимулирующей активностью:

аримидин – 2,6-диметил-3-(о-метоксифенил)-4(3H)-пиримидон;
квартамидон – 2-метил-5-этил-6-фенил-4(3H)-пиримидон;
метоксидин – 2-(4-метоксистирил)-3-(о-метоксифенил)-4(3H)-пиримидон.

На основании данных экспериментов и полученной в процессе их выполнения информации об общей фармакологической активности исследуемых соединений нашему сотруднику М.И. Хайтину [226] удалось установить, что все испытуемые вещества в широком диапазоне доз обладают психотропным действием. Уже на первом этапе испытаний наиболее интересные поведенческие изменения, такие как легкая приручаемость, устранение страха, снижение агрессивности, повышенная групповая активность и игривость были отмечены у 4-оксо-3,4-диги-

дропиримидина с рабочим названием стиармидин. Средняя смертельная доза большинства испытуемых соединений при внутрибрюшинном введении выходила за пределы 500 мг/кг, а при подкожном введении превышала 1000 мг/кг, что позволяет отнести 4(3H)-пиримидины и 4(5H)-оксазолоны к малотоксичным веществам.

По характеру влияния на спонтанную двигательную активность при различных уровнях дозирования испытуемые вещества были разграничены на две группы. Группа 4-оксопиримидинов, в широком диапазоне доз увеличивающая двигательную активность подобно фенилалкиламинам, включала аримидин, квартамидон и метоксидин. В отличие от классических представителей класса психостимуляторов, эти соединения не способствовали интенсивному повышению ориентировочного компонента двигательной активности, но, вместе с тем, они вызывали характерный для психостимуляторов антифобический эффект на высоте пика двигательной активности. Эти вещества обнаружили свойство значительно усиливать центедриновую моторную гиперактивность и ослаблять снотворный эффект гексенала. В комплексе с особенностями их влияния на спонтанную двигательную активность это свидетельствует о наличии у них антистрессорных и психостимулирующих свойств. Наибольшую активность по всем используемым нами тестам обнаружил *метоксидин,* имеющий метоксистирильный радикал во втором положении и арильную группировку в положении 3 у атома азота.

Ко второй группе веществ по общности их влияния на спонтанную двигательную активность были отнесены 4(5H)-оксазолоны — местизолон, альмезолон, стиризолон, и 4-оксопиримидины: стиармидин и дифемидон. Вызывая достоверное повышение двигательной активности в дозах 5-20 мг/кг, эти вещества в более высоких дозах вызывали угнетение двигательной активности и ориентировочной реакции, определяя этим свойством свою принадлежность к нейролептикам и транквилизаторам. Вещества второй группы достоверно ослабляли моторную гиперактивность, вызванную центедрином, подавляли рефлекс избегания, усиливали снотворный эффект гексенала, увеличивали пороги электротока, вызывающего «бой самцов», обладали противосудорожным эффектом. Наиболее выраженной антистрессорной активностью обладали *стиармидин* и *стиризолон.* Стиармидин в дозе 20 мг/кг достоверно увеличивал анальгический эффект фентанила и удлинял продолжительность его действия, не обладая собственным антиноцицептивным эффектом. Соединения второй группы оказывали выраженное влияние на психо-

физиологическую структуру поведения крыс, что удалось обнаружить с помощью метода «открытого поля». 4-оксопиримидины и, особенно стиармидин, снижали проявление страха и не вызывали понижения двигательной и исследовательской активности у эмоционально-пассивных крыс в 3-й фазе активности в «открытом поле». Это свидетельствует о наличии у них специфического активирующего и анксиолитического эффектов, свойственных транквилизаторам.

С целью изучения механизмов центрального действия наиболее активных соединений, которыми были признаны метоксидин и стиармидин, а также для более детальной идентификации их психофармакологической активности, был произведен комплексный компьютерный анализ энцефалограмм головного мозга животных. На основании этого анализа выявлены информативные параметры влияния препаратов на биоэлектрическую активность мозга.

Было показано, что ***стиармидин*** обладает фазным активирующе-депримирующим действием на электрическую активность мозга. Наиболее информативными структурами головного мозга, которые не только отличались высоким уровнем реагирования на вещества, но и включали в себя показатели, отражающие изменения электрической активности других мозговых образований, были прореальная извилина и дорсальный гиппокамп. Учитывая фазность действия стиармидина, которая достоверно проявлялась и в изменениях биоэлектрической активности, мы сочли необходимым определить информативные показатели для активирующей (через 1-2 часа) и депримирующей фазы (через 3-4 часа после введения), соответственно.

Анализ степени сходства информативных характеристик электроэнцефалограмм в условиях действия испытуемых соединений с интегральными комплексными показателями эффекта моноаминов и психотропных средств показал, что в наибольшей степени в информативных параметрах стиармидина представлены элементы активности диазепама. Кроме того, в информативных показателях стиармидина были представлены параметры эндогенно накопленного серотонина, гексенала, имипрамина, аминазина и этаперазина, что согласуется с взглядами ряда исследователей на отсутствие четких границ между отдельными группами психотропных средств. В свете данных этого анализа, стиармидин был определен нами как вещество с преимущественно антистрессорной и транквилизирующей активностью, в наибольшей степени приближающейся по характеру влияния на электрическую активность мозга к

производным 1,4-бензодиазепина с элементами активности фенотиазиновых нейролептиков и трициклических антидепрессантов, в механизме которого присутствует центральный серотонинопозитивный и фазно-адренопозитивный и адренонегативный компоненты.

В процессе исследования нейрохимических механизмов фармакодинамических эффектов стиармидина было установлено, что это соединение в относительно невысоких дозах, в условиях хронического введения обладает центральной анаболической активностью (увеличивает содержание РНК и белка в мозге), значительно превосходящей аналогичное действие метилурацила. В дозе 20 мг/кг стиармидин достоверно повышал содержание в мозге серотонина, что подтверждает присутствие в спектре психофармакологической активности стиармидина антидепрессивного компонента, ранее установленного нами с помощью математического анализа энцефалограмм. Наряду с повышением содержания в мозге серотонина, стиармидин увеличивал содержание адреналина в надпочечниках, крови и мозге, что является одним из показателей адаптогенной активности. Он вызывал снижение в мозге концентрации норадреналина, подтверждающее обнаруженный нами элемент нейролептической активности стиармидина, что отчасти раскрывает механизм его анти-стрессорного действия.

Стиармидин активно влиял на процессы перекисного окисления липидов биологических мембран мозга, в относительно малых дозах проявляя антиоксидантную активность и, в то же время, вызывая потенциальную предрасположенность мозгового субстрата к усилению перекисного окисления. Тесная связь усиления и ослабления перекисного окисления с процессами проницаемости мембран нейронов, что во многом определяет функциональное состояние ЦНС, в частности, уровень активации и интенсивность синтетических процессов, позволяет считать влияние стиармидина на перекисное окисление в мозге одним из центральных моментов формирования многих фармакологических эффектов этого вещества.

Исследование адаптогенной активности стиармидина, метоксидина и других соединений обнаружило, что метоксидин увеличивает выносливость крыс к стрессу, вызванному дозированной физической нагрузкой (бег). Он также достоверно увеличивает время средней длительности жизни мышей в условиях гипоксической гипоксии, что является весьма интересным сочетанием антистрессорных свойств у соединений с психостимулирующей активностью.

Противогипоксический эффект был обнаружен у 4-оксопиримидинов и 4(5Н)-оксазолонов с транквилизирующей активностью; максимально выраженным эффектом обладал стиармидин, что удалось связать с особенностями его физико-химических свойств, а также его возможным стабилизирующим действием на мембраны нейронов в фазу антиоксидантного действия.

Стиармидин проявил себя как достаточно эффективное средство для фармакологической коррекции экспериментального стресса на моделях неврозоподобного состояния кошек, вызванного стиролсодержащей смесью летучих компонентов полимерного материала ПЭ-246. Это, по-видимому, объясняется транквилизирующей и адаптогенной активностью стиармидина, а также его возможным специфическим действием в качестве структурно близкого антагониста ведущего токсического компонента.

Резюмируя данные, полученные в нашей лаборатории, можно констатировать наличие класса антистрессорных средств в ряду как эндогенных, так и новых пиримидиновых производных, полученных путем направленного синтеза. Этот постулат аргументируется следующими результатами.

Стиармидин и квартамидон обладают наиболее выраженной противогипоксической активностью, которая также обнаружена у местизолона, альмезолона, метоксидина и дифемидона.

Метоксидин, наряду с психостимулирующей и противогипоксической активностью, обладает свойством увеличивать выносливость животных к физическим нагрузкам.

Все испытуемые соединения обладают относительно низкой токсичностью; наименее токсичны стиризолон (ДМТ=1310 мг/кг) и стиармидин ($ЛД_{50}$=460 мг/кг).

Наиболее выраженной психостимулирующей активностью обладают метоксидин**,** который в широком диапазоне доз увеличивает спонтанную двигательную активность крыс, потенцирует стимулирующее действие центедрина**,** ослабляет снотворный эффект гексенала.

Из всех исследованных соединений наибольший интерес представляет стиармидин, который обладает наиболее выраженной транквилизирующей активностью; специфическим активирующим и антифобическим действием, в дозах более 30 мг/кг тормозит ориентировочную реакцию, ослабляет эффекты психостимуляторов и судорожное действие коразола**,** усиливает снотворный эффект гексенала и анальгетическое действие фентанила**,** не вызывает снижения двигательной и исследовательской активности эмоционально-пассивных крыс в третью фазу активности в условиях «открытого поля».

Стиармидин в дозе 20 мг/кг при пероральном введении повышает содержание РНК, общего белка и адреналина в мозговой ткани крыс, а также вызывает характерные для реакции повышенной активации изменения количественного соотношения форменных элементов белой крови, что показывает его центральную анаболическую активность и адаптогенные эффекты.

Ведущими информативными параметрами активирующей фазы действия стиармидина являются увеличение модулей переходных процессов мозга (МППМ) животных (кошки, обезьяны макаки-резус) в диапазонах 0,5-2, 5-7, 11-18 Гц в энцефалограмме от прореальной извилины, а также повышение МППМ в области 9-13 Гц в электроэнцефалограмме от дорсального гиппокампа. Ведущими информативными параметрами депримирующей фазы действия стиармидина являются увеличение МППМ в диапазонах 0,5-4, 12-15, 29-30 Гц при снижении на участках 5-8, 16-28 Гц в электроэнцефалограмме от дорсального гиппокампа и возрастание уровня когерентности в диапазонах 0,5-3 и 10-12 Гц между электрограммами сопряженных с гиппокампом структур лимбической системы.

Основными информативными параметрами центрального действия производных 1,4-бензодиазепина является избирательное увеличение МППМ в диапазонах 8-12, 10-12 Гц в ЭГ прореальной извилины и дорсального гиппокампа, что может быть использовано в качестве дифференциального критерия транквилизирующего эффекта нейротропных веществ [197].

Эустресс, копинг и преодоление дистресса

В отличие от негативного типа стресса, с которым организм не в силах справиться (дистресс) существует понятие *эустресса*, имеющего два значения – «стресс, вызванный положительными эмоциями» и «умеренный, несильный стресс». Если дистресс подрывает здоровье спортсмена и может привести к тяжелым заболеваниям, то эустресс помогает ему справиться с нарушением или утратой спортивной формы при сверхсильных и травмирующих воздействиях. Снижению вредоносных факторов дистресса способствуют «спортивная злость», как реакция на стресс. Но она может превратиться в гнев и самоагрессию человека, которые уже входят в категорию патологии.

Помимо мотивационных и волевых стимулов в большинстве видов спорта присутствуют элементы «позитивной» агрессии. В связи с этим в батарею исследовательских тестов при изучении перспективных для спор-

та препаратов включаются **тесты на агрессивное поведение** (определение порога электрической стимуляции, при которой помещенные в тесные условия два животных начинают демонстрировать агрессивное поведение). Включение этой методики в батарею тестов обосновано, во-первых, тем, что умеренное повышение агрессивности многими специалистами в области спорта расценивается как важный компонент психологической готовности к соревнованиям, настроенности на победу. С другой стороны, повышение порога агрессивности отражает рост толерантности стрессу, что способствует более адекватному течению восстановительных процессов в межсоревновательный и тренировочный периоды.

Наличие агрессии в поведении крыс в определённые периоды исследования может объяснять работа т.н. «копинг-механизмов» (когнитивных, эмоциональных и поведенческих стратегий, используемых для того, чтобы справиться со стрессом (рис. 25).



Рис. 25. Гипотетическая схема защитных механизмов при спортивном стрессе [203].

Копинг, как явление преодоления стресса, включает когнитивные, психоэмоциональные и поведенческие попытки индивида адаптироваться к изменениям жизненных ситуаций у человека или внешних воздействий у животных. Если рассмотреть стресс как фактор требований, превышающих возможности системы и вызывающих напряжение, тревогу, потребность в дополнительной энергии, предельные психофизиологиче-

ские усилия, то копинг являет собой способы нивелирования этих требований и предотвращения спортивного дистресса.

Нам представляется существенным изучить действие фармакологических средств, включая синтетические пептиды, на агрессивность и копинг-механизмы защиты от стресса. С точки зрения объективизации исследования, мы использовали методику ультразвуковой вокализации животных.

Установив, что различные функциональные, стрессовые и др. состояния оказывают влияние на вокализацию животных в ультразвуковом диапазоне, нами был также проведен опыт по изучению вокализации крыс в состоянии агрессии и тревоги (т.н. «бой самцов»). Эксперимент проводился на 2 пятимесячных самцах крыс линии WAG/GY. Животные помещались в клетку с электризованным полом, и в течение 5 минут записывалась их вокализация в обычном (комфортном) состоянии. Затем, в этой же клетке, с помощью подачи тока (25-35 В) добившись агрессивного поведения самцов по отношению друг к другу, записывали ультразвук (одним микрофоном у двух самцов одновременно). СПМ ультразвука в состоянии «боя самцов» по сравнению с состоянием комфорта (рис. 26) характеризовалась ростом этого показателя на несколько порядков в диапазонах 20-30 и 45-70 кГц, с пиком в области 22-23 кГц (СПМ ≥10 дБ/Гц).

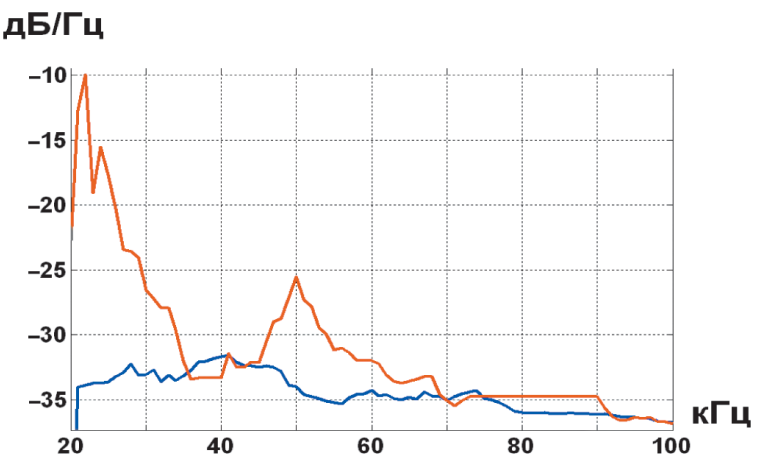


Рис. 26. График изменения спектральной мощности ультразвука у крыс в состоянии «боя самцов». Синяя линяя – исходное состояние спокойного бодрствования, красная – спектральная плотность мощности во время «боя самцов».

Наименьшие значения СПМ в данном состоянии зафиксированы около 97-100 кГц (менее -35 дБ/Гц).

Нами исследовались оригинальные пептидные соединения, в том числе Пепт-9 (P_9), проявивший в этом исследовании максимальную активность. Тест проводится на самцах крыс в возрасте 2-3 мес. В начале эксперимента подбираются пары самцов, склонные к агрессивному поведению, проявляющемуся в борьбе (соперничеству) друг с другом под воздействием электрического тока. Животные помещаются в клетку, на пол которой подаётся ток постепенно возрастающей силы. В момент достижения агрессивной позы (вставание самцов на задние лапы, стойка) фиксируется напряжение подаваемого электрического тока (в вольтах – В), и тест завершается. Перед экспериментом записываются фоновые данные, следующий тест проводится в заданный период исследования. Результаты исследования отражены в таблице 65.

Таблица 65

Влияние пептидного препарата Пепт-9 в дозе 10 мг/кг на агрессивное поведение крыс при ежедневном ректальном введении

Показатель	Контроль	Пепт-9
Напряжение электрического тока, в вольтах		
фон	28,9±1,85	34,2 ± 2,01
7 день	30,1±2,12	44,8 ± 1,64
14 день	30,2±1,98	37,8 ± 3,66
21 день	31,3±1,66	16,3 ± 5,39
28 день	29,1±1,79	32,2 ± 4,59
Отношения напряжения тока в эксперименте к фону		
7 день/фон	1,04	1,3
14 день/фон	1,04	1,1
21 день/фон	1,08	0,5
28 день/фон	1,01	0,9

В контрольной группе мы не наблюдали существенных отличий в значениях напряжения электрического тока при достижении ими боевой стойки по дням наблюдения. Отличия, вероятно, зависят от индивидуальных особенностей животных. В то же время после 14-го дня введения препарата Пепт-9 агрессивность возрастает от 10 до 48%. Это позволяет предполагать, что безопасные и эффективные препараты пептидной природы (Пепт-9 и др.) найдут свое применение в спортивной фармакологии.

ЧАСТЬ IV.

ВЕКТОРЫ ИММУНОПРОТЕКЦИИ

Одной из не решенных до настоящего времени проблем спортивной медицины является проблема снижения сопротивляемости организма спортсмена инфекциям в ходе тренировочного и соревновательного процессов. Причем эта проблема (временных вторичных иммунодефицитов у спортсменов), на самом деле, имеет более сложную структуру вовлеченных в нее процессов.

С одной стороны, в полном соответствии с концепцией экстремальных состояний (см. главу 1 тома 1 Очерков), у спортсменов, имеющих в исходном (межсоревновательном) периоде отклонения в работе сложнокоординированной иммунной системы, переносимость даже обычных тренировочных нагрузок будет существенно сниженной. По своему биологическому действию они будут соответствовать уровню субэкстремальных нагрузок, а их повторное предъявление может сопровождаться развитием неблагоприятных (экстремальных) функциональных или даже патологических (появление острых заболеваний или обострение имеющихся хронических заболеваний) состояний.

С другой стороны, хроническое воздействие тренирующих нагрузок, сопровождающееся активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового звена эндокринной системы и изменением «ландшафта» *тканевых антигенов* из-за частых микротравм мышц и соединительно-тканных структур организма, и сопряженной с этим перестройкой цитокинового звена иммунной системы [494], проявляется снижением резистентности организма к инфекциям, появлением у спортсменов на пике формы инфекционных заболеваний, что зачастую делает не возможным (или безрезультативным) их участие в главных соревнованиях сезона [22, 34, 35, 68, 80].

Антигеном является структурно чужеродное для данного конкретного организма или его состояния вещество, способное вызвать иммунный ответ. Понятие антигенной специфичности включает в себя структурные отличия определенных антигенов от индивидуального антигенного состава организма. Гаптены, обладая антигенной специфичностью и реагируя с прешествующими антителами, тем не менее не могут вызвать их образование. В этом процессе участвуют антигенпрезентирующие клетки, т.е. высоко специализированные клетки, способные к поглощению и переработке антигена, а также представлению пептидных антигенных

фрагментов на клеточной поверхности в комплексе с молекулами I и II классов главного комплекса гистосовместимости; основные антигенпрезентирующие клетки: макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты.

Уязвимость иммунной системы при высоких спортивных нагрузках хорошо представляют спортивные врачи, сами спортсмены и их тренеры. Так, известный советский штангист (и главный тренер сборной России по тяжёлой атлетике) Давид Ригерт в своей книге «Благородный металл» написал следующее: «Кстати, если кто-то думает, что большой спортсмен накануне ответственного старта являет собой несокрушимую глыбу здоровья, то он ошибается. Именно в это время атлета надо беречь от холодной воды, сквозняков и прочих вещей, которые пугают бабушек и смешны героям спорта. Дело в том, что в это время у героев спорта настолько натянуты нервы и обострены чувства, что организм не успевает парировать, например, наскок даже такой банальной дряни, как ангина. Я мог месяц и два пить из холодильника воду со льдом, мог часами простаивать где-нибудь в камышах почти по пояс в холодной воде, подкарауливая уток – без резинового костюма, имею в виду. И хоть бы хны. Но когда я подходил к пику своей спортивной формы и прикидывал, сколько же рекордов смогу по теперешнему состоянию сокрушить – вот тут-то и набрасывалась на меня подлая ангина...».

Известно, что накануне и в период крупных соревнований до 40% спортсменов имеют те или иные инфекционные заболевания, что, естественно, снижает их спортивный потенциал и возможность достижения наилучшего результата. Показано, что профессиональные спортсмены, особенно в периоды интенсивных тренировок, обладают повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям, таким как инфекции верхних дыхательных путей. Основной причиной этого считается иммуносупрессия вследствие срыва адаптации [258]. При физических нагрузках высокой интенсивности у спортсменов нередко встречается возникновение тяжелых заболеваний, причиной которых, как правило, являются очаги хронической инфекции (хронические тонзиллиты, холециститы, отиты, синуситы, гаймориты, бронхиты, кариес) [46]. С наличием очагов хронической инфекции у спортсменов связано возникновение воспалительных и дистрофических изменений в миокарде, абсцессов легких, острых панкреатитов, патологии почек и мочевыводящих путей, флебитов и артритов. Активация микрофлоры очагов инфекции при физических нагрузках связана с нарушениями иммунного гомеостаза организма [108, 109, 142, 143, 403, 409].

Глава 17.

Введение в фармакоиммунологию спорта

Фармакоиммунологические подходы позволили более детально разграничить реакции человека на воздействие ксенобиотиков или микроорганизмов с острой воспалительной реакцией. Выделяют *воспалительные реакции* (например, абсцесс, флегмона и т.д.), протекающие без участия иммунологических механизмов, и *специфические иммунные ответы*, как *адаптивные реакции* на «повреждающие акты».

Воспалительные реакции включают в себя сосудистые и клеточные компоненты, имеющие специфические медиаторы и системы (системы кининовая, комплемента, коагуляции, фибринолитическая и др.), Адаптивные или иммунные реакции определяются лимфоцитами, которые «присматривают» за хаотичной деятельностью макрофагов.

Различают два, казалось бы, принципиально разных механизма специфического иммунного ответа:

- антитело-опосредодуемого или гуморального компонента;
- клеточно-опосредуемого компонента.

Следует помнить, что центральные органы иммунитета – это места основного развития В- и Т-клеток. Определяющим местом для дифференцировки В-клеток является костный мозг, для Т-клеток – тимус, лимфатические узлы, глоточное кольцо, тогда как селезенка участвует в формировании как В-, так и Т-клеток.

На рисунке 27 даны схемы динамики и представлены различия антителоопосредованного и клеточно-опосредованного ответов. Следует подчеркнуть, что все лимфоциты принято делить на две группы: В-клетки, обеспечивающие продукцию антител, и Т-клетки, регулирующие клеточно-опосредованные и иные иммунологические реакции. Т-клетки или тимусзависимые клетки классифицируют по четырем подгруппам: цитотоксические Т-клетки-киллеры, лимфокинпродуцирующие Т-клетки, Т-клетки-помощники (Т-хелперы), супрессорные Т-клетки. Т-хелперы и Т-супрессоры в свою очередь регулируют активность В-клеток и других Т-клеток.

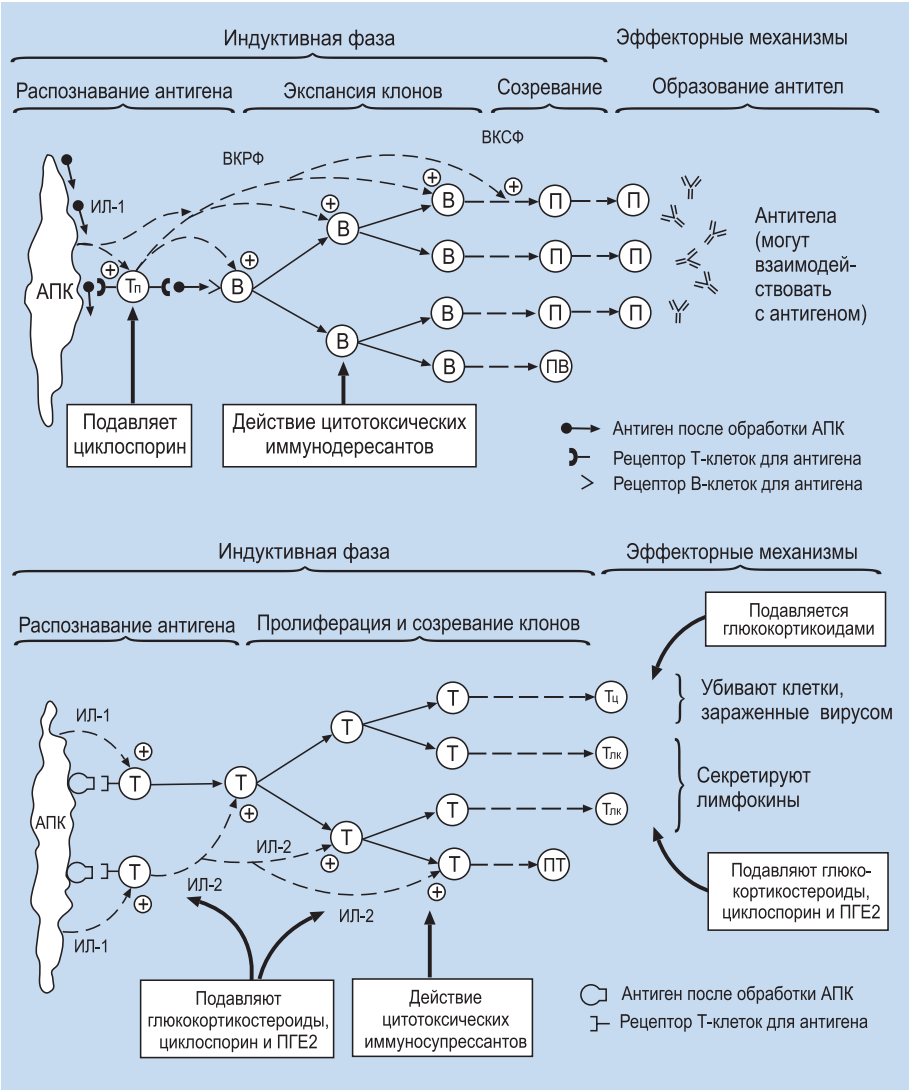


Рис. 27. Развитие антителоопосредованного иммунного ответа. Указаны точки действия фармакологических препаратов. Тп – Т-клетка-помощник; АПК – антигенпрезентирующая клетка; В – В-лимфоциты; П – плазматическая клетка; ПВ – В-клетка памяти; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ВКРФ – ростовой фактор В-клеток; ВКСФ – фактор созревания В-клеток; Т – Т-лимфоциты; Тц – цитотоксические Т-клетки; Тлк – Т-клетки, продуцирующие лимфокины; ПТ – Т-лимфоциты памяти [363].

Система иммунитета – одна из наиболее сложных по своей структуре функциональных систем организма. В достаточно упрощенном виде сведения об основных элементах этой системы представлены в таблице 66. Важной особенностью системы иммунитета является ее тесная взаимосвязь с эндокринной и нейромедиаторной системами регуляции, что обеспечивается как способностью иммуноцитов продуцировать нейромедиаторные молекулы и тропные к эндокринным клеткам регуляторные факторы, так и наличием на поверхности иммуноцитов разнообразных рецепторов к гормонам и нейромедиаторам. Поэтому различные частные сбои в работе иммунной системы зачастую являются признаком более серьезного рассогласования регуляторных систем организма, а координированная работа системы иммунитета может быть необходимым условием адекватной работы других регуляторных систем организма и переносимости различных стрессоров. Так, в ходе специальных исследований [314, 476, 592] нами была показана возможность прогнозирования переносимости экстремальных воздействий (гипоксии, гипертермии и гипотермии) по показателям признаков вторичных иммунодефицитных состояний у спортсменов и военнослужащих.

Рецепторные иммунные механизмы крайне значимые для понимания фармакоиммунологических процессов в спортивной фармакологии. Существует антигенраспознающий Т-клеточный рецептор – αβ-гетеродимер, экспрессирующийся на поверхности Т-клеток в комплексе с одномоментными С3 белками. Его назначение в распознавании иммуногена пептидной молекулы I и II классов МНС на поверхности антигенпрезентирующей клетки.

Антигенраспознающий В-клеточный рецептор является поверхностным иммуноглобулином-sIg. Это мономерная форма иммуноглобулина, относящегося к классу IgM способна взаимодействовать со свободным антигеном, обычно не связана с какими-либо другими молекулами.

Функция иммунной системы заключается в охране генетически детерминированной внутренней среды организма, в распознавании «своего» и «чужого», отторжении последнего, выводе его из системы метаболических процессов, разрушении или элиминации за пределы организма с помощью выделительной системы. Важную роль в этих процессах играет главный комплекс гистосовместимости (МНС, сокр. от англ. major histocompatibiliti complex) – группа близкосцепленных генов, кодирующих в основном иммунологически значимые молекулы трех классов. Важнейшими являются молекулы I класса, принимающие участие в ге-

Таблица 66

Характеристика основных элементов системы иммунитета [248]

Элемент, CD-маркер	Место образования / локализация	Основные функции
Нейтрофилы	Образуются в костном мозге и циркулируют в крови. Основная масса связывается с эндотелиальными клетками сосудов, в частности, в легких	Воспаление и естественный иммунитет против инфекций. Инициируют реакции образования свободных радикалов, которые разрушают бактерии и повреждают расположенные по соседству клетки. Удаляют небольшие остатки распада в области инфекции или воспаления путем фагоцитоза
Моноциты / макрофаги	Моноциты образуются в костном мозге, обнаруживаются в крови. Покидая систему кровообращения, моноциты дифференцируются в зрелые макрофаги	Естественный иммунитет против вирусной инфекции и опухолевых клеток, фагоцитоз продуктов клеточного распада, выработка цитокинов, имеющих отношение к воспалительном процессам (TNF-a, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12). После фагоцитоза и активации макрофаги становятся способными презентовать антигены Т-лимфоцитам для активации антигензависимого приобретенного иммунитета
Нормальные клетки-киллеры (NK) (CD3CD16* CD56*)	Образуются в костном мозге, циркулируют в крови, связываются с эндотелиальными клетками сосудов в лимфоидных тканях	Естественный иммунитет, осуществляемый без распознавания основного комплекса гистосовместимости (поражение клеток, зараженных вирусом, некоторых опухолевых клеток).
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3*CD8*)	Образуются в костном мозге, созревают в тимусе. Зрелые клетки обнаруживаются в лимфатической ткани, в селезенке и в крови	Цитотоксичность, связанная с распознаванием комплекса гистосовместимости. Реализация на клеточном уровне приобретенного иммунитета, обеспечивающего поражение инфицированных клеток
Хелперные Т-лимфоциты (CD3*CD4*)	Образуются в костном мозге, созревают в тимусе. Зрелые клетки обнаруживаются в лимфатической ткани, в селезенке и в крови	Координация иммунного ответа. Недифференцированные (Th0) CD4* клетки активируются к дифференцировке клетками Th1 CD4*, отвечающими за клеточный иммунитет либо Th2 CD4*, осуществляющими регуляцию гуморального иммунитета и некоторые функции воспаления.
В-лимфоциты (CD19*)	Образуются в костном мозге, после активации дифференцируются в плазматические клетки. Зрелые В-клетки накапливаются в лимфатических тканях	Стимуляция антигеном и цитокинами со стороны Th1 CD4* Т-лимфоцитов индуцирует выработку нммуноглобулинов (антител)

Иммуноглобулины (Ig)	Вырабатываются в плазматических клетках. Обнаруживаются в крови, слюне, слизистом секрете и различных тканях	Связываются с молекулярными и клеточными антигенами (в частности, бактериальными), формируя комплекс антитело — антиген, который индуцирует фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами
Интерферон-γ (IFH-γ)	Th0 и Th1 CD4* Т-лимфоциты, CD8* Т-клетки, натуральные клетки-киллеры	Стимулирует активацию макрофагов, нейтрофилов и клеток-киллеров, а также выработку антител В-лимфоцитами; ингибирует выработку Th2 цитокина в CD4 Т-клетках
Фактор некроза опухолей α (TNFα)	Вырабатывается моноцитами, макрофагами, клетками -киллерами, нейтрофилами, лимфоцитами	Противоопухолевая активность, инициация воспалительного процесса, привлечение нейтрофилов и моноцитов, а также индукция синтеза IL-6
Интерлейкин-1β (IL-β)	Вырабатывается моноцитами и макрофагами	Индукция церебрального ответа на воспаление: повышение температуры, стимуляция выработки простагландина Е2, стимуляция экспрессии рецептора IL-2, индукция синтеза IL-6
Интерлейкин-2 (IL-2)	Th0 и Th1 CD4+ Т-лимфоциты, CD8+ Т-клетки	Стимулятор активности натуральных клеток-киллеров, пролиферации лимфоцитов и секреции антител В-клетками
Интерлейкин-4 (IL-4)	Th0 и Th1 CD4+ Т-лимфоциты, В-лимфоциты	Стимуляция Th2 клеток, стимуляция выработки иммуноглобулинов и пролиферации В -клеток, стимуляция аллергического ответа путем выработки IgE, ингибирование продукции цитокинов Th1 CD4* клетками
Интерлейкин-6 (IL-6)	Th0 и Th1 CD4+ Т-лимфоциты, CD8+ Т-клетки, моноциты и макрофаги, мышечные клетки	Стимулирует выработку иммуноглобулинов и пролиферацию В-клеток, образование IL-2, запускает синтез белков острой фазы, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, подавление синтеза TNF-α и IL-β, стимуляция синтеза IL-10
Интерлейкин-8 (IL-8)	Вырабатывается моноцитами и макрофагами, эндотелиальными клетками	Хемокин - направляет нейтрофилы к очагу воспаления, стимулирует образование реактивных радикалов кислорода и дегрануляцию нейтрофилов
Интерлейкин-10 (IL-10)	Вырабатывается Th0 и Th1 CD4* Т-лимфоцитами, моноцитами и В-клетками, а также в гипоталамусе и гипофизе	Ингибирует выработку цитокинов Т h1 CD4* Т-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и выработку антител
Интерлейкин-12 (IL-12)	Вырабатывается моноцитами	Стимулирует активность CD8* Т-лимфоцитов и натуральных клеток-киллеров, подавляет секрецию IgE В-лимфоцитами
Трансформирующий фактор роста β (TGF-β)	Th3 CD4+ Т-клетки, макрофаги и другие клетки	Подавление активности клеток-киллеров, пролиферации В- и Т-клеток, а также некоторых функции макрофагов; стимуляция секреции IgA В-лимфоцитами

нерации CD8 Т-клеток, и молекулы II класса, обеспечивающие развитие CD4 Т-клеток. МНС контролирует функции Т-клеточного рецептора. Следует подчеркнуть, что в свою очередь Т-клеточный рецептор распознает чужеродные антигены лишь в том случае, если они находятся в комплексе с белками. В связи с этим начальные нарушения функций иммунной системы могут служить хорошим индикатором ослабления резистентности организма и развития пограничных состояний.

NB! Иммунная система является критической мишенью для большого числа лекарств, ксенобиотиков и экстремальных физико-химических факторов, причем ее высокая чувствительность зачастую позволяет выявлять донозологические проявления сниженной резистентности и прогнозировать реакции организма на воздействие неблагоприятных факторов среды.

В настоящее время разработана система иммунологического мониторинга, которая сводится к трехэтапному исследованию иммунного статуса [341]. Первый этап оценки иммунного статуса – иммуноэпидемиологический – представляет собой анкетный опрос, при котором выделяют группу лиц, нуждающихся в иммунологическом обследовании. На втором этапе проводится первичное иммунологическое обследование, включающее определение концентрации секреторного IgA слюны, бактерицидной активности сыворотки и кожи, уровня гетерофильных антител слюны, сывороточных иммуноглобулинов, обсемененности зева, гипотрофии или гипертрофии миндалин, количества Т- и В-лимфоцитов, показателей фагоцитоза [303]. Те лица, у которых при скрининговых исследованиях выявлено не менее двух измененных показателей, подлежат направлению в специализированную иммунологическую лабораторию для обследования и решения вопроса о необходимости проведения иммунокорригирующей терапии.

Индивидуальные и генетические особенности организма спортсмена во многом определяют его реакции на лекарства, фармнутриенты и ксенобиотики. Наряду с оценкой фармакологического статуса спортсмена, необходимо учитывать и его иммуногенетические особенности. Эти задачи решает *иммуногенетика* – раздел иммунологии, занятый изучением четырех основных проблем:

- генетики гистосовместимости;
- генетического контроля структуры иммуноглобулинов и других иммунологически значимых молекул (цитокинов, молекул МНС и др.);
- генетического контроля силы иммунного ответа;
- генетики антигенов.

Использование иммуноэпидемиологического формализованного опросника предполагает выделение 4 синдромов: инфекционного, аллергического, аутоиммунного, иммунопролиферативного. Анализ иммунного статуса обследуемых спортсменов показал, что чаще других в анамнезе и статусе регистрировались признаки инфекционного синдрома. В единичных случаях выявлялись отдельные симптомы аллергического синдрома. Проявления аутоиммунной и иммунопролиферативной симптоматики у спортсменов отсутствовали. В связи с этим анализировались только показатели инфекционного синдрома, которые представлялись как суммарное количество симптомов в анамнезе и статусе.

Как в иммунном анамнезе, так и иммунном статусе, в среднем у 75% спортсменов симптомы инфекционного синдрома либо не регистрировалось, либо отмечалось наличие одного из них. У остальных лиц выявлялись 2-3 и редко большее количество симптомов. Наиболее частыми проявлениями измененного иммунного статуса были следующие: гнойничковые поражения кожи и подкожной клетчатки, воспалительные заболевания ЛОР-органов, заболевания бронхо-легочной системы, органов малого таза, частые острые респираторные заболевания [424, 435, 508, 536]. В этих случаях в крови у спортсменов можно выделить белки острой фазы, т.е. белки «воспаления», обнаруживаемые вскоре после проникновения инфекционного агента и принимающие участие в ранней фазе защиты организма от инфекции. К таким белкам относятся, например, С-реактивный белок, белок связывающий маннозу и др.

Анализ взаимосвязей параметров исходного иммунного статуса у практически здоровых добровольцев с показателями функционального состояния организма при экзогенной гипертермии выявил интересные особенности (рис. 28). С увеличением количества инфекционных симптомов в статусе уменьшались выраженность гиперкортизолемии и выведение 17-ОКС с мочой, а также интенсивность процессов перекисного окисления липидов. Опосредованная через кортикостероиды связь показывает, что с возрастанием количества инфекционных симптомов в статусе увеличивается темп роста ректальной температуры и уменьшается длительность переносимости экстремального теплового воздействия. Блок анамнестических признаков инфекционного синдрома положительно коррелировал с показателями сердечно-сосудистой системы. У обследуемых с относительным превалированием в анамнезе числа рецидивирующих и часто повторяющихся инфекций, при гипертермии как в

состоянии покоя, так и после физической нагрузки отмечались признаки избыточной активации сократительной функции миокарда, повышение его потребности в кислороде и, по-видимому, возрастание тонуса сосудов. Такое напряжение функций сердечно-сосудистой системы обуславливало высокий темп потовыделения и, соответственно, ограничивало устойчивость к гипертермии.

Подобные процессы прослеживались, в том числе, у спортсменов высшей квалификации во время чемпионата мира по плаванию в Барселоне (2013 г.), когда ночная температура воздуха составляла 28-30°С, а дневная не опускалась ниже 38-40°С.

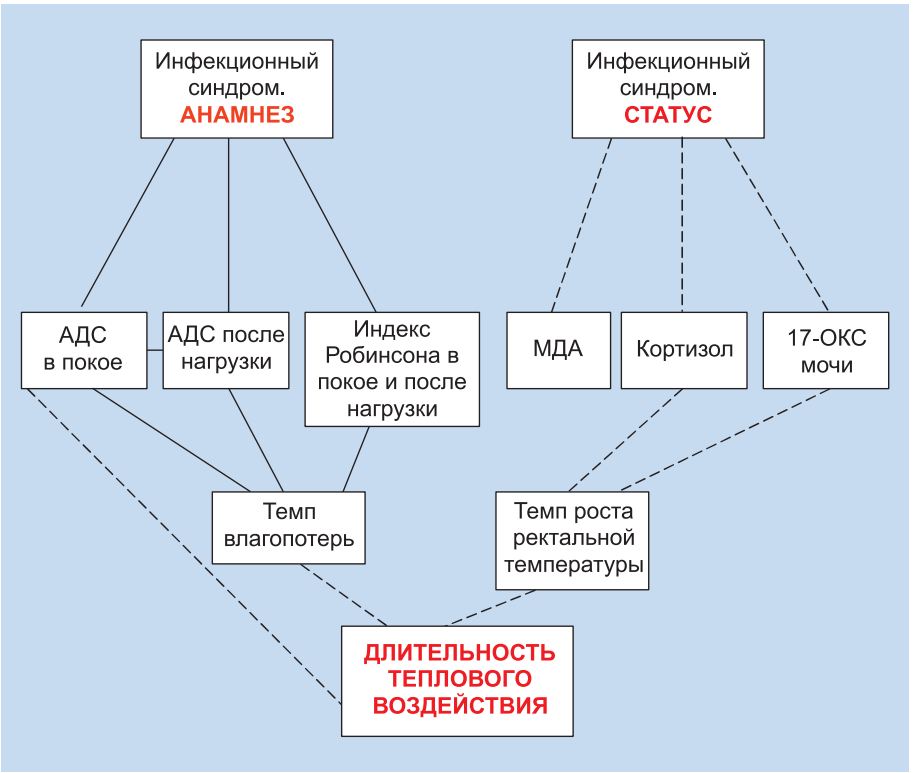


Рис. 28. Корреляционные связи исходного иммунного статуса волонтеров-испытателей с показателями функционального состояния при экзогенной гипертермии. *Примечание*: непрерывные линии отражают положительные корреляционные связи, пунктирные линии – отрицательные корреляционные связи.

Иммунный статус испытателей с ограниченной переносимостью гипертермии характеризовался низкой концентрацией сывороточных иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), относительно повышенным количеством нейтрофилов и, напротив, сниженным числом периферических лимфоцитов. У лиц с низкой резистентностью к тепловому воздействию отмечалась выраженная иммуноглобулинемия, достоверное повышение концентрации ЦИК и, напротив, отсутствовали изменения содержания популяций лейкоцитов. Для устойчивых к тепловому воздействию добровольцев динамика показателей иммунной системы характеризовалась нейтрофильным лейкоцитозом, лимфопенией и минимальными изменениями показателей гуморального иммунитета. Специфика реакции иммунной системы неустойчивых к гипертермии испытателей свидетельствует об исходной нестабильности антигенно-структурного гомеостаза организма, инертности иммунных реакций клеточного типа и экстренном развитии компенсаторной реакции гуморального типа. Нельзя исключить того, что инертность механизмов клеточного иммунитета обусловлена ослаблением реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Таким образом, состояние иммунной системы влияет на устойчивость человека к интенсивному тепловому воздействию. У лиц с неблагоприятными изменениями иммунного статуса снижение механизмов резистентности к экзогенной гипертермии опосредовано через гиперреактивность сердечно-сосудистой системы и ослабление функционального потенциала стероидного звена эндокринной системы.

При исследовании механизмов холодовой резистентности, особенно важной у спортсменов зимних видов спорта, установлено, что она также во многом определяется состоянием иммунной системы (рис. 29). Выявляемые по данным формализованного опроса начальные признаки дисбаланса иммунной системы сопровождались при гипотермии значительным ослаблением мотивации к работе, ухудшением общего самочувствия и эмоционального состояния с усилением реактивной тревожности. Опосредованно через негативный эмоциональный фон иммунный дисбаланс был сопряжен со снижением значений ректальной температуры в первой и второй фазах холодового стресса, а также с высоким темпом восстановления температуры ядра тела после холодового воздействия. Последнее, вероятно, обусловлено гиперреактивностью сердечно-сосудистой системы и разобщением окислительного фосфорилирования, возникающем при изменении функции ферментов дыхательной цепи.

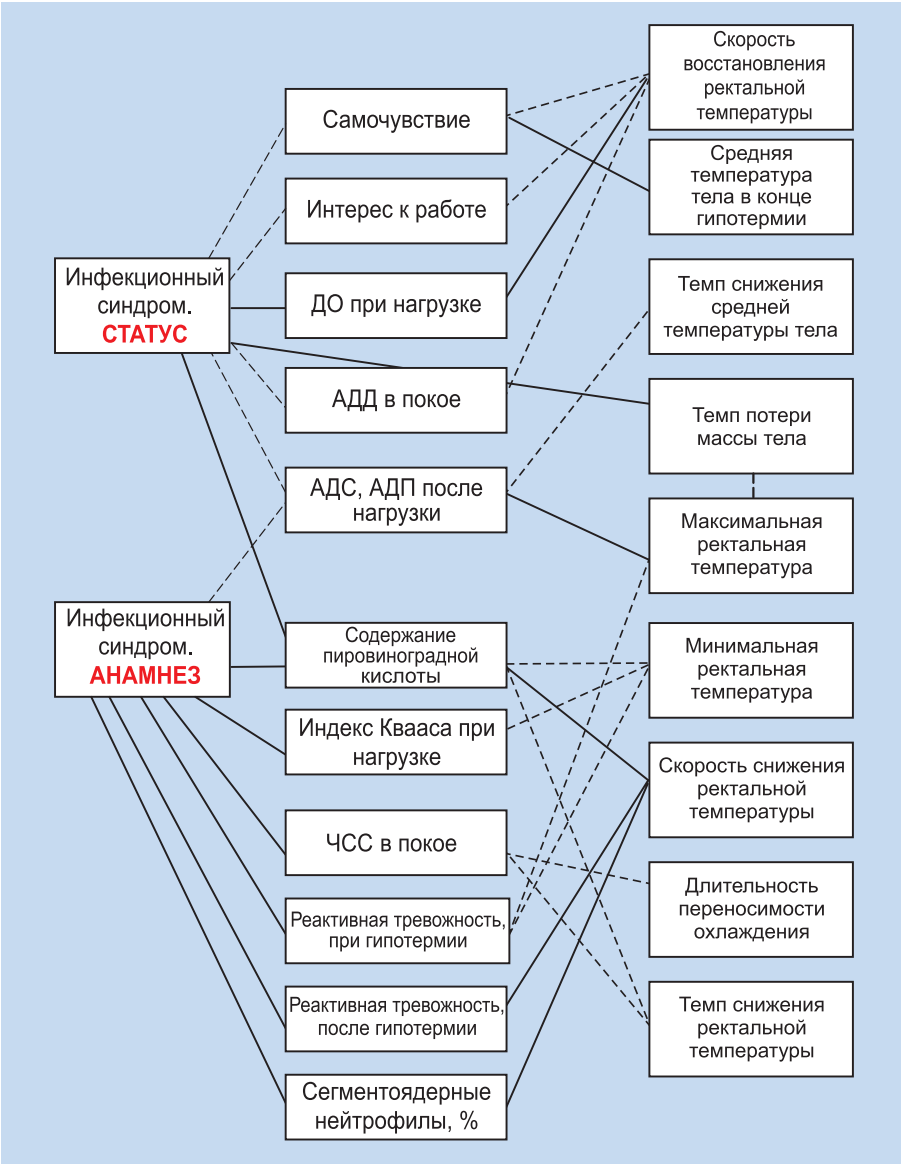


Рис. 29. Корреляционные связи исходного иммунного статуса волонтеров-испытателей с показателями функционального состояния при экстремальной гипотермии. *Примечание*: непрерывные линии отражают положительные корреляционные связи, пунктирные линии – отрицательные корреляционные связи.

Многочисленные корреляционные связи выявлены между параметрами иммунного статуса и показателями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. У лиц с начальными проявлениями иммунного дисбаланса при гипотермии как в состоянии покоя, так и после дозированных физических нагрузок отмечены признаки выраженного напряжения функций кровообращения с явлениями детренированности миокарда. Такая активация систем физической терморегуляции, как известно, сопровождается, наряду с интенсификацией теплопродукции, усилением теплоотдачи. В результате для этих обследуемых были свойственны более высокая температура ядра тела в первой фазе холодового стресса, выраженный темп ее снижения во второй фазе стресса и, в целом, ограниченная длительность переносимости холодового воздействия. Можно предполагать, что повышение концентрации пировиноградной кислоты связано с холодовой ингибицией ферментов цикла трикарбоновых кислот, а также интенсификацией глюконеогенеза, необходимой для обеспечения повышенной функции системы кровообращения.

В целом, представленные результаты показывают, что даже незначительный дисбаланс иммунной системы, негативно влияет на резистентность человека к экстремальным температурным воздействиям. Существенно, что начальные признаки иммунного дисбаланса можно выявлять путем иммуноэпидемиологического обследования.

Полученные нами результаты хорошо соотносятся с данными экспериментального исследования [418], которое установило, что популяция лабораторных животных по типу морфологической реакции органов и тканей на интенсивную физическую нагрузку может быть разделена на три группы: животные, обладающие устойчивостью к действию повышенных физических нагрузок (18,8%), адаптирующиеся к ним (39,6%) и неустойчивые (41,6%).

Обнаружено, что у животных, обладающих устойчивостью к повышенным физическим нагрузкам, исходное содержание лимфоцитов в крови было ниже контрольных показателей и не изменялось в процессе тренировки. У животных, проявивших способность адаптироваться к действию физических нагрузок, исходное содержание лимфоцитов в крови не отличалось от контрольных показателей, однако резко возрастало в течение тренировки. У животных, адаптационный процесс которых был неустойчив, исходное количество лимфоцитов в крови значительно превышало контрольные величины, а после окончания тренировки резко снижалось.

Было установлено [418], что ход восстановительных процессов в органах иммунной системы после физических нагрузок зависит от индивидуальной реакции животных на них. В группе животных, устойчивых к физическим нагрузкам, не обнаружено существенных преобразований общей структуры и клеточного состава тимуса и селезенки, а также показателей бактерицидности кожи и лейкоцитарной формулы крови в течение всего восстановительного периода после резкого прекращения тренировок.

У животных, адаптирующихся к физическим нагрузкам, резкое их прекращение приводило к ускоренной инволюции тимуса и селезенки и к угнетению иммунных функций организма. У животных, неустойчивых к физическим нагрузкам, хотя и прослеживались репаративные процессы в тимусе и селезенке, однако протекали они медленно и даже через 4 недели после окончания предельных нагрузок восстановления структуры органов, а также показателей бактерицидности кожи, продуктов перекисного окисления липидов и содержания лимфоцитов в крови не произошло. Также было показано, что резкое прекращение физических нагрузок может приводить к развитию аутоиммунных процессов в организме, о чем свидетельствует появление большого количества плазматических клеток и лимфоидных узелков в тимусе.

Глава 18.

Особенности иммунодефицитов у спортсменов

Причинно-следственные связи и механизмы, обуславливающие снижение иммунологической реактивности спортсменов при стрессе, многофакторны. Они могут быть прямыми и опосредованными, оказывать кратковременное или длительное угнетающее действие. Важнейшей причиной срыва иммунологического статуса у спортсменов, несомненно, являются выраженные изменения в гормональной сфере организма, при которых резко изменяется их нормальный баланс, и начинают вначале накапливаться, а потом и доминировать гормоны стресса – глюкокортикоиды, минералокортикоиды, адренокортикотропный гормон и многие другие [363, 364, 369, 413]. Если стрессорное воздействие продолжается длительное время и превышает адаптационные возможности организма, в последующем возможно значительное истощение эндокринной функции гипофиза и коры надпочечников. Названные выше гормоны при нормальном их соотношении являются жизненно необходимыми и обеспечивают нейроэндокринную регуляцию ряда важнейших функций. Но эти же гормоны при нарушении сбалансированной активности могут вызвать в организме серьезные патологические сдвиги.

NB! Одной из главных мишеней стресса является иммунная система, на которую гормональный дисбаланс может оказывать свое действие различными путями.

Описано прямое негативное действие стресса на клеточный и гуморальный звенья иммунитета: уменьшение количества лимфоцитов, их неполноценное формирование, разрушение лимфоидной ткани и В-лимфоцитов, ответственных за выработку антител, инволюция тимико-лимфотической системы, ослабление фагоцитарной активности и ряда других факторов специфической и неспецифической защиты. Многолетние исследования [28-35, 267, 302, 336-340, 407-409, 511, 512, 533, 578, 579, 608, 609] позволили установить особенности стрессорных спортивных иммунодефицитов.

Оказывается, при максимально переносимых физических и психоэмоциональных нагрузках из крови и биологических секретов стремительно, в течение всего 1-2 часов, могут полностью исчезать отдельные классы иммуноглобулинов и нормальных антител, весьма важных функциональных элементов иммунной системы [517]. По существу, развивается своеобразный функциональный паралич иммунной системы, который может продолжаться от нескольких часов до многих недель. Выявление этого феномена и определение механизмов его формирования составило предмет официально зарегистрированного научного открытия.

Вот как звучит формула открытия: «Установлено неизвестное ранее явление исчезновения иммуноглобулинов в организме человека, заключающееся в том, что при воздействии предельно переносимых физических и психоэмоциональных нагрузок в крови и биологических секретах происходит исчезновение отдельных классов иммуноглобулинов в течение времени, недостаточного для нормальной их элиминации, обусловленное связыванием иммуноглобулинов форменными элементами крови в условиях избыточного выброса катаболических гормонов, экстремального ацидоза крови, повышения температуры тела, с последующим восстановленном их содержания после прекращения воздействия».

NB! В период предельно переносимых физических и психоэмоциональных нагрузок организм остается без должной иммунологической защиты, а спортсмен подвергается выраженному иммунологическому риску срыва адаптации, подверженности острой и хронической инфекции [531].

В иммунологии и ранее был известен феномен исчезновения антител, однако он всегда был связан со специфическим связыванием конкретных циркулирующих специфических антител избытком вводимых бактериальных антигенов или эндогенных гаптенов. Принципиальным отличием факта исчезавших иммуноглобулинов у спортсменов следует считать полное исчезновение целых классов иммуноглобулинов вне зависимости от специфической принадлежности антител. При интенсивных физических нагрузках с выраженным психоэмоциональным компонентом отсутствует конкретная иммунологическая мишень, нейтрализацией которой можно было бы объяснить быстрое исчезновение иммуноглобулинов и нормальных антител.

Предполагается [323] следующий механизм развития исчезновения иммуноглобулинов из сыворотки крови при интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузках. Изменение кислотно-щелочного рав-

новесия и повышение температуры тела, возникающие при накоплении в крови промежуточных продуктов обмена, служат пусковым механизмом активации ферментов, способных фрагментировать до субъединиц сложную структуру иммуноглобулинов, что приводит к определенному снижению их уровня, регистрируемого в использованных иммунологических реакциях. Параллельно с этим происходит усиленный выброс ряда гормонов.

Накопление в крови избыточного количества гормонов и продуктов обмена оказывает влияние на проницаемость биологических мембран в органах выделения – почках, легких, кишечнике. В результате этого значительно увеличивается экскреция белков плазмы органами выделения, в том числе и их фрагментов, с мочой, слюной и т.д., что приводит к дальнейшему снижению их уровня в крови. Исчезновение сывороточных иммуноглобулинов и их фрагментов происходит в результате связывания с многочисленными дополнительными Fc-рецепторами на лимфоцитах и нейтрофилах.

В результате этих реакций происходит подъем температуры, резкие изменения содержания гормонов, кислотно-щелочного равновесия и активация протеаз. Не исключено, что помимо «белой» крови участие принимают и другие клетки – эритроциты, тромбоциты, эозинофилы, эпителиальные клетки легких и пищеварительного тракта, у которых также описано наличие Fc-рецепторов, количество которых в сравнении с форменными элементами «белой» крови значительно больше.

Длительная интенсивная физическая нагрузка у спортсменов приводит к существенному угнетению активности лизоцима слюны и крови [523]. Наибольшее угнетение происходит при интенсивных физических нагрузках, особенно в условиях соревнований. Умеренные нагрузки, в особенности однократные, способствуют повышению активности лизоцима крови и слюны.

Интенсивные однократные и многократные нагрузки существенно угнетают гуморальное и секреторное звено иммунитета [403]. Так, существенно снижалась активность комплемента и отдельных его компонентов (С3, С4) в конце соревновательного периода у молодых лыжников-гонщиков и борцов. Особенно ярко это угнетение проявлялось по мере роста тренировочных нагрузок и, прежде всего, во время соревнований. У борцов со спортивным стажем 7 лет отмечено повышение содержания интерферона в крови, а при стаже 9-14 лет – угнетение по сравнению с контролем (молодые люди, не занимающиеся спортом). Одновременно

отмечались параллельные изменения интерферон-продуцирующей активности лейкоцитов [145].

Фагоцитарная активность лейкоцитов значительно снижалась после физических нагрузок у экспериментальных животных (кролики), так и у спортсменов различного пола и возраста (особенно у юных спортсменов [49]). Это сопровождалось снижением процента активных фагоцитов, фагоцитарного индекса, а также поглотительной и переваривающей способности клеток [567]. Снижение содержания иммуноглобулинов A, G и M в сыворотке крови и слюне начинающих спортсменов и, в существенно большей степени, высококвалифицированных спортсменов, специализирующихся в циклических видах спорта с преимущественным проявлением выносливости, отмечалось на фоне высокообъемных интенсивных физических нагрузок [520]. Одновременно в крови отмечалось снижение титра нормальных антител к токсинам ряда возбудителей инфекционных заболеваний [561].

NB! Однократные и регулярные умеренные нагрузки, напротив, повышают активность гуморальных факторов неспецифической резистентности.

Физические нагрузки высокой интенсивности резко угнетают и Т-звено иммунитета. Это выражается в снижении относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов в периферической крови, нарушении их метаболизма и функциональной активности. При выполнении животными максимальных нагрузок (плавание крыс с отягощением и бег кроликов на тредбане до изнеможения), у них снижалось количество Т-лимфоцитов в крови и ослабевала реакция на стандартные антигенные стимулы, что свидетельствует о нарушении пролиферативной активности Т-лимфоцитов [403].

У спортсменов высокой квалификации в период больших тренировочных и особенно соревновательных нагрузок угнетение Т-звена иммунной системы выражалось в уменьшении содержания Т-лимфоцитов в периферической крови, снижении их пролиферативной активности и нарушении рецепторного аппарата [29]. Особенно выраженным угнетение Т-системы иммунитета было у спортсменов, имеющих в анамнезе частые воспалительные заболевания (ангины, ОРЗ). Изменения пролиферативной активности Т-лимфоцитов, индуцированной фитогемаглютинином, у пловцов носили динамический характер — снижение в период напряженных тренировок и последующее восстановление в период уменьшения тренировочных нагрузок. У спортсменов с хро-

ническим перенапряжением угнетение активности Т-лимфоцитов, как правило, было выражено сильнее, чем у спортсменов без явлений перенапряжения [153].

Однако снижение физических нагрузок или даже полное их прекращение в этом случае в течение длительного периода не восстанавливало реакции Т-лимфоцитов на митогены. Чрезмерные физические нагрузки у пловцов приводили к снижению содержания Т-хелперов, в то время как количество Т-супрессоров не изменялось. При увеличении интенсивности нагрузок до субмаксимального уровня уменьшалось также количество Т-супрессоров. Существенное уменьшение содержания Т-лимфоцитов в периферической крови отмечалось у высококвалифицированных и начинающих спортсменов к концу тренировочного сезона. Степень угнетения Т-звена клеточного иммунитета при этом коррелировала с уровнем спортивной квалификации обследованных лиц и соответственно уровнем переносимых ими тренировочных нагрузок.

Функция В-системы иммунитета при физических нагрузках изменяется в меньшей степени, чем Т-системы. Содержание В-лимфоцитов в крови спортсменов и экспериментальных животных после максимальных нагрузок не уменьшается (или даже несколько увеличивается). Иногда временно увеличивается также функциональная активность В-лимфоцитов, оцениваемая по сдвигам концентрации иммуноглобулинов, а также по величине титров естественных антител, в том числе гетеро- и изогемагглютининов [403]. В подготовительном периоде содержание IgM в сыворотке крови спортсменов, как правило, не изменяется, но повышается содержание IgG. В соревновательном периоде содержание IgM снижалось у лыжников, марафонцев, борцов, конников. Аналогично, в большинстве видов спорта отмечалось снижение содержания IgA в соревновательном периоде [30]. Содержание IgM в крови спортсменов коррелирует с концентрацией СТГ и отрицательно коррелирует с содержанием АКТГ в условиях учебно-тренировочных сборов и соревнований. Длительное (свыше 7 лет) профессиональное занятие спортом приводит к отчетливой тенденции к прогрессирующему снижению концентрации IgM, IgG и IgA в крови.

В соревновательном периоде у лыжников обнаружено значительное увеличение количества незрелых D- и О-клеток, что может свидетельствовать об угнетении функции центральных органов иммунитета. Появление О-лимфоцитов (относящихся к естественным киллерам, осу-

ществляющим так называемую “антигензависимую цитотоксичность”) объясняет повышение при физических нагрузках цитотоксической активности лимфоцитов. Возможно, такая активизация естественных клеток-киллеров играет определенную роль в механизме повреждения клеток неиммунокомпетентных тканей, что наблюдается при выполнении физических нагрузок высокой интенсивности.

NB! Интенсивные физические нагрузки приводят к значительному повышению титров антител к антигенам сердца, печени, почек, скелетных мышц даже у хорошо подготовленных спортсменов.

Несмотря на важность изучения влияния симпатической нервной системы и гормонов гипоталамо-гипофизарио-надпочечниковой системы на иммунную систему, следует отметить, что иммуномодуляция, обусловленная двигательной активностью, является результатом суммарного воздействия многих физиологических реакций, происходящих одновременно или последовательно. Учитывая сложность задействованных систем, а также количество потенциальных факторов, которые могут усиливать или ослаблять стрессовое воздействие на организм в целом, совокупность возможных воздействий на иммунный ответ представляется почти безграничной [155, 244, 337-340].

Нерегулярная двигательная активность может вызвать временное перераспределение лейкоцитов в кровяном русле и тканях тела, изменить функциональные возможности лейкоцитов, индуцировать массовый выброс молекул, регулирующих иммунную функцию, стать причиной временного или продолжительного воспаления и в результате изменить общий уровень активности иммунной системы, который обеспечивает защиту организма от инфекции и раковых клеток. Масштаб этих изменений обычно определяется величиной физической нагрузки, которая обычно определяется интенсивностью и продолжительностью двигательной активности. Вместе с тем величина стрессового воздействия, на которое приходится реагировать нейроэндокринной иммунной системе, может увеличиваться под влиянием дополнительных факторов, например, недостаточного восстановления после предшествующего тренировочного занятия, недостатка углеводов, гипоксии и повышенной температуры воздуха [248, 301].

NB! Реакция иммунной системы на острую физическую нагрузку сопоставима с таковой в случае травмы или хирургической операции.

Примером острой физической нагрузки является однократное занятие на тредмиле или велотренажере продолжительностью 60 мин. После такого воздействия наблюдаются многочисленные изменения, в том числе усиление мобилизации лейкоцитов, выделение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, повреждение тканей, образование свободных радикалов, а также активация ряда процессов, ассоциированных с воспалительным процессом, таким, как фаза острой реакции, коагуляция и фибринолиз.

Подобные результаты позволили некоторым исследователям сделать вывод, что изменения функции иммунной системы могут быть результатом воспалительного процесса, инициированного повреждениями мышечной ткани, возникающими в результате занятий физическими упражнениями [533]. В то же время известно, что повреждение мышечной ткани не является обязательным условием для индукции большинства описанных выше изменений показателей иммунной системы. Тем не менее, в случае повреждения мышечной ткани иммунная система, а особенно система врожденного иммунитета, может принимать эффективное участие в процессах заживления повреждений.

Наиболее сильному влиянию физических нагрузок подвержен цитокин IL-6, уровень которого возрастает экспоненциально с увеличением продолжительности двигательной активности и, вероятно, коррелирует с повышением адреналина [492, 498]. В зависимости от интенсивности и продолжительности нагрузок, концентрация IL-6 в крови может возрастать от 2 до 100 раз во время занятий аэробными упражнениями и обычно возвращается к исходному уровню в течение нескольких часов после окончания занятия. Если занятие имеет меньшую продолжительность и связано с необходимостью развития значительных эксцентрических усилий в активных мышцах, кинетика изменений несколько замедляется и относительно небольшой пик IL-6 наблюдается через несколько часов после завершения занятия. Основная отличительная особенность IL-6, о которой следует упомянуть, состоит в том, что во время занятий физическими упражнениями этот цитокин вырабатывается в скелетных мышцах более интенсивно, чем в лейкоцитах, клетках жировой ткани и печени. В последние годы было обнаружено, что во время регулярной двигательной активности IL-6 помимо воспалительной реакции участвует в других физиологических процессах [135].

Так, при истощении клеточных запасов гликогена повышается уровень АМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК) и наблюдается значитель-

ная корреляция между выделением АМРК и IL-6. Таким образом, IL-6 может принимать участие в передаче сигнала в случае роста энергетических потребностей скелетной мышцы при физической нагрузке. Возрастание уровня IL-6 в плазме происходит при отсутствии повреждения мышц и независимо от других маркеров воспалительного ответа. Скелетные мышцы при физических нагрузках (но не в состоянии покоя) выделяют IL-6. Более того, экспрессия гена IL-6 (мРНК IL-6) была обнаружена в мышцах, но не в мононуклеариых лейкоцитах (включая моноциты) в пробах крови, собранных после интенсивных занятий физическими упражнениями. Это означает, что повышение уровня IL-6 должно рассматриваться не только как компонент воспалительной реакции, но и как составная часть не связанного с воспалением ответа на физическую нагрузку [248].

Механизмы, лежащие в основе повышения восприимчивости к заболеваниям, еще не установлены окончательно. Вместе с тем можно предполагать, что свой вклад в повышение заболеваемости могут вносить некоторые физиологические реакции, которые развиваются в ответ на активную двигательную активность. Период времени после интенсивных физических упражнений, когда происходит снижение функциональной активности и количества лимфоцитов, уменьшение фагоцитоза с участием нейтрофилов в носоглоточной полости, а также уменьшение уровня IgA в слюне и ослабление антигенпрезентирующей активности, может рассматриваться как «открытое окно», предоставляющее вирусам возможность преодолеть ослабленную иммунную защиту [586].

Снижение содержания IgA в слюне является единственным показателем иммунной системы, который коррелирует с началом заболевания верхних дыхательных путей. В исследовании, посвященном изучению эффектов изменения тренировочного объема у теннисистов [580], показано, что уровень иммуноглобулина А в слюне был обратно пропорционален тренировочному объему. Кроме того, усиление секреции кортизола стимулирует интерлейкин IL-6, продукция которого возрастает во время регулярной двигательной активности.

Глава 19.

Поиск мишеней для фармакологической коррекции иммунодефицитов у спортсменов

Начало направленного поиска в фармакоиммунологии можно датировать 1902 годом, когда остроумный и веселый молодой Пауль Эрлих приступил к изысканию «волшебных пуль» против микробов и предложил знаменитый препарат 606. Эрлих впервые описал тучные клетки, дав им название mastrellen. т.е. хорошо упитанные клетки. В дальнейшем было установлено, что в таких клетках вырабатывается и содержится гистамин, выброс которого из них формирует симптомы острой аллергии и анафилактического шока. А при активации базофилов и тучных клеток комплексом антиген-IgE формируются астма, аллергические риниты, крапивница, атонические дерматиты и т.д.

Рациональная и персонифицированная терапия иммунодефицитов, инфекционно-аллергических заболеваний, а тем более направленный поиск средств для фармакокоррекции этих состояний, немыслимы без глубокого понимания интимных механизмов этих процессов, без четкого определения молекулярных мишеней [170, 540, 547, 550, 552]. Для спортивной фармакологии особенно важно определить направления и фазы реагирования иммунной системы на предельные физические и психоэмоциональные нагрузки.

Существует целый комплекс механизмов, посредством которых под влиянием интенсивных и продолжительных занятий физическими упражнениями происходит индукция нейроэндокринной и иммунной систем, обеспечивающая благоприятные условия для действия Т-хелперов (Th2) и формирования воспалительного ответа за счет ослабления эффектов Th1-клеток [248]. Такой сдвиг ослабляет противовирусную защиту и может создавать более благоприятные условия для размножения вирусов, особенно в области верхних дыхательных путей. Возникновение заболеваний, вероятнее всего, является многофакторной функцией, которая зависит от временного накопления срочных эффектов подавления иммунной системы в результате многократного участия в трениро-

вочных занятиях, уровня восстановления между тренировочными занятиями, особенностей питания, дополнительных стрессоров, воздействия вирусной инфекции и/или реактивации латентной вирусной инфекции.

Изучение общих закономерностей реакции иммунной системы при спортивной деятельности, позволили установить, по крайней мере, четыре фазы ее реагирования на физические нагрузки:

- ***Фаза мобилизации*** (или активации), которая характеризуется подъемом иммунологических реакций, повышением концентрации IgM, IgG, IgA и титров естественных антител к антигенам возбудителей ряд заболеваний. Фаза мобилизации наблюдается, когда тренировочные нагрузки имеют интенсивность по пульсовому режиму не более 160 уд /мин и преобладает так называемая аэробная производительность. Иммунологические резервы организма мобилизуются в этот период. Количество острых респираторных заболеваний уменьшается до минимума, значительно улучшаются общее самочувствие и работоспособность.
- ***Фаза компенсации***, когда при снижении уровней одних иммунологических показателей их функция компенсируется за счет других. Фаза компенсации отмечается в период увеличения интенсивности нагрузок с пульсом выше 160 уд/мин (до 170) при недельном объеме такой работы до 12 ч. Основные эффекты заключаются в компенсаторном повышении одних иммунологических показателей при нарушении других. Физиологическая защита организма остается практически на том же уровне, что и в предыдущей фазе, по-видимому, из-за мобилизации резервов иммунологических механизмов. Заболеваемость достоверно не отличается от таковой в предыдущей фазе.
- ***Фаза декомпенсации***, заключающаяся в снижении большинства факторов иммунитета при исчерпании компенсаторных резервов организма. Фаза декомпенсации наблюдается в период высоких нагрузок — 80-90% от максимума с большими объемами (8-10 ч в неделю) и в соревновательный период, при которых пульс бывает выше 170 уд/мин. Ее основные отличия — в резком снижении всех показателей иммунитета. Физиологические резервы иммунной системы находятся на грани истощения. Заболеваемость в этой фазе достигает своего пика. Организм находится в состоянии иммунологического риска, т.е. возникает вторичный иммунодефицит.
- ***Фаза восстановления***, которая зависит от величины и продолжительности стрессорного воздействия, глубины иммунодепрессии,

индивидуальных особенностей, и колеблется по времени от нескольких дней до нескольких недель. Фаза восстановления наблюдается в послесоревновательный период, после значительного снижения физических нагрузок, а также в начальные периоды последующих тренировочных циклов. Показатели иммунологического и гормонального статуса постепенно возвращаются (или почти возвращаются) к исходным уровням предыдущего цикла.

Таким образом, влияние длительности и интенсивности физических нагрузок на иммунологическую реактивность спортсменов свидетельствует о фазных изменениях в состоянии защитных реакций. Анализ взаимосвязи иммунологических показателей на разных фазах адаптации к мышечным нагрузкам позволяет предположить существование ауторегуляции защитных свойств организма, причем компенсаторное увеличение одних показателей при падении других до определенного момента оказывается достаточно эффективным. Резервные возможности иммунной системы в первые две фазы еще дают эффективную защиту организма от инфекций – в фазах мобилизации и компенсации. Переход в третью фазу – декомпенсации – обусловлен нарастанием мышечно-эмоционального стресса, характерного для современной системы спортивной тренировки. Регистрируемое при этом угнетение иммунологических показателей коррелирует с ростом заболеваемости.

Диапазон адаптации иммунной системы и организма в целом при занятиях физкультурой и спортом достаточно широк, и необходима лишь разумная осторожность при дозировании нагрузок. Умеренные нагрузки активируют все механизмы иммунной защиты и формируют своеобразный вариант адаптационного синдрома с растянутой стадией активации и с устойчивой стадией резистентности. Величины физических нагрузок, приводящие к стрессу, широко варьируют индивидуально: для тренированного спортсмена они, естественно, больше, чем для начинающего, в молодом возрасте выше, чем в пожилом. Важное значение имеют и индивидуальные особенности иммунной системы, её генетически обусловленная устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов [443].

Резервные возможности иммунной системы наиболее наглядно проявляются во второй фазе, когда, несмотря на значительное увеличение нагрузок и отмечающееся некоторое снижение одних иммунологических показателей, наблюдается увеличение других с сохранением заболеваемости на исходном уровне. В третьей фазе регистрируется значительное

угнетение большинства исследованных гуморальных, секреторных и клеточных показателей иммунитета на фоне резкого увеличения заболеваемости, что свидетельствует о срыве адаптации, истощении резервов иммунитета и вступлении организма в стадию повышенного иммунологического риска. Но наиболее отчетливое падение показателей иммунитета отмечается после ответственных соревнований. В ряде случаев было установлено, что титры иммуноглобулинов и нормальных антител у спортсменов высокого классе снижаются до нуля [323].

NB! К состояниям, возникающим после интенсивных физических нагрузок, вполне применимо определение ***вторичного иммунодефицита***, приобретенного клинико-иммунологического синдрома, выражающегося в снижении функции эффекторных звеньев иммунной системы и механизмов неспецифической резистентности.

Это служит фактором риска возникновения у спортсменов воспалительных, инфекционных, аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Так, было показано [302], что иммунные дисфункции у биатлонистов, формирующиеся в периоды напряженных спортивных нагрузок проявляются снижением неспецифической резистентности (уменьшение бактерицидной активности фагоцитов) и нарушениями в клеточном звене иммунной системы (увеличение цитотоксических Т-лимфоцитов и активированных Т- и В-лимфоцитов – $CD3^+25^+$, $CD3^+95^+$, $CD19^+95^+$), а также происходят изменения цитокиновой (повышение уровней про- и противовоспалительных цитокинов — TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-10) и гормональной (повышение уровней адренокортикотропного гормона, кортизола, эндорфина, метэнкефалина) регуляции иммунитета. При изучении макро- и микроэлементного состава биосубстратов у биатлонистов выявлено повышенное содержание свинца в волосах и крови, что можно рассматривать как дополнительный (наряду со спортивной нагрузкой) иммуносупрессивный фактор у представителей этого вида спорта.

В исследовании Борисовой О.Л. и Викулова А.Д. [68] на группе высококвалифицированных лыжников и ходоков было показано, что, по сравнению с контрольной группой не занимающихся спортом практически здоровых лиц того же возраста, у спортсменов отмечено достоверное увеличение циркулирующих иммунных комплексов (67,50±11,60 у спортсменов, 50,09±18,57 в контрольной группе). Считается, что повышение этого показателя характерно для хронических вирусных инфекций, аутоиммунных и иммунокомплексных заболеваний. Изменения данного

компонента иммунной системы связывают также с функциональными дефектами фагоцитарной системы.

Изучение иммунологических показателей в зависимости от уровня тренированности спортсменов позволило выявить следующие результаты. У лиц с меньшим уровнем тренированности (по тесту PWC_{170}) было обнаружено достоверное повышение концентрации иммуноглобулинов класса М ($p<0,01$), что наблюдается при ряде инфекций. Известно, что этот класс иммуноглобулинов обеспечивает первичный иммунный ответ. В группе спортсменов с наиболее высоким уровнем тренированности (по тесту PWC_{170}) отсутствовало повышение концентрации иммуноглобулинов класса М. Увеличение концентрации иммуноглобулинов класса G на фоне дефицита иммуноглобулинов класса А отмечено у спортсменов вне зависимости от их уровня тренированности. Известно, что снижение иммуноглобулинов класса А может приводить к возникновению повторных инфекций. Такая мобилизация иммунного ответа свидетельствует о восприимчивости спортсменов к инфекционным заболеваниям в постнагрузочный период, особенно спортсменов с меньшим уровнем тренированности.

Изучение сезонности изменений местных факторов неспецифической резистентности (иммуноглобулины в слюне) выполнено у спортсменов – студентов спортивного профиля [344], уровень физической нагрузки которых в течение учебного года имеет малую амплитуду колебаний. Обнаружено, что на протяжении всего учебного года (сентябрь – июль) содержание исследуемых иммуноглобулинов является резко сниженным. Сезонные колебания IgA происходят в диапазоне 16-29% от нормы (минимум – апрель, максимум – июль), IgG – в диапазоне 26-57% от нормы (минимум – апрель, максимум – октябрь), а IgM – в диапазоне 31-44% (минимум – январь, максимум – июль).

Вторичный иммунодефицит, возникающий после интенсивных и истощающих физических нагрузок, характеризуется следующими характерными признаками [409]:

- значительным угнетением фагоцитарной активности клеток периферической крови, макрофагов селезенки и печени;
- снижением количества Т-лимфоцитов в периферической крови, угнетением их реакции на митогенные стимулы, существенным увеличением количества и активности Т-супрессоров, снижением соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, нарушением экспрессии рецепторов для интерлейкина-2;

- нерезко выраженным уменьшением количества и пролиферативной активности В-лимфоцитов, неоднонаправленным изменением концентрации и синтеза иммуноглобулинов различных классов. Свидетельством истощения адаптационных и резервных возможностей иммунной системы при интенсивных физических нагрузках является полное исчезновение иммуноглобулинов или отдельных их классов в крови;
- нарушением синтеза и выделения иммуноцитами интерферонов и интерлейкинов, что часто оказывается наиболее ранней реакцией на физическую нагрузку, особенно в сочетании с психоэмоциональным стрессом.

Наиболее вероятными причинами, обусловливающими срыв иммунной системы при интенсивных физических нагрузках, являются следующие [403]:

- нарушение нейроэндокринной регуляции (основанной на секреции нейромедиаторов и гормонов);
- нарушение внутриммунной регуляции (основанной на секреции медиаторов иммунного ответа);
- глубокие метаболические изменения внутренней среды (снижение pH, повышение концентрации лактата, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, проникновение в сосудистое русло нормальных компонентов и аномальных метаболитов интенсивно функционирующих органов)
- относительная или абсолютная алиментарная недостаточность (дефицит глюкозы, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов и микроэлементов);
- хронодезадаптация, необходимость приспособления к смене географических и климатических зон.

В иммунологии принято разделять причины ослабления иммунитета на экзогенные и эндогенные (зависящие от внешних факторов и зависящие от состояния самого организма). К экзогенным причинам относятся:

- а) чрезмерные физические нагрузки;
- б) соревновательный стресс;
- в) психоэмоциональные перегрузки.

Экзогенные факторы непосредственно связаны с тренировками. Состояние иммунитета зависит от объема и интенсивности физических нагрузок. При соответствии нагрузки функциональному состоянию организма спортсмена показатели иммунитета не снижаются, улучшаются

его резервные возможности. Если же нагрузка не соответствует возможностям человека, наступает переутомление и состояние перетренированности, ослабляется иммунитет, человек становится в большей степени подверженным различным инфекционным заболеваниям. В исследовании [367] показано, что у спортсменов-бегунов на длинные дистанции снижено общее количество лейкоцитов крови, моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тогда как у спринтеров эти показатели были не ниже, а несколько выше, чем в контрольной группе. У бегунов на средние дистанции отдельные показатели были близкими к значениям у спринтеров, другие – к значениям у бегунов на длинные дистанции.

У спортсменов-спринтеров и бегунов на длинные дистанции различия в иммунных показателях обусловлено специфическими изменениями в системе метаболизма глюкозы и жиров. Также обнаружена взаимосвязь между иммунными показателями – с одной стороны, кортизолом, инсулином, общими липидами крови – с другой. Это свидетельствует о взаимосвязи изменений в иммунной системе, вызванных многолетней тренировкой, с адаптационными изменениями в системе энергообеспечения в зависимости от биоэнергетической направленности тренировочного процесса.

К эндогенным факторам относятся:

- генетический фактор;
- гормональные изменения;
- очаги хронической инфекции;
- дисбактериозы;
- грибковые поражения.

Из эндогенных факторов стоит выделить наиболее распространенные. В первую очередь – это очаги хронической инфекции, снижающие иммунитет и не дающие возможности тренироваться в полную силу. К числу инфекционных факторов, существенно влияющих на иммунореактивность спортсменов, являются вирусы латентных инфекций (вирус Эпштейн-Барра и вирус герпеса тип 6). Напомним, что вирус Эпштейн-Барра – это вирус герпеса, селективно инфицирующий В-клетки человека, взаимодействуя с рецептором к комплементу (CD21). Он вызывает длительную латентную инфекцию В-клеток, которая контролируется Т-клетками. В исследовании [458] показано, что наибольшей чувствительностью к 30-минутной аэробной физической нагрузке обладают клетки, несущие цитотоксический потенциал. Описано негативное влияние (срыв восстановления) вирусной нагрузки на скорость адаптации к фи-

зической нагрузке и степень восстановления после неё в зависимости от уровня физической выносливости. Выявлено изменение активности генов иммуноглобулинподобных рецепторов (KIR), функциональных белков перфорина 1 (PRF1) и гранзима B (GZMB) NK-клеток, играющих роль в развитии цитотоксического потенциала.

Распространенным способом выявления отличий в состоянии иммунной системы здоровых лиц и при различной патологии служит ориентировка на величину, количество и повторяемость нарушений в динамике исследований. Однако при этом не учитывается, что способность иммунной системы к нормальному реагированию обусловлена балансом ее компонентов, который определяет возможность саморегуляции на любом этапе жизнедеятельности организма. Известно, что гомеостаз организма обеспечивается координацией физиологических, биохимических, иммунологических процессов в обычных и изменившихся условиях его существования. Корреляционный анализ позволяет выявить закономерности изменений одних показателей при изменении других, что может способствовать обнаружению возможных путей регуляции внутри различных систем. В то же время изучение корреляционной структуры процессов взаимодействия человека со средой способствует обнаружению ответных реакций организма на воздействие какого-либо фактора и разграничению явлений адаптации к нему.

В работе [139] было показано, что важнейшим критерием функциональной активности системы иммунитета служит степень ее связанности (напряженности). Сопряженность (связанность) иммунных компонентов представляет собой число достоверных взаимосвязей между параметрами иммунной системы. Системный критерий чётко характеризует спокойное и активное функционирование иммунной системы. Причем активация – естественная функция иммунной системы, при этом происходит обязательный сдвиг параметров, который нельзя считать недостатком или иммунопатологией. В состоянии нормы у здоровых людей уровень связанности компонентов иммунной системы достаточно низок.

С развитием патологического процесса происходит адаптационная перестройка иммунной системы, обусловливающая изменение характера взаимосвязей (так называемый «рисунок связей»). На рисунках 30-32 представлена картина связей компонентов иммунной системы у пловцов в обычном тренировочном процессе, при предъявлении дополнительных нагрузок и спустя месяц восстановительного периода. При снижении нагрузки количество активно функционирующих компонентов иммунной

системы уменьшается. После острого заболевания связанность компонентов восстанавливается, а при его переходе в хронический – поддерживается на высоком уровне, превышая нормальный даже в период ремиссии. Компоненты иммунной системы сохраняют до определенной степени баланс иммунной системы и сдерживают патологический процесс. Однако дальнейшие обострения сопровождаются снижением связанности, иногда значительными.

В зависимости от конкретных условий происходит отбор структурных компонентов, наиболее оптимальных для выполнения функций в данных конкретных условиях, т.е. выбор адекватного раздражителю пути или варианта иммунного ответа. Изменение направленности корреляции или ее силы может свидетельствовать о функциональном срыве иммунной системы и развитии болезни. Причем большое число корреляционных связей служит признаком функционального напряжения иммунной системы, её нестабильности и неравновесного состояния [152, 266].

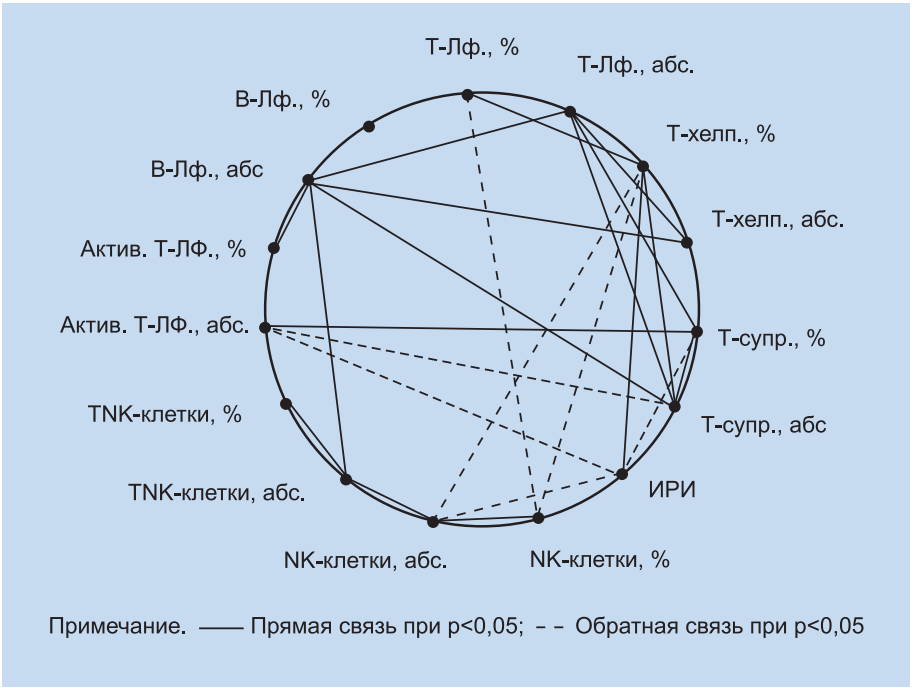


Рис. 30. Корреляционный портрет взаимосвязей показателей содержания основных популяций и субпопуляций лимфоидного звена иммунитета у спортсменов-пловцов при обычном тренировочном процессе (по [139]).

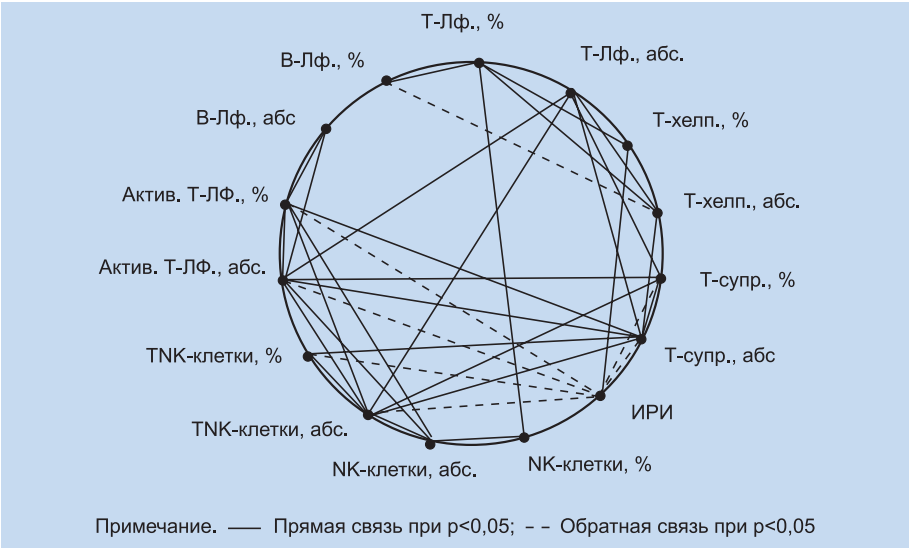


Рис. 31. Корреляционный портрет взаимосвязей показателей содержания основных популяций и субпопуляций лимфоидного звена иммунитета у спортсменов-пловцов после дополнительной нагрузки (по [139]).

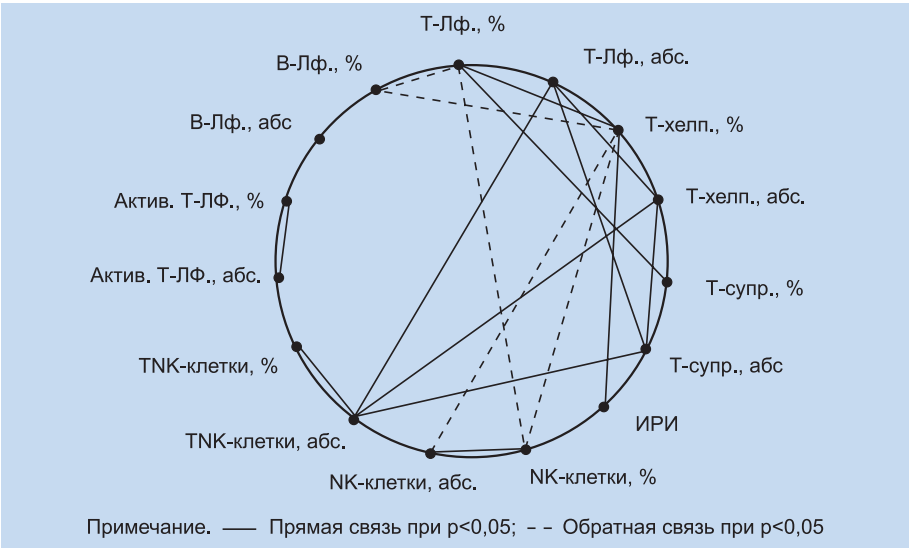


Рис. 32. Корреляционный портрет взаимосвязей показателей содержания основных популяций и субпопуляций лимфоидного звена иммунитета у спортсменов-пловцов спустя месяц периода восстановления (по [139]).

Самостоятельной и все более значимой проблемой спортивной медицины становится проблема *аллергических состояний у спортсменов*. С одной стороны, во всех странах отмечается популяционный рост числа сенсибилизированных лиц, который в индустриально развитых странах, по данным ВОЗ, может достигать уровня 40% от всего населения. Естественно, это не может не сказаться и на аллергологическом статусе спортсмена. Типичными формами заболеваний, связанных с физическими нагрузками, являются астма, анафилаксия и крапивница, сопряженные с физическим усилием. Однако бронхоспазм при физических нагрузках может и не быть связанным с бронхиальной астмой (например, рефлекторный бронхоспазм при вдыхании холодного воздуха, высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток в ответ на гипервентилляционную сухость слизистых).

У элитных спортсменов нередко встречается крапивница (холодовая, аквагенная, крапивница, вызванная солнечным облучением и крапивница от длительного сдавливания, например, на ягодицах у велосипедистов, ступнях после бега). Довольно часто у спортсменов высших достижений встречается контактный дерматит, например, у пловцов от резиновых очков, изготовленных из формальдегидной резины, дерматит на ладонях у спортсменок сборных команд по хоккею на траве.

При обследовании команд национального уровня [450] была установлена высокая распространенность аллергических заболеваний среди спортсменов сборных России, которая составила 23,5%. У 19,7% спортсменов выявлена латентная сенсибилизации к разным группам аллергенов. В структуре аллергических заболеваний у спортсменов с выявленной аллергопатологией преобладали: аллергический ринит – 30,7%, поллиноз – 17,3%, крапивница – 17,3%, атопический дерматит – 16%. Бронхиальная астма, атопическая форма была выявлена у 5,3% обследованных спортсменов. Только 5,3% спортсменов с выявленной аллергией имели официально установленный диагноз аллергического заболевания. Гиподиагностика аллергических заболеваний, выявленная при обследовании спортсменов, может являться одной из важных причин снижения уровня здоровья, снижения их спортивных показателей.

Оценка иммунного статуса высококвалифицированных спортсменов в настоящее время становится обязательным элементом комплексной оценки их функционального состояния на всех этапах учебно-тренировочного процесса и соревнований. Подходы к коррекции иммунитета спортсменов в настоящее время только разрабатываются. Тактика спортивного

врача при решении этой проблемы определяется, прежде всего, отличиями спортивных иммунодефицитов от вторичных иммунодефицитов, встречающихся в клинической практике. Они заключаются в отсутствии конкретной иммунологической мишени, множественности нарушений во всех звеньях иммунной системы, глубоких метаболических нарушениях, сопровождающихся дисбалансом нейроэндокринной системы на фоне недостаточности белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов.

NB! Возникновение иммунодефицита у спортсменов не сопряжена с нарушением интраиммунных регуляторных механизмов. Причина их лежит в нарушении экстраиммунной нейроэндокринной регуляции и связана непосредственно с адаптационным процессом.

Еще серьезнее и острее стоят проблемы иммунологической недостаточности у бывших спортсменов. За систематические чрезмерные нагрузки, а затем их прекращение организм в дальнейшем платит определенную биологическую цену, что может проявляться снижением резистентности клеток и тканей к различным неблагоприятным воздействиям и повышением уровня заболеваемости [402]. Известно, что пожилой и старческий возраст характеризуется увяданием иммунной реактивности, что иммунная система имеет прямое отношение ко многим болезням пожилого возраста, что нарушения в работе иммунной системы считаются одной из основных причин старения. Известен также эффект преждевременного, быстрого старения спортсменов после ухода от активной спортивной карьеры.

Возрастные изменения иммунитета представляют собой сложный процесс, так как в нем принимает участие большое разнообразие клеток, участвующих в иммунных реакциях. У спортсменов, отошедших от активной спортивной карьеры, в процессе ускоренного старения отмечаются снижение противовирусной и противоопухолевой зашиты, ускорение атерогенеза, что связано с реакциями клеточного иммунитета, в которых принимают участие естественные клетки-киллеры (ЕК-клетки). Также выявляется снижение функциональной активности и активности рецепторного аппарата Т-клеток, отвечающих за межклеточные взаимодействия с развитием иммунорегуляторного дисбаланса основных субпопуляций (как хелперной, так и супрессорной) Т-клеток. Независимо от причины, развитие иммунологической недостаточности приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, склонности к развитию хронических форм болезней и аллергических заболеваний, учащению онкологических заболеваний.

Глава 20.

Иммунологический паспорт спортсмена

Под действием высоких психофизических нагрузок тренировочного или соревновательного периода показатели системы иммунитета могут выходить за пределы физиологических границ и носить патологический характер, являясь причиной роста заболеваемости и снижения спортивной результативности [238, 301, 350, 409, 423, 425, 426, 427, 435, 480]. В связи с этим не вызывает сомнения необходимость контроля за изменениями иммунологических показателей спортсменов. Как показали многочисленные исследования [26, 44, 408, 410], контроль за состоянием иммунной системы у спортсменов в процессе тренировочно-соревновательной деятельности – объективный и чувствительный метод оценки состояния резистентности организма и степени адаптации его к спортивным нагрузкам.

Возникновение иммунодефицитных состояний у спортсменов в периоды экстремальных физических и психоэмоциональных нагрузок позволили установить следующие механизмы срыва адаптации и истощения резервов иммунитета:

- нарушение гормональных взаимоотношений и сбалансированной активности различных гормонов, последовательного, адекватного, физиологически обусловленного чередования анаболической и катаболической фаз обмена веществ со стойким преобладанием катаболических процессов (дисбаланс нейроэндокринной регуляции). Указанные изменения приводят к нарушению экстраиммунных механизмов регуляции иммунного гомеостаза;
- глубокие метаболические изменения внутренней среды (сдвиги pH, накопление мочевины, лактата и др.), приводящие в конечном итоге к распаду иммуноглобулинов;
- абсолютная или относительная пищевая (включая витамины и микроэлементы) недостаточность и связанное с этим нарушение энергетического, пластического, субстратного обеспечения иммунной системы;
- вялотекущая, перманентная интоксикация от очагов хронической инфекции, резко снижающая резервные возможности системы иммунитета.

NB! Снижение показателей иммунитета при одной и той же нагрузке, как оказалось, строго индивидуально и зависит от исходного состояния этой системы, нередко генетически обусловленного для каждого спортсмена.

Некоторые специалисты спортивной медицины [400] считают необходимым создание «иммунного паспорта спортсмена» с целью широкого применения его в практической работе спортивных врачей. Однако специфика тренировочно-соревновательного процесса для разных спортивных специализаций и даже отдельных видов спорта отражается на характере изменений показателей иммунитета и усложняет решение поставленной задачи. Возможно, для решения научных задач оценки динамики состояния иммунитета потребуется изучение иммунного статуса спортсменов разных спортивных специализаций и создание «иммунного паспорта спортсмена» для конкретных видов спорта.

Принципы составления иммунного паспорта спортсмена подразумевают решение следующих основных задач [431]:

- определение индивидуального уровня здоровья у спортсменов, т.е. индивидуальных особенностей реакции иммунной системы на тренировочные нагрузки разной интенсивности;
- выявление индивидуального уровня нагрузок, под влиянием которых возможен срыв адаптации иммунной системы, а вероятность заболеваний и травм резко возрастает;
- прогнозирование (исходя из полученных данных) учебно-тренировочных сборов, периодов иммунологического риска и риска заболеваний задолго до их возникновения;
- применение индивидуальных мер для профилактики и коррекции иммунодефицитных состояний.

В полном объеме иммунологический паспорт должен быть составлен с учетом исследования клеточного, гуморального и секреторного иммунитета. При иммунологических исследованиях необходимо опираться на такие методические аспекты:

- изучение показателей гуморального иммунитета и факторов неспецифической резистентности можно проводить в образцах крови, полученных как из вены, так и из пальца и мочки уха;
- количественную оценку Т- и В-лимфоцитов производить только в образцах крови, взятой из вены;
- забор исходных показателей иммунной системы наиболее целесообразно осуществлять с 7 до 8 ч утра, а после нагрузки — не позднее чем через 2 ч по ее окончании.

Имеется прямая корреляция между количеством сниженных показателей (независимо от секреторных или гуморальных факторов) и количеством острых заболеваний. Отметим качественные характеристики, которые следует ввести в общую оценку. Так, при параллельном повышении некоторых показателей связь с заболеванием непосредственно уменьшается. При снижении преимущественно показателей секреторного иммунитета, и особенно иммуноглобулина А, возрастает вероятность возникновения острых респираторных заболеваний.

При создании иммунологического паспорта целесообразно выделить три группы спортсменов, исходя из их реакции на нагрузки разной интенсивности, допуская, что разделение на группы соответствует применяемому комплексу иммунологических показателей, методов их определения и фармакотерапевтической тактике:

1-я группа:

- высокий исходный уровень показателей иммунной системы (границы иммунологического гомеостаза выше, чем у здоровых лиц, не занимающихся спортом);
- умеренное (не более 30%) снижение одних иммунологических показателей под влиянием нагрузок при компенсаторном увеличении других;
- восстановление после нагрузок быстрое (1-3 дня);
- вероятность заболевания минимальная;
- объем и интенсивность нагрузок могут быть увеличены без дополнительных мер прикрытия для иммунной системы.

2-я группа:

- исходный уровень показателей иммунной системы хороший или средний (незначительно превышает нормативы для здоровых лиц, не занимавшихся спортом, или соответствует им);
- значительное (до 50% от исходного) снижение иммунных показателей под влиянием нагрузки без компенсаторного повышения других показателей иммунитета, однако фаза декомпенсации по состоянию здоровья и работоспособности отсутствует;
- восстановление после нагрузок удовлетворительное (4-7 дней);
- дальнейшее увеличение нагрузки необходимо проводить с параллельным контролем реакции иммунной системы во избежание резкого ее угнетения.

3-я группа:

- исходный уровень показателей иммунной системы средний или низкий (на уровне нижней границы нормы для здоровых лиц, не занимающихся спортом);
- резкое снижение иммунологических показателей после нагрузки (более 50% от исходного) и вплоть до полного исчезновения титров нормальных антител и иммуноглобулинов — фаза декомпенсации;
- восстановление после нагрузок замедленное (8-24 дня);
- вероятность заболеваний после нагрузок значительно повышена — фаза высокого иммунологического риска;
- при тренировках в этих режимах, а тем более при увеличении объема или интенсивности нагрузки, спортсмен нуждается в стимуляции иммунной системы в 100% случаев.

Такое распределение спортсменов по группам имеет важное практическое значение, поскольку позволяет сконцентрировать внимание спортивных врачей именно на тех спортсменах и на том уровне тренировочного процесса, который сопряжен с максимальным риском развития у них инфекционных заболеваний и срывов процессов подготовки и участия в соревнованиях, выборе персонифицированных фармакологических средств и фармнутриентов.

Глава 21.

Основные подходы к профилактике и коррекции нарушений иммунитета у спортсменов

Несмотря на значительный опыт профилактики и коррекции вторичных спортивных иммунодефицитов, накопленный специалистами по спортивной медицине за последние 10-15 лет, какой-либо стройной и логичной системы применения иммунотропных препаратов в спортивной практике до настоящего времени не создано.

Исходя из практических задач, в практике спортивной медицины постепенно начинают формулироваться следующие цели применения иммунотропных средств:

- профилактика сезонных бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа у предрасположенных к ним лиц (обострения хронических фарингитов, ангин, бронхитов, ларингитов и трахеитов, а также гайморитов и фронтитов);
- профилактика сезонных респираторно-вирусных инфекций (грипп и другие ОРВИ);
- ускорение процесса лечения возникших инфекционных заболеваний у спортсменов;
- поддержка тренировочного процесса при выходе на пик формы и перед соревновательным периодом за счет дополнительного приема биологически активных веществ с иммуностимулирующей активностью (профилактика спада иммунитета);
- ускорение процессов восстановления спортсменов после травм и заболеваний.
- восстановление функционального состояния спортсменов при возникновении перетренированности (в комплексе с другими мерами);
- в межсезонном периоде для поддержания базового уровня спортивной формы.

Учитывая специфику спортивной деятельности, при выборе и назначении иммунокоррелирующих мероприятий к любому из них должен быть предъявлен целый ряд дополнительных требований, главные из которых следующие:

- отсутствие заметного снижения спортивной работоспособности;
- минимальная токсичность;
- возможность многократного применения;
- необходимое время наступления и удержания эффекта;
- отсутствие отрицательного эффекта в последействии;
- сочетаемость с препаратами энергетического, пластического и субстратного обеспечения спортивной работоспособности.

Важным фактором, влияющим на применение иммуностимулирующих средств в спортивной практике является *неподготовленность* врачей, а также тренеров и спортсменов, в вопросах спортивной иммунологии и иммунофармакологии, в силу чего применение находят, как правило, мало активные пищевые добавки, витамины и препараты адаптогенного действия.

При решении вопроса о путях коррекции иммунодефицитных состояний у спортсменов, в лучшем случае, рассматриваются особенности текущего тренировочного процесса, качество питания и адекватность количества витаминов и микроэлементов, получаемых с пищей и дополнительно в виде фармакологических препаратов. Для профилактики вторичных иммунодефицитов используют препараты, воздействующие на экстраиммунные звенья регуляции иммунитета: ЦНС, гуморально-гормональную систему, метаболизм. Для этой цели описано применение препаратов растительного происхождения, содержащих природные витамины, микроэлементы, белки и аминокислоты, цветочную пыльцу, интермедиаты энергетического обмена и их производные в различных сочетаниях. Специальные иммунокорректирующие средства (как правило, неспецифического действия) назначаются только в периоды повышенного риска спортсменам, имеющим хронические заболевания или подверженным простудным и инфекционным заболеваниям [365].

При воздействии экстремальных нагрузок организму нет необходимости запускать классический механизм иммунного ответа, т.е. внутрииммунные механизмы не испытывают постоянного перенапряжения, а возникающие порой изменения субпопуляции лимфоидных клеток чаще всего носят транзиторный характер.

NB! Понимание патогенеза изменения иммунитета у спортсменов позволяет сформулировать представление о том, что превалирующее значение должно иметь нарушение центральных и периферических регуляторных механизмов, т.е., по существу, механизмов адаптации.

Поэтому главные усилия должны быть направлены на нормализацию основных звеньев адаптации и регуляции иммунитета. Такое представление позволяет по-новому взглянуть на возможные точки приложения иммуностимулирующих препаратов в организме с воздействием не столько на интраиммунные механизмы (как в клинической медицине), сколько на регуляторные механизмы иммунитета. Следовательно, исходя из теоретических соображений, прямого перенесения в спортивную медицину принципов, методов, схем и препаратов, применяемых для лечения больных с иммунодефицитом, быть не может [431].

Неспецифические иммуностимулирующие средства коррекции функционального состояния спортсменов

Важное значение в нормализации функционирования иммунной системы имеют витамины и микроэлементы. Так, витамин А включает в цикл синтеза иммуноглобулинов М и С классов, стимулирует образование Т-лимфоцитов и макрофагов, участвует в формировании различных фаз фагоцитоза, выполняющих важные функции в работе иммунной системы, то есть потенцирует действия клеточного и гуморального иммунитета. Недостаточность витамина B_{12} проявляется в снижении устойчивости к инфекциям, нарушениях реакций клеточного иммунитета. В последние годы показано активное участие витаминов Д, Е, С, группы В (B_2, B_3, B_5, B_6, B_{12}, B_{15} и фолиевой кислоты) в регуляции иммунного статуса организма.

Дефицит витамина А приводит к подавлению клеточного и тимусзависимого гуморального ответа, уменьшению содержания лимфоцитов в корковых зонах тимуса, снижению активности мононуклеарных фагоцитов, гипоплазии костного мозга. Введение витамина С увеличивает ответ лимфоцитов на митогены, повышает уровень спонтанной трансформации лимфоцитов, не влияя на уровни сывороточных иммуноглобулинов и число розеткообразующих клеток. В настоящее время накоплен положительный опыт в применении Аэровита, Компливита, Алвитила, Вита-

комплекса для повышения работоспособности спортсменов. Аэровит и Компливит использовались спортсменами на Олимпийских играх 1976 и 1988 гг. [422].

По иммуномодулирующему эффекту необходимыми для иммунной системы являются Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn, Li. Дефицит железа приводит к нарушению фагоцитарной и бактерицидной функций макрофагов, снижает процессы кооперации Т- и В-лимфоцитов, миграцию и пролиферацию стволовых клеток [306, 557]. Недостаточность цинка оказывает депрессирующее действие на тимус и Т-лимфоциты, снижает иммунный ответ на антигены. При дефиците меди наблюдаются атрофия тимуса, увеличение селезенки, анемия, снижение активности цитохромоксидазы, выраженные аномалии митохондрий и уродливость ядер клеток в иммунокомпетентных органах.

Инфекционный процесс, развивающийся в условиях хронического дефицита йода, характеризуется склонностью к генерализации, отставанием иммуноморфологических реакций, нарушениями метаболизма в клетках лимфоидных органов и крови, снижением естественной резистентности. Селен, используемый в виде селенита, близок по механизму действия к витамину Е. Ионы магния, калия, натрия увеличивают трансмембранный потенциал макрофагов и лимфоцитов, принимают участие в опосредованной моноцитами антителозависимой клеточной цитотоксичности, увеличивают экспрессию Ia-антигенов на поверхности иммунокомпетентных клеток. Поступление кальция в клетки и мобилизация его играют центральную роль в активации и пролиферации лимфоцитов, активации, подвижности и дегрануляции гранулоцитов [382].

В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует огромное число различных поливитаминных комплексов, некоторые из которых проявляют способность повышать неспецифическую иммуннорезистентность. Такая способность связана в первую очередь с витаминами А, Е, С, B_2, а также микроэлементами железом, цинком. При проведении анализа их составов и соотношения «цена/эффект», можно выделить 2 ряда поливитаминных препаратов: оптимальные (высокая эффективность и оптимальное соотношение «цена/эффект») – препараты первого ряда Мультифит, Витрум пренатал, Теравит, Поливит. К препаратам 2 ряда (высокая эффективность, но не оптимальное соотношение «цена/эффект», или хорошая эффективность при оптимальном соотношении «цена/эффект») относятся: Виталюкс, Три-ви-плюс, Эндур ВМ, Ван-э-дэй для женщин, Ван-э-дэй макси, Ван-э-дэй 55 плюс, Упсавит мультивитамин.

Более подробно роль витаминов и микроэлементов в поддержании оптимального функционального состояния спортсменов будет рассмотрена в третьем томе Очерков.

Глутамин

К числу активно применяемых в спортивной практике неспецифических средств, обладающих иммунокоррегирующим действием, необходимо отнести глутамин, вводимый в состав средств специализированного спортивного питания [524]. Достаточный уровень плазменного глютамина является важным фактором для нормальной работы клеток иммунной системы, и он снижается у спортсменов после упражнения на выносливость. В одном из наиболее убедительных исследований [500], проведенных по этой теме с участием профессиональных бегунов и гребцов, принимавших глютамин в качестве пищевой добавки после интенсивных физических упражнений, было показано, что существует значительное снижение риска инфекционных заболеваний после интенсивных тренировок у тех, кто принимал глютамин, по сравнению с теми, кто этого не делал. Была показана способность глутамина усиливать необходимые для процессов восстановления после нагрузок реакции глюконеогенеза [585]. В исследованиях [591, 606] была установлена способность глутамина повышать содержание гормона роста в плазме крови, а также препятствовать атрофии скелетных мышц, вызванной глюкокортикоидами и высоким уровнем миостатина. В обобщенном виде можно полагать, что положительные свойства глютамина включают в себя: поддержку здоровой иммунной системы, препятствие мышечному катаболизму, снижение уровня миостатина, повышение уровня гормона роста, ускорение анаболических процессов, увеличение синтеза белка, и увеличение интенсивности силового тренинга за счет буферизации молочной кислоты.

Продукты пчеловодства

В качестве иммунокорригирующих средств широко применяются препараты на основе продуктов пчеловодства, такие как апилак и цветочная пыльца-обножка [96]. Цветочная пыльца, перга включались в питание спортсменов в виде смеси с медом (1:1) по 10 г 1-2 раза в день в течение 30-дневного тренировочного периода. Положительные сдвиги были отмечены в показаниях максимального потребления кислоро-

да. Увеличился уровень гемоглобина и количество эритроцитов в крови спортсменов. Разницы в воздействии на организм цветочной пыльцы (обножки) и перги обнаружено не было.

Изучено влияние апилака на показатели клеточного, гуморального и секреторного иммунитета высококвалифицированных спортсменов [431]. Определение показателей иммунного статуса спортсменов проводили на фоне значительных тренировочных нагрузок в ходе подготовительного этапа тренировочного цикла дважды — в начале подготовительного периода и в конце его. В контрольной группе спортсменов отмечалось существенное угнетение клеточного, гуморального и секреторного иммунитета после чрезмерных физических нагрузок в процессе подготовительного периода тренировочного цикла. Из исследованных показателей клеточного иммунитета у спортсменов повреждалась его Т-составляющая (достоверно снижалось абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов в венозной крови), оставаясь, впрочем, в пределах нормальных значений. При этом не происходило достоверных изменений абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов. Исходные уровни Т- и В-иммунитета у спортсменов во всех экспериментальных группах находились в пределах нормальных значений и не различались достоверно между собой.

Исследованные препараты (Апилак, Экдистен) проявляли существенную иммуностабилизирующую и иммуностимулирующую активность, достоверно купируя при их курсовом приеме спортсменами наблюдаемые в контроле проявления вторичного иммунодефицита. При этом в отношении показателей клеточного, гуморального и секреторного иммунитета активность препарата Апилак при его трехнедельном приеме в исследованной дозе была несколько выше, чем у Экдистена (использованного в дозе, вызывающей максимальное увеличение специальной физической работоспособности гребцов-академистов). Влияние Апилака на функциональное состояние и адаптацию организма спортсменов при физической нагрузке не сводится, как это, вероятно, происходит в случае с Экдистеном, преимущественно к одному только анаболизирующему действию.

Апилак содержит в своем составе целый спектр биологически активных соединений, в том числе и ряд обладающих антиоксидантным действием, наиболее определяющих иммуностимулирующий и иммуностабилизирующий эффекты. Апилак, таким образом, обладает весьма ценным для спортивной фармакологии спектром биологической актив-

ности. Наряду с описанными в литературе эффектами, он способен к иммуностабилизирующему и иммуностимулирующему действию, обладает анаболизирующей активностью, повышает физическую работоспособность и корректирует функциональные резервы коры надпочечников высококвалифицированных спортсменов и может использоваться для лечения и профилактики состояния перенапряжения при чрезмерных тренировочных и соревновательных нагрузках.

Иммуностимуляторы на основе растительных адаптогенов

Широкие перспективы открывают экспериментальные исследования по изучению иммуномодулирующих эффектов действия **растений-адаптогенов**, раскрывающие основные закономерности влияния комплексных природных соединений на резистентность организма, энергетическое и пластическое обеспечение адаптационных реакций организма, активизацию эндогенных стресс-лимитирующих систем, включая опиоидную и антиоксидантную. Содержащиеся в растениях-адаптогенах флавоноиды являются источником природных антиоксидантов. Поэтому протекция перекисного повреждения мембран макрофагов и других клеток при стрессе с помощью антиоксидантных растительных комплексов представляется одним из вероятных путей сохранения функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Экспериментально установлено влияние фитоадаптогенов на продукцию иммунорегулирующих цитокинов, полифункциональных регуляторных иммунопептидов, предотвращающее стрессиндуцированную иммуносупрессию.

В практике спортивной медицины распространено сочетанное применение витаминов, средств «натуральной фармакологии» и адаптогенов. В течение последних лет теоретически разработаны, экспериментально изучены и внедрены в практику подготовки высококвалифицированных спортсменов новые комбинированные биологически активные препараты, которые включают в себя адаптогены растительного происхождения, средства «натуральной фармакологии» и витамины (Элтон, Леветон, Фитотон, Адаптон). Отметим, что все комбинированные препараты адаптогенного действия уменьшают степень иммуносупрессивного влияния физических нагрузок. Кроме того, они повышают физическую работоспособность спортсменов высокой квалификации (особенно Адаптон) и практически не вызывают побочных эффектов. Они являются средствами восстановления ослабленных (иммуносупрессия) и неадекватно

повышенных (инициация свободнорадикальных процессов) функций организма, что создает условия для реализации оптимальной работоспособности спортсменов [370]. Более подробная характеристика адаптогенных препаратов и особенностей их примеения в практике спортивной фармакологии представлена в третьем томе Очерков.

На электронном ресурсе http://sp-lipetsk.ru/shop.php?op=article представлены материалы контрольных испытаний препаратов Элтон П и Леветон П, проведенные под руководством профессора Р.Д.Сейфуллы в 2006 г. Биологически активная добавка к пище Элтон П является композицией порошка корней элеутерококка, цветочной пыльцы, прополиса, витаминов Е и С и молочного сахара в одной таблетке. Биологически активная добавка к пище Леветон П, является композицией порошка корней и корневищ левзеи сафроловидной, цветочной пыльцы (пчелиной обножки), прополиса, витаминов Е и С и молочного сахара в одной таблетке. Все ингредиенты разрешены для применения МЗ РФ. Было установлено, что в результате физической нагрузки имело место снижение концентрации в крови IgA и IgG, а также компонента комплемента С3 в крови спортсменов на10-й и 20-й дни тестирования, в то время как С4 не изменяется ни при физической нагрузке, ни при воздействии исследованными препаратами. При этом концентрация компонента С3 и иммуноглобулина IgG не восстанавливались к 25-у дню эксперимента до нормальных значений. Представленные в отчете цифровые материалы по динамике содержания иммуноглобулинов в плазме крови спортсменов при приеме Элтона и Леветона были нами обработаны и представлены в таблице 67.

Таблица 67

Динамика содержания иммуноглобулинов в плазме крови спортсменов при приеме Элтона и Леветона (% к исходному уровню) на фоне интенсивных физических нагрузок (собственная обработка материалов отчетов по испытаниям Элтона и Леветона).

Дни	IgA		IgG		IgM	
	Элтон	Леветон	Элтон	Леветон	Элтон	Леветон
10	94	92	98	97	107	105
20	76	83	69	60	95	103
25	92	122	92	94	86	116

В результате проведенного анализа удалось установить, что между иммунотропными эффектами препаратов Элтон и Леветон существуют различия, связанные с тем, что Элтон лучше поддерживает уровень иммунитета в относительно ранние сроки (первые 10 дней приема), а Леветон – в более поздние сроки (20 и более дней). При длительном приеме иммунотропная активность Леветона превосходит активность Элтона.

Средства системной энзимотерапии

Вобензим и другие иммуностимуляторы также могут применяться для достижения неспецифического эффекта иммунокоррекции. Терапевтическое воздействие энзимов осуществляется за счет оптимизации воспаления, выраженного противоотечного действия, повышения цитотоксической активности макрофагов, влияния на аутоиммунные процессы, активизации фибринолиза, улучшения микроциркуляции за счет влияния на тромбоциты и реологические свойства крови. Препараты системной энзимотерапии обладают весьма широким спектром иммунокорригирующих свойств. Они влияют на цитотоксическую и функциональную активность макрофагов и NK-клеток, количество Т-лимфоцитов, восстанавливают профиль продукции цитокинов, регулируют их транспорт и клиренс, регулируют экспрессию многих адгезивных молекул (феномен «шединга») и т.д. Учитывая, что основным механизмом спортивных иммунодефицитов является элиминация сывороточных иммуноглобулинов и их фрагментов в результате связывания с рецепторами на лимфоцитах и нейтрофилах, регуляция уровня рецепторных молекул с помощью энзимов может быть весьма полезной.

Способность препаратов системной энзимотерапии регулировать экспрессию рецепторов иммуноцитов и уменьшать связывание и выведение иммуноглобулинов из циркуляции может иметь отношение к главному механизму возникновения иммунодефицитов у спортсменов. Вероятно, что прием препаратов этой группы может снизить активность процесса сорбции иммуноглобулинов, а при возникновении иммунодефицитных состояний обеспечить активную десорбцию как иммуноглобулинов, так и антител за счет разрушения связей в рецепторном звене.

При воздействии краткосрочных (продолжительностью до 1 месяца) тренировок в исследовании [405] было установлено, что у спортсменов на фоне нарастающих нагрузок в период подготовки к соревнованиям отмечалась выраженная тенденция, а к концу 1-го месяца тренировок –

достоверное снижение всех трех классов иммуноглобулинов и нормальных антител. Эти показатели, в целом по группе, оказались сниженными почти в два раза по сравнению с нормой и не до конца восстановились за последующие две недели наблюдений. Применение средства системной энзимотерапии Вобэнзима приводит к значимому уменьшению выраженности вторичных иммунодефицитов у спортсменов как по показателям суммарного уровня иммуноглобулинов плазмы крови, так и по числу заболевших спортсменов, а также предупреждают срывы адаптации, снижая количество дней нетрудоспособности и число пропущенных тренировок (рис. 33).

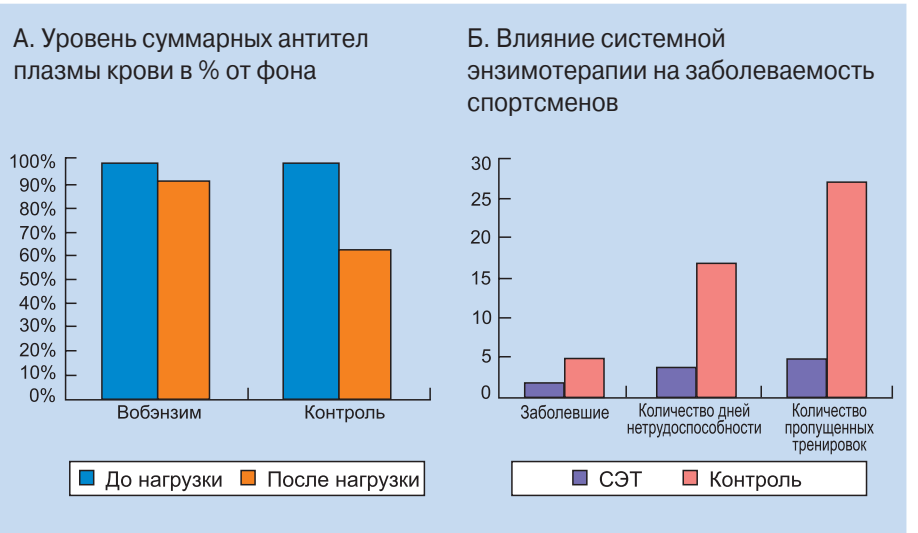


Рис. 33. Влияние Вобензима на показатели иммунитета спортсменов при интенсивной тренировочной нагрузке.

Глава 22.

Иммуностимуляторы в заместительной терапии

Сведений об использовании препаратов собственно иммунотерапии в спортивной медицине немного. Лишь отдельные представители этой группы (левомизол, нуклеинат натрия) использовались для нормализации или повышения иммунореактивности и профилактики спортивного иммунодефицита [459]. Некоторые препараты (тимоген, интерфероны) применялись для профилактики и лечения ОРВИ у спортсменов [268]. Однако большая часть данной фармакологической группы не апробирована в спорте. Эти препараты применяются лишь в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов и вторичной иммунной недостаточности при различных заболеваниях. Некоторые авторы полагают, что они могут применяться в виде монотерапии и в комплексе с различными общеукрепляющими средствами при иммунореабилитационных мероприятиях [436].

Имеется положительный опыт фармакокоррекции у спортсменов нарушений Т-системы иммунитета препаратами с преимущественно интраиммунным механизмом действия: Левамизолом, Тимозином, Диуцифоном и др. Эти препараты, как правило, обладают избирательным стимулирующим или угнетающим действием на то или иное звено иммунной системы. Целесообразно назначать вышеуказанные препараты в фазе отмены мероприятий, направленных на стимуляцию работоспособности у спортсменов, считая более целесообразным профилактику вторичных иммунодефицитов проводить препаратами, воздействующими на экстраиммунные звенья регуляции иммунитета: ЦНС, гуморально-гормональную систему, метаболизм [403].

Повышение уровня противоинфекционной защиты организма может быть специфическим (ориентированным на конкретный возбудитель или их группу) и неспецифическим (ориентированным на максимально широкий спектр возбудителей, что возможно в основном за счет усиления неспецифических клеточных реакций, например, фагоцитоза - захвата лейкоцитами и разрушения, переваривания ими микроорганизмов). Специфическое повышение иммунитета обычно называется иммунизацией, а неспецифическое – иммуностимуляцией. В свою очередь иммунизация бывает активная (при которой факторы иммунитета - антитела к возбудителю, вырабатываются непосредственно организмом человека) и пассивной (при которой они не вырабатываются в организме человека, а передаются уже в готовом виде).

Пассивная иммунизация полезна:

- для лиц, неспособных вырабатывать антитела (например, при врожденной агаммаглобулинэмии),
- для предупреждения заболевания, когда время не позволяет провести активную иммунизацию (например, уже после инфицирования),
- для лечения заболеваний, обычно предупреждаемых иммунизацией (например, столбняк),
- для лечения состояний, при которых активная иммунизация невозможна или не практикуется (например, укус змеи).

В современной иммунофармакологии действует следующая схема классификации иммуностимулирующих средств (рис. 34).

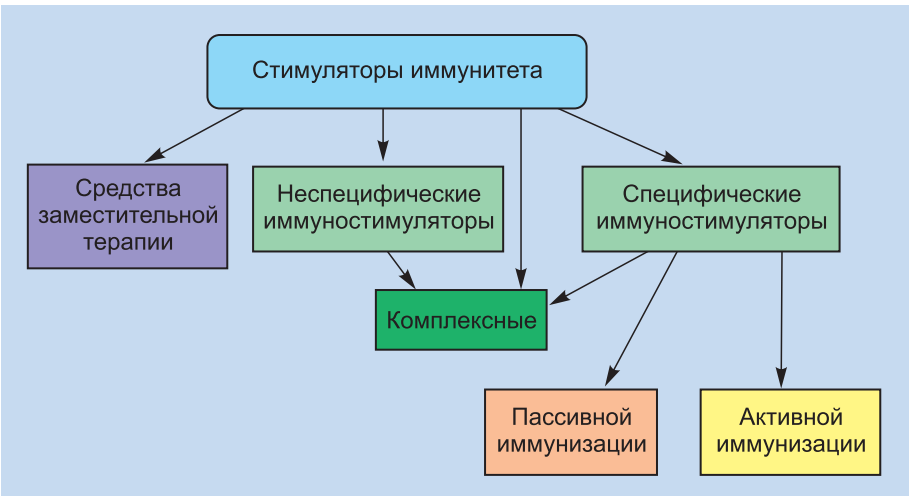


Рис. 34. Общая классификация средств повышения иммунитета.

К средствам *заместительной терапии* относятся:

- **иммуноглобулины человека** (иммуноглобулин человеческий поливалентный нормальный, Гамунекс, Интраглобин, Пентаглобин, Октагам, Сандоглобулин),
- **интерфероны α, β и γ –** интерферон α (Интрон А, Роферон А, Реальдирон, Виферон, Пегасис), интерферон β (Бетаферон, Авонекс, Ребиф), интерферон γ (Гаммаферон, Имукин)
- **интерлейкины IL-1β и IL-2 –** Интерлейкин IL-1β (Беталейкин), Интерлейкин IL-2 (Альдеслейкин, Пролейкин, Ронколейкин)

В целом, эта группа иммунокорригирующих средств применяется для лечения тяжелых инфекций, инфекционных осложнений травм и заболеваний, профилактики и лечения послеоперационных гнойных осложнений. Это препараты, как правило, клинического применения, и их назначение целесообразно при доказанном иммунодефиците на фоне инфекционно-воспалительного процесса. Как правило, они используются на фоне антибиотикотерапии, после клинической оценки показателей иммунитета [144].

Иммуноглобулин человека поливалентный нормальный содержит в 1 мл раствора для инфузий белка плазмы человека 50 мг (IgM 6 мг, IgA 6 мг, IgG 38 мг). Используется для лечения врожденных иммунодефицитных состояний (400 мг/кг 1 раз в месяц); идиопатической тромбоцитарной пурпуры (800 мг/кг 1 раз в день), приобретенного иммунодефицита (хроническая лимфоцитарная лейкемия, СПИД у детей, трансплантация костного мозга и другие виды трансплантаций – по 400 мг/кг 1 раз в день), профилактики и терапии инфекционных заболеваний (в сочетании с антибиотиками), особенно сепсиса, вызываемого грамотрицательными или грамположительными бактериями и их токсинами (400-1000 мг/кг 1 раз в день 4-5 дней).

Интерферон α (Интрон А, Роферон А, Реальдирон, Виферон, Пегасис) проявляет иммуномодулирующее, противовирусное (в отношении гепатитов В и С, папилломавируса, цитомегаловируса, возбудителей ОРВИ) и противоопухолевое действие. **Виферон** содержит дополнительно аскорбиновую кислоту и токоферол, что обеспечивает более высокую активность и лучшую переносимость препарата. Может применяться новорожденным и недоношенным

детям. Выпускается в ректальных суппозиториях (150 и 500 тыс МЕ, 1 или 3 млн МЕ), мази для наружного применения, геля для местного применения. Ректальное применение Виферона по своей клинической эффективности и биодоступности не уступает подкожному или внутримышечному введению других препаратов интерферона. Именно Виферон рассматривается специалистами-иммунологами как основной при необходимости проведения интерферонотерапии спортсменам [217, 280].

Другие препараты интерферонов имеют специфику, более присущую клиническому использованию препаратов в условиях стационара, или меньшую универсальность в спектре своего действия. Так, **Пегасис** (пегинтерферон α-2a) за счет коньюгации с полиэтиленгликолем обеспечивает более длительную циркуляцию в организме, замедленное выведение из циркуляции, что проявляется усилением противовирусного действия в отношении вируса гепатитов В и С. **Интерферон β** (Бетаферон, Авонекс, Ребиф) применяется для терапии рассеяного склероза, для усиления супрессорной функции лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях.

Интерферон γ (Гаммаферон, Имукин) может применяться по 3 схемам:

- профилактической (для предотвращения инфекционных осложнений при СПИДе, врожденных иммунодефицитах, гемобластозах) – 1,5 мкг/кг подкожно 1-2 раза в месяц;
- терапевтической (для лечения инфекций, особенно лейшманиоза, лепры, токсоплазмоза) – 50-200 мкг/м2 внутримышечно 1 раз в день 10-30 дней;
- смешанной (для лечения онкопатологии) – 400 мкг/м^2 внутримышечно 1 раз в день 10-30 дней, затем 1 раз в 4 недели.

NB! Противовирусное действие интерферонов многоуровневое: они нарушают проникновение вируса в клетку-мишень, стимулируют образование в ней ферментов, нарушающих синтез в зараженной клетке вирусных белков и нуклеиновых кислот, и, наконец, если этого оказывается недостаточным, вызывают гибель инфицированной вирусом клетки, прекращая, таким образом, его размножение в организме.

В механизме противоопухолевого действия интерферонов также выявляется несколько точек действия. Во-первых, они вмешиваются в работу некоторых связанных с опухолевым ростом генов, тем самым, ограничивая трансформацию нормальной клетки в раковую. Во-вторых, изменяют свойства клеточной мембраны и обмена веществ таким образом, что при контакте с другими клетками начинает тормозиться клеточное деление, что позволяет, с одной стороны, затормозить рост и образование метастазов опухолей, а с другой – замедлить скорость роста и клеточного деления самой опухоли. Кроме того, в силу своего иммуномодулирующего действия интерфероны способны усилить контроль клеток иммунной системы за опухолевым ростом, так как увеличивают продукцию ими специального противоопухолевого вещества – фактора некроза опухолей, и повышают активность клеток-киллеров, уничтожающих клетки, отличающихся от принадлежащих организму. К числу побочных эффектов интерферонов необходимо отнести вялость, лихорадку, потерю аппетита, головную боль и боль в мышцах и суставах, потливость, тошноту, изменение вкусовых ощущений, различные нарушения работы пищеварительной системы. В редких случаях отмечаются расстройства зрения, депрессия, нарушения сна, спутанность сознания [141].

Интерлейкины – цитокины, продуцируемые лимфоцитами, макрофагами, натуральными киллерами, др. клетками, основная функция которых заключается в регуляции иммунитета.

Интерлейкин IL-1β (Беталейкин) повышает как неспецифический (повышение функциональной активности нейтрофилов), так и специфический иммунный ответ (усиление пролиферации и дифференцировки Т- и В- лимфоцитов, стволовых кроветворных клеток). Применяется при миелодепрессиях (на фоне или после химио- и лучевой терапии опухолей) внутривенно капельно по 10-20 нг/кг 1 раз в день 5 дней, при иммунодефицитах после тяжелых травм, длительных и обширных хирургических вмешательствах на фоне хронического сепсиса и остеомиелита – 4 нг/кг 1 раз в 2 дня (трехкратное введение).

Интерлейкин IL-2 (Альдеслейкин, Пролейкин, Ронколейкин) – ростковый фактор дифференцировки и пролиферации лимфоцитов,

в том числе – Т-киллеров. Применяется при септических состояниях в комплексной терапии, для профилактики инфекционных осложнений хирургических вмешательств, при синуситах, гепатите С (0,5 мг внутривенно капельно ежедневно или 1 раз в 2-3 дня – две-четыре инфузии), туберкулезе (по 1 мг), онкопатологии (1-2 мг 1 раз в 2-3 дня, всего 5 инфузий), первичных иммунодефицитах (совместно с IL-1 и интерферонами).

Глава 23.

Средства стимуляции неспецифического иммунитета

Помимо тучных клеток, тромбоцитов, тканевых мононуклеарных моноцитов в процессах иммунообеспечения участвуют лейкоциты или клетки белой крови. В свою очередь они подразделяются на гранулоциты, а также на моноциты и лимфоциты, т.е. мононуклеарные клетки с одиночным неразделенным ядром. Гранулоциты, в зависимости от окраски гранул цитоплазмы подразделяются на нейтрофилы, эозинофилы и базофилы. Их чаще обозначают обобщенным термином – полинуклеары. На рисунке 35 представлена схема процесса атаки полинуклеарами микроорганизмов или ксенобиотиков, как чужеродных для организма субстанций.

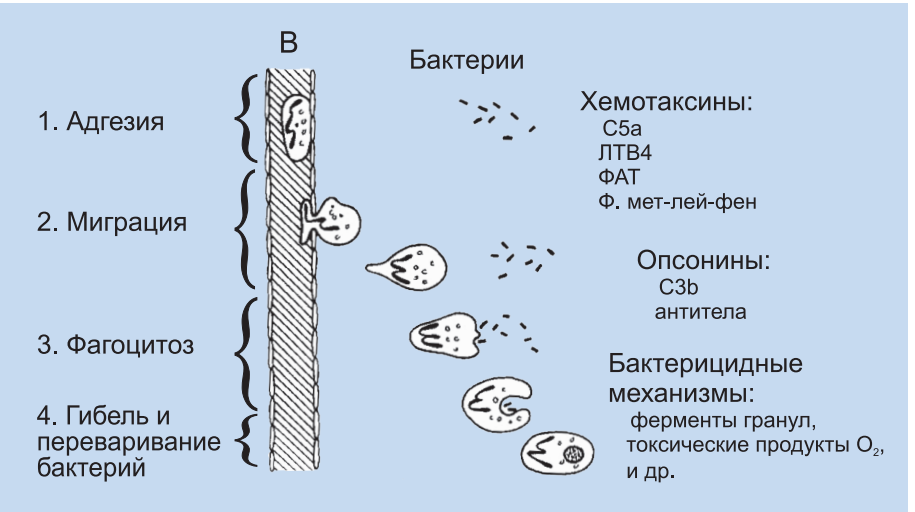


Рис. 35. Схема участия полинуклеаров в реакции на бактерии в ткани, прилежащей к посткапиллярной венуле (В). *Обозначения*: 1 – прикрепление к эндотелию; 2 – миграции по градиенту концентрации одного (или более) хемотаксина; 3 – фагоцитоз организмов, опсонизированных C3b или IgG; 4 – гибель и переваривание микроорганизмов [359].

Основная по распространенности применения группа средств иммунокоррекции – средства повышения неспецифического иммунитета. К ним относятся следующие группы иммунотропных средств:

- стимуляторы моноцитарно-макрофагального звена (препараты микробного происхождения Пирогенал, Продигиозан, Имудон, Рибомунил, Ликопид);
- стимуляторы Т-хелперного звена (тимусные пептиды и их аналоги, синтетические иммуностимуляторы);
- стимуляторы В-клеточного звена (спленин, миелопептид);
- индукторы интерферонов;
- растительные иммуностимуляторы (эхинацея и ее препараты, препараты ункарии);
- адаптогены и биогенные стимуляторы;
- витамины и поливитаминные комплексы;
- гомеопатические иммуностимуляторы.

Стимуляторы моноцитарно–макрофагального звена

Основной мишенью этой группы иммуностимуляторов являются макрофаги и ферментативно-метаболические процессы, протекающие в них.

Макрофаги – это большие мононуклеарные клетки, производные костномозговых предшественников. Они играют особую роль в неспецифическом врожденном иммунитете, выполняя роль фагоцитарных клеток с киллерной активностью. Макрофаги – основные элементы воспалительной реакции. Активированные макрофаги в специфическом адаптивном иммунитете выполняют роль антигенпрезентирующих клеток и продуцируют ряд цитокинов, эндогенных регуляторов иммунного ответа.

Препараты микробного происхождения (Пирогенал, Продигиозан, Имудон, Рибомунил, Ликопид). Мишень их действия – клетки моноцитарно-макрофагального ряда, при активации которых усиливается фагоцитоз, бактерицидность, цитотоксичность макрофагов. В результате их действия запускаются механизмы секреции цитокинов (IL-1, IL-3, TNF-α, GM-CSF …), а также миграции нейтрофилов из костного мозга в кровь. Липополисахариды (Пирогенал, Продигиозан) усиливают Са-ток и накопление цГМФ и цАМФ в В-лимфоцитах, что способствует

их трансформации в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины (IgM, IgA, IgG). **Пирогенал** применяется при затяжном, рецидивирующем течении инфекционных заболеваний (хроническая стрептодермия, псориаз, простатиты, хронические инфекции женской половой сферы, дерматозы). Способ применения – внутримышечно по 25-50 МПД (минимальная пирогенная доза) 1 раз в 2-4 дня, от 10 до 30 инъекций. Перерыв между курсами – 3 месяца. Побочные эффекты – лихорадка, озноб, головная боль, тошнота, боли в спине.

Продигиозан (один из компонентов бактериальной стенки некоторых видов микроорганизмов) активирует функцию В-лимфоцитов и увеличивает образование антител. Это повышает как специфическую, так и неспецифическую (в большей степени благодаря повышению фагоцитоза) резистентность организма к инфекциям. Применяется продигиозан при лечении острых и хронических инфекционных заболеваний, в том числе пневмониях, пиелонефритах, туберкулезе, дизентерии. Его часто назначают совместно с антибиотиками, так как он способствует ликвидации инфекции и удалению продуктов распада, рассасыванию воспалительного отека и заживлению ран. Побочные эффекты продигиозана в основном сводятся к кратковременному повышению температуры до 38-38,5°С, болезненности и красноте в месте укола, головной боли, боли в суставах. Реже, но могут отмечаться боли в сердце, особенно у лиц с признаками сердечной или сосудистой недостаточности.

Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид**) с**тимулирует NOD2-рецепторы в цитоплазме моноцитов, макрофагов, гранулоцитов, дендритных и эпителиальных клеток, запуская генный каскад синтеза основных цитокинов, молекул адгезии, молекул острой фазы, ферментов воспаления. В результате происходит активация фагоцитоза, повышается чувствительность В-лимфоцитов к антигенной стимуляции, усиливается выработка антител плазматическими клетками, повышается киллерная активность Т-клеток. Ликопид является синтетическим аналогом мурамилдипептида – основного компонента всех бактериальных стенок. Поэтому препарат оказывает имуностимулирующее действие широкого спектра. Он эффективен при острых и хронических гнойно-воспалительных процессах любой локализации, лечении инфицированных ран, хронических заболеваниях дыхательных путей (ларингиты, бронхиты, пневмонии), герпесе любой локализации, туберкулезе легких. Специфической особенностью этого препарата является его эффективность в комплексном лечении псориаза [157]. Препарат хорошо всасывается в

желудочно-кишечном тракте и выпускается в виде таблеток, что делает его более удобным в применении, особенно с учетом необходимости приема 1 раз в сутки. Побочные реакции в основном связаны с кратковременным повышением температуры, развитием в первые сутки лечения гриппоподобного синдрома. Форма выпуска – таблетки сублингвальные по 1 мг, что делает препарат более удобным в амбулаторной (в том числе – спортивной) практике.

Иммуномакс (кислый пептидогликан из побегов картофеля) стимулирует активность NK-клеток, моноцитов, гранулоцитов, тканевых макрофагов. Под его воздействием усиливается продукция цитокинов (IL-1β, IL-8, TNF-α). В результате происходит активация фагоцитоза, повышается чувствительность В-лимфоцитов к антигенной стимуляции, усиливается выработка антител плазматическими клетками, повышается киллерная активность Т-клеток. Применяется внутримышечно по 100 – 200 ЕД в сутки для коррекции ослабленного иммунитета, а также лечения папилломавирусной инфекции, герпеса, хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза. Форма выпуска – жидкость для инъекций по 100 или 200 ЕД (ампулы, флаконы).

Деринат (дезоксинуклеинат натрия), **Ферровир** (комплекс дезоксирибонуклеата натрия с железом). Накапливается в костном мозге, лимфоузлах, тимусе, селезенке. Стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, Т-хелперов, макрофагов. Применяется внутримышечно по 75 мг в сутки с интервалом в 24-72 часа для коррекции ослабленного иммунитета, миелодепрессии на фоне применения цитостатиков и лучевой терапии, гнойно-септических осложнениях (и их профилактики), инфекционно-воспалительных заболеваниях гинекологической сферы, простатитах, хронических инфекционных и обструктирующих заболеваниях легких, туберкулезе. Форма выпуска – раствор для инъекций 1,5% 5 мл (ампулы).

Галавит (аминодиоксотетрагидрофталазинид натрия). Отечественный иммуномодулятор, способный восстанавливать сниженную (но не повышать нормальную) антигенпрезентующую и регулирующую функцию макрофагов, фагоцитоз и бактерицидность гранулоцитов. При воспалениях обратимо (на 6-8 часов) ингибирует избыточный синтез IL-1, TNF-α, других провоспалительных цитокинов [401].

Препарат нормализует функциональное состояние макрофагов, стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, регулирует синтез про- и противовоспалительных цитокинов, повышает цитотоксическую активность NK-клеток, повышает синтез ин-

терферонов α и γ. Кроме того, Галавит оказывает антиоксидантное и гепатопротекторное действие. Инструкцией по применению препарата предусмотрено его назначение в качестве иммуномодулирующего и противовоспалительного средства в комплексной терапии иммунодефицитных состояний у взрослых и подростков старше 12 лет по следующим показаниям: инфекционные кишечные заболевания, сопровождающиеся интоксикацией и/или диареей, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, вирусные гепатиты, хронические рецидивирующие заболевания, вызванные вирусом герпеса, инфекционно-воспалительные урогенитальные заболевания (в том числе – уретрит хламидийной и трихомонадной этиологии, хламидийный простатит, острый и хронический сальпингоофорит, эндометрит), гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза, послеоперационная реабилитация больных с миомой матки, осложнения послеоперационного периода у женщин репродуктивного возраста, послеоперационные гнойно-септические осложнения и их профилактика (в том числе, у онкологических больных), хронический рецидивирующий фурункулез, рожа, воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта и горла, заболевания пародонта. Самостоятельными показаниями к применению Галавита являются астенические состояния, невротические и соматоформные расстройства, снижение физической работоспособности (в том числе – у спортсменов) психические, поведенческие и постабстинентные расстройства при алкогольной и наркотической зависимости [263]. Формы выпуска: порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 50 мг и 100 мг, суппозитории ректальные 100 мг. Готовятся к выпуску таблетки подъязычные 25 мг.

Глутоксим (глутамин-цистениил-глицин натрия), синтетический аналог глутатиона (глутамин-цистеин-глицин). Препарат восстанавливает чувствительность мембранных рецепторов к пептидным регулирующим факторам, усиливает костномозговое кроветворение, лимфопоэз, гранулоцито-монопоэз, повышает активность и завершенность фагоцитоза, усиливает каскад активации синтеза IL-1, IL-2, IL-6, TNF, интерферонов. Как аналог глутатиона повышает способность антиоксидантных ферментов организма к нейтрализации свободных радикалов и гидроперекисей. Применяется внутримышечно по 10 мг курсами по 2 недели для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитов, связанных с химическими, радиационными и инфекционными факторами, профилактики послеоперационных гнойных осложнений, потенцирования эффектов

антибиотиков. Форма выпуска – раствор для инъекций 10, 20, 30 или 50 мг (ампулы). Близкими к глутоксиму свойствами обладает комплекс «цистин + танин» [258].

Полиоксидоний (азоксимер бромид) оказывает прямое воздействие на фагоцитирующие клетки, приводящее к повышению активности и завершенности фагоцитоза. При приеме препарата происходит стимуляция исходно сниженной продукции цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, TNF, интерферонов) и антителообразования. Полиоксидоний применяется инъекционно в составе комплексной терапии острых и хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, туберкулезе, для восстановления иммунитета при длительном лечении иммунодепрессантами, глюкокортикоидами, цитостатиками и лучевой терапии (по 6 мг), сублингвально по 1 таблетки (или капли в нос) 2 раза в день для профилактики и лечения инфекций полости рта, хронических отитах и синуситах, профилактики ОРВИ и гриппа в предэпидемический период часто болеющим (по 2 таблетки). Во внутрь по 2 таблетки 2 раза в сутки при хронических инфекциях верхних дыхательных путей. Форма выпуска – лиофилизат для приготовления растворов для инъекций и местного применения по 3 и 6 мг, таблетки для сублингвального и энтерального приема 12 мг.

Трансфер Фактор – короткоцепочечный пептид (44 аминокислотных групп), полученный при лизисе антигенстимулированных лимфоцитов животных. Он оказывает тонкое регулирующее воздействие на иммунитет на уровне цитокинов, нормализует цитокиновый дисбаланс, усиливая продукцию противовоспалительных цитокинов. Трансфер фактор восстанавливает функциональную активность угнетенных клеток моноцитарно-макрофагального ряда, что ускоряет фазу представления и распознавания антигенов иммунокомпетентным клеткам; это предоставляет возможность снизить период выработки специфических антител и завершить специфическую фазу иммунитета. Трансфер фактор стимулирует выработку интерферона α и β, способен увеличивать цитотоксический потенциал НК-клеток [419].

Препараты эхинацеи пурпурной (Иммунал, Эхинобене, Эхинация Гексал, Эхинация композитум С, Эхинацин) являются самыми популярными иммуностимулирующими препаратами амбулаторного применения, активно используемыми и в спортивной практике. Некоторые авторы относят эхинацею к адаптогенным растениям, так как диапазон ее биологического действия шире, чем у иммунотропных препаратов.



Рис. 36. Эхинацея пурпурная.

У препаратов эхинацеи (рис. 36), сравнительно с другими адаптогенами, больше выражены иммуномодулирующие свойства, а также отмечено противовоспалительное, противомикробное, противовирусное влияние.

Все части растения содержат полисахариды, эфирное масло (цветки – до 0,5%, трава – до 0,35%, корни от 0,05 до 0,25%). В корнях обнаружены гликозид эхинакозид, цикориевая кислота (дикофеилвинная кислота), среди сопутствующих фенилпропаноидов обнаружены также производные винной кислоты, кофейная и хлорогеновая кислоты. Интересно, что в молекуле эхинакозида легко обнаруживается фрагмент салидрозида – одного из компонентов корнища родиолы розовой. Именно это вещество может обуславливать выявленные тонизирующие свойства эхинецеи пурпурной. Второй группой биологически активных соединений следует считать полисахариды (гетероксиланы, арабиноксиланы, арабинорамногалактитаны), обладающие иммуностимулирующей активностью.

В качестве третьей группы биологически активных соединений следует рассматривать алкамиды (алкиламиды) – полиеновые или полиацителеновые соединения с изобутиламидным остатком. Сопутствующие вещества травы эхинацеи пурпурной представлены также флавоноидами (кверцетин, кемпферол и различные глюкозиды), эфирным маслом (до 0,6%), основными компонентами которого являются борнеол, борнилацтат, кариофиллен, кариофилленоксид и др. В траве и корневищах содержатся также инулин (в корневищах до 6%), бетаин (0,1%), смолы (около 2%), органические кислоты (пальмитиновая, линолевая, церотиновая), а также фитостерины, дубильные веществе, сапонины. Всё растение богато ферментами, микроэлементами (селен, кобальт, серебро, молибден, цинк, марганец и др.) и макроэлементами (калий, кальций).

Основными действующими веществами, обладающими иммуностимулирующей активностью, являются полисахариды эхинацеи, которые стимулируют костномозговое кроветворение, в результате которого увеличивается количество лейкоцитов и повышается их фагоцитарная

активность [495]. Препараты эхинацеи применяются для стимуляции иммунитета при неосложненных острых инфекционных заболеваниях, при наличии отдельных признаках вторичного иммунодефицита – для профилактики вероятного заболевания в предэпидемический и эпидемический период. Длительность приема – от 1 до 8 недель.

Препараты эхинацеи оказывают свое лечебное действие при различных патологических состояниях за счет повышения естественных защитных сил организма. Способность лейкоцитов активно поглощать и переваривать бактерии под влиянием эхинацеи возрастает на 30-45%; в целом же иммунный отклик под влиянием эхинацеи возрастает на 50-120%. При приеме эхинацеи повышается уровень специфических антител, нейтрализующих вирусы и бактерии, а также увеличивается продукция неспецифического противовирусного соединения – интерферона. Это действие проявляется не только у взрослых, но и у детей с неустановившейся иммунной системой, а также у лиц преклонного возраста, у которых функции этой системы в связи с общим старением организма снижены [432].

При изучении препаратов эхинацеи из неочищенного свежего сока растения in vitro показана стимуляция выработки макрофагами цитокинов: IL-1, TNF-α и IL-6 и усиление антителозависимой цитотоксичности мононуклеаров периферической крови под действием экстракта эхинацеи. В эксперименте на лабораторных животных экстракт корня эхинацеи при систематическом добавлении в пищу в течение 1-2 нед. вызывал достоверное увеличение абсолютного числа NK-клеток и моноцитов красного костного мозга и селезенки. Иммуномодулирующий эффект также демонстрирует изменение лизосомальной и пероксидазной активности брюшинных макрофагов и клеток селезенки мыши при применении водноспиртовых экстрактов корня различных видов эхинацеи. Полисахариды эхинацеи пурпурной повышают резистентность иммунодефицитных мышей к инфекции Candida albicans и Listeria monocytogenes, предполагается возможность применения препаратов эхинацеи для лечения оппортунистических инфекций. Полисахариды эхинацеи пурпурной также стимулируют цитотоксичность макрофагов в отношении опухолевых и микробных клеток.

Препараты эхинацеи используются при заболеваниях, связанных с ослаблением функционального состояния иммунной системы, вызванных хроническими воспалительными заболеваниями, воздействием ионизирующей радиации, ультрафиолетовых лучей, химиотерапевти-

ческих препаратов, длительной терапией антибиотиками. При приеме препаратов эхинацеи, связанном с нарушением обмена веществ (сахарный диабет, заболевания печени), воздействием различных химических соединений токсической природы, содержащихся в воздухе и продуктах питания (тяжелые металлы, пестициды, инсектициды, фунгициды), наблюдается стимуляция иммунной системы. Препаратам эхинацеи присущи также антибактериальные, противовирусные и противомикотические свойства. Экстракты эхинацеи угнетают рост и размножение стрептококка, стафилококка, кишечной палочки, вирусов гриппа, герпеса, стоматитов.

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний препаратов эхинацеи противоречивы. Например, показан клинический эффект препарата Echinaforce из травы (95%) и корня (5%) эхинацеи пурпурной при лечении простудных заболеваний. В то же время, другое исследование не выявило достоверных различий между опытной группой (прием жидкого экстракта эхинацеи пурпурной) и группой плацебо в отношении заболеваемости и течения ОРВИ. Метаанализ клинических испытаний, проведенных за период от января 1997 г по февраль 1999 г., позволяет сделать вывод, что препараты эхинацеи могут быть полезны при раннем начале лечения ОРВИ. Однако не получено достаточно данных для рекомендаций относительно доз и режима приема препаратов для лечения ОРВИ. Также не получено данных о целесообразности длительного приема препаратов эхинацеи для профилактики ОРВИ. Это соответствует результатам более позднего исследования: не доказан профилактический эффект в отношении ОРВИ при приеме спиртового экстракта корней эхинацеи пурпурной или эхинацеи узколистной в сравнении с плацебо [481].

Адаптогены (Жень-шень, Элеутерококк, Родиола, Левзея, Пантокрин, Рантарин). Эти препараты растительного и животного происхождения оказывают мягкое иммуностимулирующее действие, связанное с неспецифическим повышением протеинсинтезов и энергетического потенциала иммунокомпетентных клеток. У лиц со сниженным уровнем иммунитета при длительном (не менее 1 месяца) приеме повышается количество Т- и В-лимфоцитов, стимулируется продукция эндогенных интерферонов, активизируется фагоцитарная активность макрофагов и гранулоцитов, повышается продукция сывороточных гемагглютининов и антинейраминидазных антител. Более подробно свойства адаптогенов описаны в третьем томе Очерков.

Синтетические иммуностимуляторы (Дибазол, Левамизол, Бемитил, Изопринозин, Имунорикс). Препараты являются структурными аналогами пуриновых нуклеотидов. Повышают чувствительность Т-лимфоцитов к действию тимических факторов. Стимулируют синтез белков в Т-лимфоцитах (преимущественно в CD4) и усиливают их бластный ответ. Стимулируют рост и функциональную активность макрофагов и гранулоцитов. Скорость развития клинически значимого ответа: при применении Дибазола – 6-9 недель, Левамизола – 8-12 недель, Бемитила – 2-3 недели, Изопринозина и Имунорикса – 10-15 дней.

Дибазол – родоначальник группы синтетических иммуномодуляторов, структурный аналог пуриновых нуклеотидов. Его иммуностимулирующая активность связана с повышением концентрации цГМФ в лимфоцитах, что приводит к пролиферации зрелых сенсибилизированных Т- и В- лимфоцитов, секреции ими факторов регулирования, кооперативной реакции и активации клеточной эффекторной функции. Препарат усиливает выработку поствакцинальных антител, фагоцитарную активность лейкоцитов и ее завершенность, усиливает бактерицидные свойства кожи и крови, обладает интерфероногенной активностью. При острых инфекциях дибазол оказывает преимущественно профилактическое, но не лечебное действие. Обычная схема применения состоит в приеме таблеток по 20 мг 3 раза в день. При сочетании дибазола с другими неспецифическими иммуностимуляторами (левамизолом или поливитаминными комплексами) длительность приема может быть сокращена до 3 недель.

Левамизол (Декарис) усиливает эффекты стимуляции функции тимуса и связанного с ним клеточного иммунитета. С учетом дополнительного противовоспалительного действия и способности препарата «гасить» свободные радикалы, одним из важных показаний для применения левамизола будет лечение аутоиммунных заболеваний и коллагенозов. Он может также применяться при часто рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей, затяжном течении вирусного гепатита, различных иммунодефицитных состояний. Переносимость препарата не высокая. У 25-30% больных развиваются различные побочные реакции, к которым относятся тошнота, рвота, кожный зуд, гриппоподобный синдром с лихорадкой. В качестве иммуностимулятора левамизол должен применяться короткими курсами, с контрольным определением показателей крови (у некоторых людей может развиваться опасная лейкопения – резкое снижение

количества лейкоцитов крови, в результате которого организм практически перестает бороться с инфекциями). Левамизол (таблетки по 50 и 150 мг) применяется по непрерывной (150 мг 1 раз в день ежедневно) или прерывистой (50-150 мг 1 раз в день в первые 3 дня каждой недели) схемам.

Бемитил (бемактор, метапрот) оказывает одновременно несколько видов действия: гепатопротекторное, иммуностимулирующее, адаптогенное. Иммуностимулирующее действие бемитила наиболее полно изучено при хронических гепатитах. Под действием препарата стимулируется увеличение общего количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, восстанавливается нормальное соотношение между хелперами и супрессорами. Происходит снижение патологически повышенных фракций иммуноглобулинов, сопряженное с общим снижением В-лимфоцитов, и, как следствие, снижение циркулирующих иммунных комплексов. При респираторно-вирусных инфекциях, наряду с увеличением как относительного, так и абсолютного числа Т-лимфоцитов (преимущественно CD4-типа), наблюдается также нарастание уровня IgG и IgA, дефицит которых и определяет риск заражения респираторными вирусами [319]. Иммуностимулирующее действие бемитила проявляется достаточно быстро, что позволяет принимать его короткими курсами (три курса по 2 дня при ОРВИ, три курса по 5 дней при вирусных гепатитах) с перерывами между курсами на 2 дня.

Препараты инозина – **гропринасин, изопринозин, имунорикс** повышают неспецифическую резистентность, способствуя активации макрофагов и запуская механизмы деления активированных лимфоцитов. Для этих препаратов характерным является высокая противовирусная активность, связанная с повреждением нуклеиновых кислот вируса. Поэтому они могут рассматриваться в качестве препаратов выбора у больных вирусными инфекциями на фоне низкого уровня иммунитета в целом. Побочные эффекты этих препаратов проявляются в диспептических расстройствах (изжога, тошнота, понос, боли в животе, обострение подагры, аллергические реакции). Изопринозин (таблетки 500 мг) применяются по 50-100 мг/кг в 3-4 приема (у детей – 1 таблетка на 10 кг массы). Имунорикс (раствор для приема внутрь 400 мг 7 мл) применяется внутрь по 400 мг у детей и 800 мг у взрослых 2 раза в сутки вне приема пищи.

Влияние пуриновых производных на систему иммунитета связано с их способностью влиять на активность как пуриновых (аденозиновых)

рецепторов, так и на уровень одного из классических внутриклеточных мессенджеров – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Циклический АМФ образуется путем дефосфорилирования АТФ ферментом аденилатциклазой, активность которой регулируется ГТФ-связывающими G-белками (стимулирующими Gs и ингибирующими Gi), которые в свою очередь сопрягаются с различными видами серпентинных мембранных рецепторов, роль которых достаточно подробно была обсуждена нами в главе 10 тома 1 Очерков). Активация аденилатциклазы и вызванное ей накопление цАМФ осуществляется за счет стимуляции пуриновых P1 (аденозиновых A2) -рецепторов, β2-адренорецепторов, H2-гистаминовых рецепторов, рецепторов к пептидным гормонам, опиатам и каннабиноидам, а также через специфические рецепторы – простагландинами группы E2 и простациклином. Поддержание высокого уровня цАМФ также обеспечивается за счет ингибирования особого фермента – цАМФ-фосфодиэстеразы, разрушающего это соединение. К типичным ингибиторам цАМФ-фосфодиэстеразы относятся метилксантины (кофеин, теин, теобромин, эуфиллин, ксантинола никотинат, пентоксифиллин), дибазол, дипиридамол, а также изохинолиновый алкалоид папаверин и его синтетические аналоги (ношпа, галидор).

Все типы иммунокомпетентных клеток, включая моноциты, макрофаги, лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, содержат на своей поверхности как рецепторы к аденозину, так и другим активаторам аденилатциклазы, и реагируют на различную стимуляцию изменением концентрации цАМФ, вызывающим, в свою очередь, экспрессию многочисленных генов. цАМФ-зависимые киназы вызывают диссоциацию неактивного тетрамерного комплекса киназы А в активные каталитические и регуляторные субединицы. Затем каталитические субединицы киназы А перемещаются в ядро клетки, где они фосфорилируют и, тем самым, активируют различные транскрипционные активаторы. Образующиеся димеры цАМФ- транскрипционный активатор взаимодействуют в области промоторов цАМФ-отвечающих генов с особым белком элемента ответа (ЭО-белок), и активируют их транскрипцию. В иммунокомпетентных клетках это проявляется усилением синтеза и продукции различных интерлейкинов и монокинов. Особенно чувствительны к уровню цАМФ IL-6, IL-10, TNF-α, IL-1β, IL-5, запуская тем самым каскад цитокин-опосредованного повышения неспецифического иммунитета.

Пиримидиновые иммунорегуляторы

В подгруппу синтетических иммуностимуляторов традиционно входит и препарат пиримидинового ряда нуклеотидов – **метилурацил**. Он является стимулятором процессов регенерации, синтеза нуклеиновых кислот и белков, в том числе ряда компонентов иммунной системы, таких как лизоцим, интерфероны, пропердин, комплемент. Препарат облегчает переваривание микроорганизмов, захваченных макрофагами. Все иммуностимулирующие эффекты метилурацила носят исключительно профилактический характер, но не во время уже возникшего инфекционного процесса. К числу возможных осложнений при приеме метилурацила относятся кожная сыпь, головная боль, головокружение.

К настоящему времени группа лекарственных средств – производных пиримидина, насчитывает несколько десятков представителей, некоторые из них представлены на рис. 37.

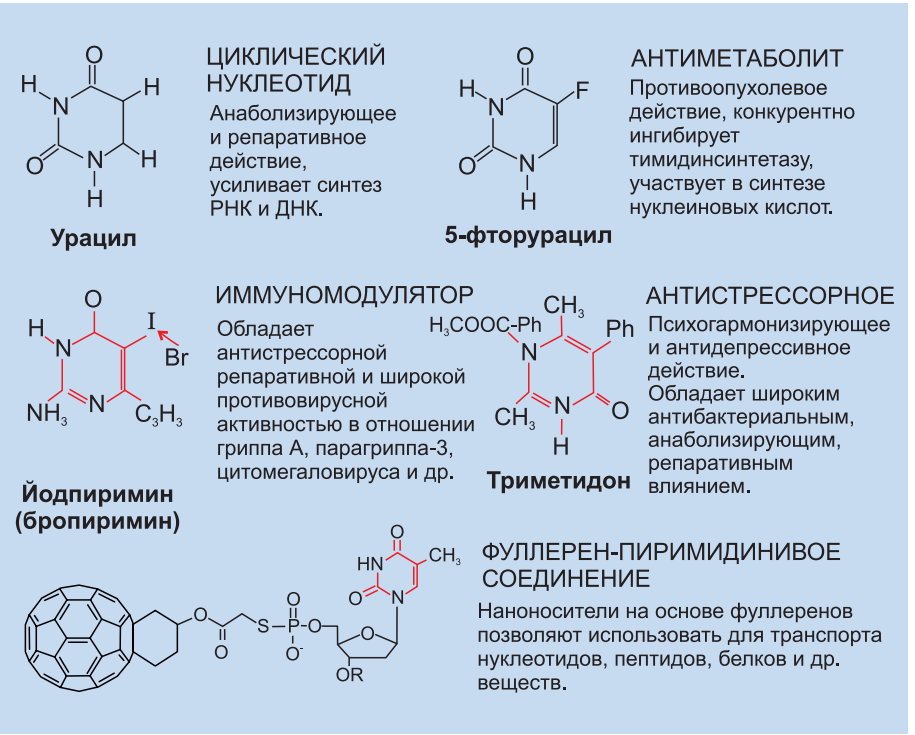


Рис. 37. Химическая структура некоторых производных пиримидина.

Круг присущих производным пиримидина видов фармакологического действия достаточно широк. Он включает в себя, как минимум, адаптогенное, анаболизирующее и репаративное действие, стимуляцию эритро- и лейкопоэза, противострессовое, антидепрессивное и ноотропное действие, противоукачивающую активность, антибактериальное и противовирусное действие, противоопухолевое, иммуносупрессивное и иммуностимулирующее действие.

В тестах противовирусной и интерферон-индуцирующей активности была показана корреляция между изменениями структуры производных пиримидина и их биологической активностью. Так, любая модификация вокруг кольца пиримидина в позициях 1-4 существенно снижает активность соединения, в то время как в 5 позиции допускалось введение галогенов и алкиловых групп с низким молекулярным весом. В 6 позиции допускалось включение некоторых алкиловых, ариловых и



Рис. 38. Механизм действия йодпиримина.

гетероариловых групп. Наиболее активные производные включали бромиловый или йодиловый заместитель в 5 позиции и фтор-замененный или метокси-замененный фенил в 6 позиции. Очень высокую активность показало соединение 2-амино-5-бромо-6-фенил-4,3H-пиримидинон, получившее наименование **йодпиримин** или **бропиримин**. Основные молекулярные механизмы действия йодпиримина представлены на рис. 38.

Иммуномодулирующие эффекты производных пиримидина можно суммировать следующим образом. Клеточный ответ на введение препаратов вызывает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. Повышается активность макрофагов. Восстанавливается (если была снижена) реактивность Т-хелперов на стимулы. Повышается продукция INF-α, IL-1, TNF-α, активизируется транскрипция генов рецептора к IL-2. В дальнейшем наступает фаза совместного действия интерферонов и пиримидинов (рис. 39), ведущая к усилению иммунного ответа организма.

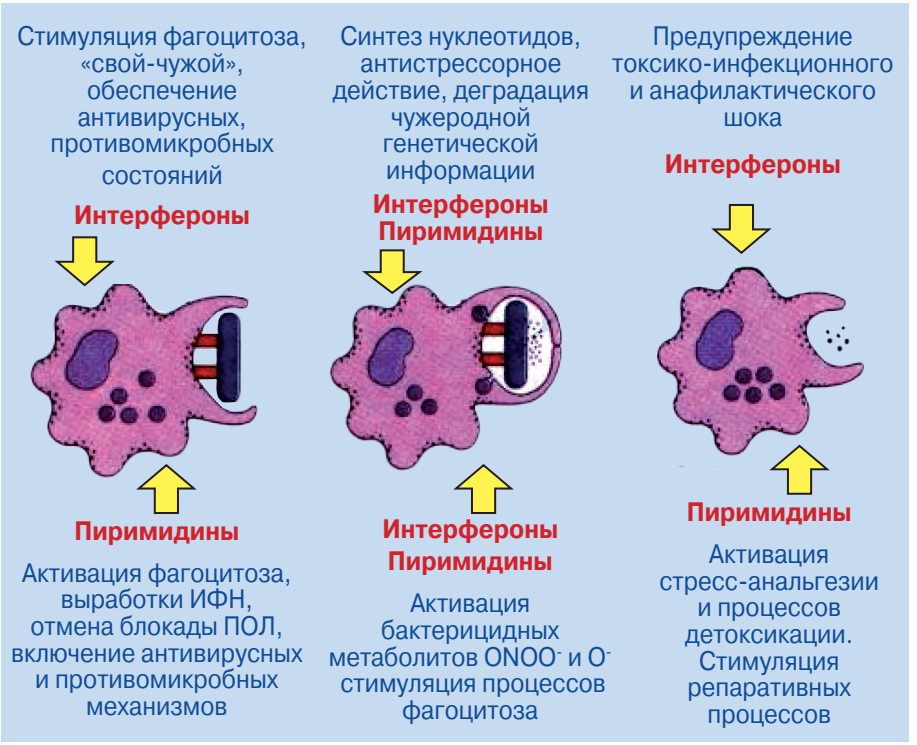


Рис. 39. Взаимодействие интерферонов и пиримидинов в формировании повышенного иммунного ответа.

Стимуляторы Т–клеточного звена

Вторая по значимости группа средств повышения неспецифического иммунитета – средства, действующие на Т-клеточное звено иммунитета. В основном она представлена **тимусными пептидами** и их **синтетическими аналогами,** а также **синтетическими иммуностимуляторами**.

Т-система иммунитета – это констелляция органов, клеток, эффекторных и регуляторных молекул, обеспечивающих клеточную форму иммунного реагирования; система включает тимус – место дифференцировки костномозговых предшественников Т-клеток (пре-Т-клеток), различные функционирующие субпопуляции собственно Т-клеток (хелперные CD4 Т-клетки, CD4 Т-клетки воспаления, цитотоксические и супрессорные CD8 Т-клетки), эффекторные, антигенраспознающие рецепторы, группу цитокинов, продуцируемых Т-клетками. Основная функция Т-системы связана с цитотоксическим разрушением генетически отличающихся клеток и тканей, а также с участием в регуляции клеточного и гуморального иммунитета.

Пептиды тимуса и их синтетические аналоги

Тимусные пептиды (Тималин, Т-активин, Тимопентин, Тимостимулин). Связываясь с рецепторами иммунокомпетентных клеток, эти препараты меняют в цитозоле иммунокомпетентных клеток концентрацию цАМФ, цГМФ, ИТФ, ДАГ, Са, и через активацию соответствующих протеинкиназ регулируют процессы дифференциации и пролиферации иммунокомпетентных клеток, восстанавливая баланс популяций Т-клеток и их функциональную активность. Усиливается продукция INF-α, INF-γ. Повышается активность Т-киллеров. Вторично активируется макрофагально-моноцитарное звено иммунитета и активность NK-клеток. Препараты применяются при острых и хронических гнойно-воспалительных процессах, ожоговой болезни, состояния после лучевой и химиотерапии, профилактика инфекционных осложнений, угнетения иммунитета и кроветворения в посттравматическом и послеоперационном периодах. Т-активин, Тимактид могут применяться при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, аденокарциноме эндометрия, рассеянном склерозе, псориазе.

Синтетические аналоги тимусных пептидов (Тимоген, Бестим, Иммунофан, Гепон).

Тимоген (дипептид Глутамин-Триптофан) более эффективен для профилактики инфекционных заболеваний у новорожденных и ОРВИ у детей и взрослых. Бестим (натриевая соль дипептида Глутамин-Триптофан) применяется при вирусных инфекциях на фоне вторичного иммунодефицита. **Иммунофан** (гексапептид) в своем действии имеет быструю (2-3 суток), среднюю (7-10 суток) и медленную фазы. В быстрой фазе ведущим является антиоксидантное действие (стимуляция продукции церулоплазмина, каталазы). В средней фазе – усиление фагоцитоза. В медленной фазе увеличивается содержание CD3 и CD4 лимфоциты, усиливается продукция антивирусных и антибактериальных антител (но не реагинов). Более эффективен при цитомегаловирусной и герпетической инфекции. **Гепон** (пептид из 14 аминокислотных остатков) является более сильным индуктором интерферонов, усиливает продукцию антител, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF), тормозит репликацию вирусов. Он также применяется в комплексном лечении ВИЧ-инфицированных лиц и кандидозе (местное применение).

Регуляторные пептиды тимуса привлекают внимание как иммуномодуляторы, активаторы защитных механизмов в борьбе с патогенными микроорганизмами (бактериями, грибками, вирусами), со злокачественными клетками и даже как омолаживающие средства. Это связано с тем, что с возрастом происходит обратное развитие вилочковой железы (тимуса), в результате чего концентрация тимусных пептидов в организме снижается, активность иммунной системы падает, защитные системы ослабевают. В настоящее время известно значительное количество регуляторных пептидов тимуса и их синтетических аналогов, но наибольшее применение нашли *тималин и тимоген, Т-активин, тимактид*.

Тималин представляет собой комплекс полипептидов с низкой и средней молекулярной массой. Экспериментальное изучение биологической активности тималина позволили установить, что введение препарата животным вызывает у них усиление реакций иммунитета. Пептиды, содержащиеся в тималине, при взаимодействии с Т-лимфоцитами повышают их функциональную активность. При патологических состояниях тималин способствует восстановлению различных физиологических функций организма – иммунологической реактивности, кроветворения, свертывания, нейроэндокринной регуляции внутриклеточных биохимических процессов. **Тимоген** оказывает стимулирующее действие практически на все звенья созревания Т-лимфоцитов (от стволовой

клетки-предшественника до зрелых узкоспециализированных клеток иммунитета), что выражается в значительном повышении уровня иммунитета [394]. **Тимостимулин** (*ТП-1 Сероно*) способствует увеличению количества и усилению активности Т-лимфоцитов в условиях их дефицита или функциональной недостаточности. Как и другие препараты тимуса, **тимактид** индуцирует развитие и созревание Т-лимфоцитов, активирует способность нейтрофилов и макрофагов захватывать и переваривать чужеродные вещества, включая микроорганизмы, стимулирует кроветворение по лейкоцитарному ростку.

Показаниями к применению препаратов тимуса являются иммунная недостаточность, проявляющаяся послеоперационными инфекционными осложнениями, сепсисом, туберкулезом легких, гнойно-воспалительными процессами кожи и подкожной клетчатки, остеомиелитом, смешанными инфекциями мочеполовой сферы, а также профилактика гриппа и других инфекционных заболеваниях при переутомлении, стрессе, упадке сил. Применяя эти препараты, необходимо помнить, что, с учетом сложной структуры взаимосвязей Т-лимфоцитов, необходимо четко придерживаться рекомендуемых доз препарата, а перед их назначением целесообразно провести предварительное изучение состояния иммунной системы. Так, в числе Т-лимфоцитов находятся и специальные клетки-супрессоры, ограничивающие иммунный ответ на конкретное воздействие чужеродных веществ. Как и все другие Т-лимфоциты, они чувствительны к препаратам тимуса, и при введении больших доз, превышающих рекомендуемый суточный в 1.5-2 раза, их функциональная активность также повышается, что может привести вместо ожидаемого повышения иммунитета к его ослаблению.

Тимоген у космонавтов

В целях детализации особенностей влияния тимогена на функционального состояния астенизированного человека и состояние иммунной системы в частности, было выполнено исследование, в ходе которого было проведено изучение иммуномодуляторной активности тимогена на этапе реадаптации космонавтов после длительных орбитальных полетов [476]. В раннем периоде реадаптации у 8 космонавтов (4 экипажа), выполнявших полугодовые орбитальные полеты, изучалась динамика сенсорных, вегетативных и соматических реакций, а также проводилась оценка иммунного статуса. В каждом из обследованных экипажей один космонавт методом случайной выборки дополнительно получал тимо-

ген. Препарат вводился интраназально капельно 3 раза в день в суточной дозе 100 мкг в течение 7 дней. Второй космонавт получал плацебо в виде стерильного физиологического раствора в том же объеме. В первые и восьмые сутки периода реадаптации осуществлялось иммунологическое обследование. Препарат применялся на фоне проведения традиционных лечебно-восстановительных мероприятий.

Содержание лейкоцитов и относительное количество лимфоцитов в периферической крови космонавтов в послеполетном периоде находилось в пределах среднестатистической нормы. Анализ изменений основных субпопуляций Т-системы иммунитета показал (рис. 40), что в период реадаптации отмечалось постепенное снижение относительного содержания основных субпопуляций Т-клеток.

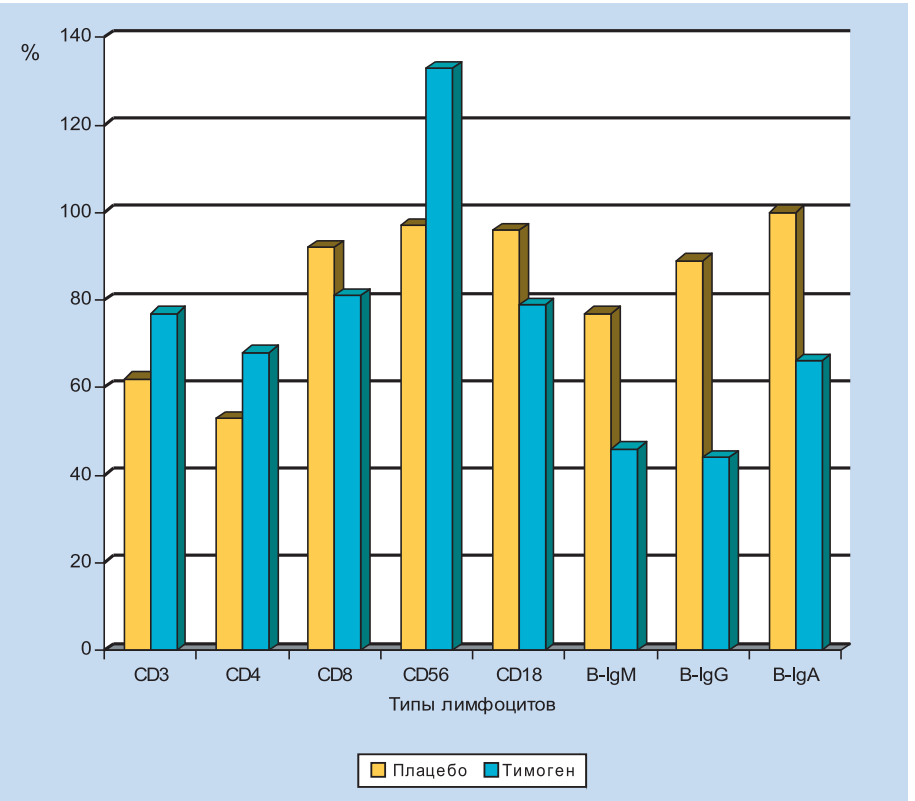


Рис. 40. Изменения показателей иммунитета на 8 день реадаптации космонавтов (в % к значениям на 2 день после полета)

Так, у космонавтов контрольной группы к 8 дню периода реадаптации общее количество Т-лимфоцитов снижалось на 38%, Т-хелперов – на 47%. Уровень Т-киллеров и Т-супрессоров практически не изменялся. Применение тимогена способствовало менее выраженному снижению содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов (на 23 и 32% соответственно), а также более быстрому уменьшению количества Т-супрессоров, что необходимо расценивать как оптимизацию реадаптивной реакции иммунной системы. Поскольку регуляторные субпопуляции (Т-хелперы и Т-супрессоры) находятся между собой в динамическом равновесии, адаптационные процессы могут формировать двунаправленные изменения этих клонов клеток, состоящие либо в активации хелперов, либо в подавлении супрессоров. Предполагается, что чаще имеет место второй механизм, поскольку организму гораздо легче ингибировать активность супрессорных функций иммунной системы. Характерной особенностью влияния тимогена на Т-клеточное звено иммунитета является также активация естественных киллеров, обеспечивающих поддержание антигенного гомеостаза на клеточном уровне.

Показатели В-системы иммунитета после окончания космического полета находились на верхней границе нормы. В дальнейшем у всех космонавтов наблюдалась тенденция к некоторому снижению количества В-лимфоцитов, причем у обследуемых, получавших тимоген, она была более выражена. Количество IgM-синтезирующих клеток у космонавтов контрольной группы снижалось к 8-м суткам на 23%, а IgG-синтезирующих – на 11%. У космонавтов, получавших в реадаптационном периоде тимоген, снижение содержания IgM-синтезирующих клеток составило 54%, а IgG-синтезирующих – 56% от уровня второго дня послеполетного периода. В меньшей степени снижалось количество В-лимфоцитов, продуцирующих IgA (на 34%).

Одновременно с нормализацией показателей иммунной системы у космонавтов, принимавших тимоген, отмечалось более благоприятное течение реадаптационного периода в целом. Так, среди космонавтов, получавших тимоген, в отдаленные сроки (через 2 мес) после космического полета только один человек перенес ОРВИ в легкой форме, в то время как все космонавты, не получавшие тимоген, перенесли ОРВИ разной степени тяжести.

Таким образом, применение тимогена в остром периоде реадаптации космонавтов после длительных космических полетов способствует восстановлению нарушенных показателей регуляторного (Т-хелперного и Т-супрессорного) и эффекторного (Т-киллерного) звеньев клеточного иммунитета и способствует повышению резистентности организма к ОРВИ.

В первые сутки после полетов неблагоприятные сенсорные реакции у космонавтов проявлялись особенно рельефно. В это время они жаловались на вялость, слабость, быструю утомляемость и общее недомогание, ощущение жара в теле при вставании с постели, головокружение при наклонах тела вперед, вестибуло-вегетативный дискомфорт при резких поворотах головы, неприятные болевые ощущения в мышцах ног, спины и шеи [437]. Походка космонавтов была неуверенной, шаткой, некоординированной. При первой возможности они стремились занять горизонтальное положение. В последующие дни реадаптации указанные сенсорные реакции постепенно угасали и к 7-8 дню практически проходили. При этом у космонавтов, принимавших тимоген, нормализация субъективного состояния протекала значительно быстрее, чем у космонавтов контрольной группы (Рис. 41). Так, если в первые сутки после полета степень выраженности головокружений при наклонах тела, ощущения жара в теле при вставании и вестибуло-вегетативного дискомфорта при поворотах головы составляла 3 балла, что соответствует резко выраженным проявлениям, то на третьи сутки после полета выраженность указанных реакций снижалась и составляла у космонавтов контрольной группы 2-2,3 балла, а у лиц, получавших тимоген, – 1,5 балла, что соответствовало выраженным и слабовыраженным проявлениям реакций. К пятым суткам степень выраженности вестибуло-вегетативных реакций составляла у первых 1,5-1,75 балла, а у вторых – только 0,75 баллов. К 8 суткам у космонавтов на фоне коррекции тимогеном отмечалось полное отсутствие указанных неблагоприятных реакций, в то время как у обследуемых контрольной группы они все еще проявлялись и исчезали лишь к 10-12 суткам.

Подтверждением положительной роли тимогена в коррекции функционального состояния космонавтов является уровень переносимости пассивной постуральной пробы [484]. В предполетный период переносимость этой пробы у них была одинаково хорошей. На третий день после посадки корабля у трех из четырех космонавтов, получавших препарат, переносимость антиортостатической и ортостатической нагрузки была хорошей, в то время как у всех космонавтов, получавших плацебо, ортостатическая устойчивость восстанавливалась к предполетному уровню лишь на 12-14 сутки. В целом, применение тимогена в остром периоде реадаптации после 6-месячного космического полета не только нормализовало показатели иммунного статуса (повышение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов), но и способствовало более быстрому восстановлению общего самочувствия и ортостатической устойчивости.

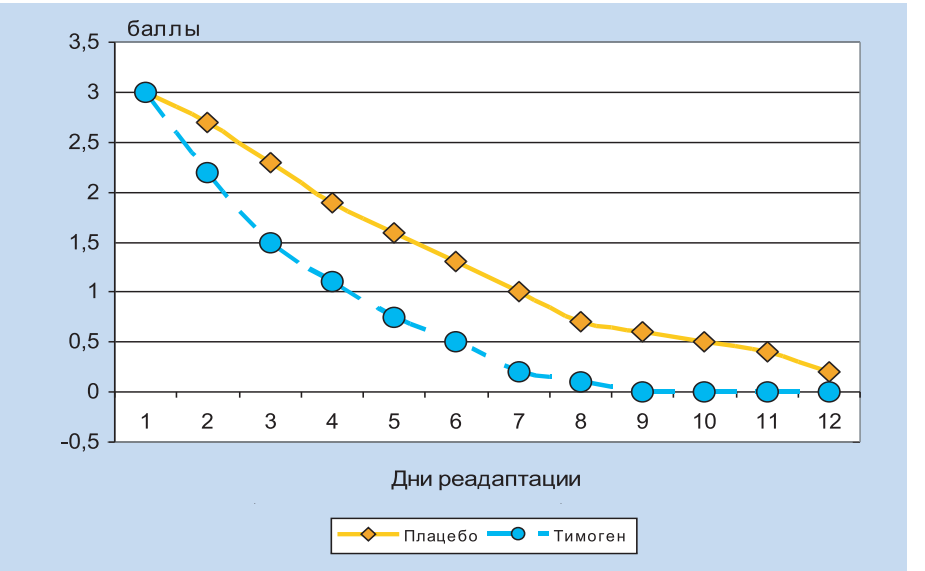


Рис. 41. Динамика выраженности вегетативного дискомфорта в остром периоде реадаптации космонавтов после длительных космических полетов

NB! Основной комплекс эндокринных и метаболических изменений, возникающих у космонавтов после космических полетов, а также формирующийся вторичный иммунодефицит сродни состояниям перетренированности, хронического переутомления, астенизации у спортсменов. Поэтому полученные в ходе коррекции тимогеном периода реадаптации космонавтов данные будут представлять интерес как для спортивных врачей, так и для самих спортсменов.

Нетимусные активаторы Т-клеточного иммунитета

К числу пептидных иммуностимуляторов, не относящихся к пептидам тимуса, относится препарат **Имунофан**. Он одновременно активирует имунную систему и окислительно-восстановительные процессы в печени, что проявляется в дополнительном гепатопротекторном (защищающем печень) и дезинтоксикационном (разрушение чужеродных и токсических веществ) действии [265]. Препарат при курсовом инъекционном применении повышает как антибактериальный, антивирусный

иммунитет, так и усиливает имунный контроль за опухолевым ростом и некоторыми заболеваниями с аутоимунным компонентом формирования (ревматоидный артрит, бронхиальная астма, псориаз). Побочные реакции на введение препарата не выявлены, противопоказания практически отсутствуют (беременность, осложненная резус-конфликтом).

Аффинолейкин (комплекс фрагментов антигенсвязывающих белков Т-лимфоцитов из лизата лейкоцитарной массы). Препарат восстанавливает сниженную иммунореактивность при установленном дефиците Т-клеточного звена. Основное показание к применению – офтальмогерпес при затяжном течении, или осложненном вторичной инфекцией. Форма выпуска – ампулы 1ЕД. Вводится подкожно 1 раз в день по 1 ЕД на протяжении 3-5 дней.

Эрбисол (гормонально не активный комплекс небелковых компонентов из эмбриональной ткани животных, содержит гликопептиды, олигопептиды, нуклеотиды, аминокислоты). Восстанавливает сниженную иммунореактивность при установленном дефиците Т-клеточного звена. Повышает активность Т-киллеров, Т-хелперов, NK-клеток, снижает активность В-лимфоцитов. Основное показание к применению – вирусные гепатиты. Форма выпуска – ампулы с лиофилизатом по 2 мг. Вводится подкожно 1 раз в день по 2 мг курсом 5-7 дней. Повторные курсы – через 3-4 недели.

Стимуляторы В–клеточного звена

Лимфоциты В (В-клетки) – один из двух классов лимфоцитов, компоненты В-системы иммунитета, осуществляющей гуморальную форму иммунного ответа; основной признак В-клеток – наличие поверхностного антигенраспознавающего иммуноглобулинового рецептора (sIg); при антигенной активации В-клетки дифференцируются в плазмоциты, продуцирующие антитела той специфичности, которой обладал антигенраспознающий рецептор.

Огромный объем литературы по роли Т-клеток хелперов в иммуногенезе как бы оставляет в тени роль В-леток. В то же время известно, что клональная экспансия Т-хелперов при их содружестве с В-клетками обеспечивает каскадную продукцию антител. Иммуностимуляторы выбирают своими мишенями как Т- и В-клетки, так и макрофаги. На рисунке 42 показано место локализации В-клеток в герминальных центрах

и краевых зонах лимфатических узлов. В-лимфоциты являются короткоживущими оседлыми единицами, которые локализуются также в лимфоидной ткани кишечника, на периферии белой пульпы и в красной пульпе и других зонах селезенки. В настоящее время накапливаются данные о некоторых иммуностимуляторах, способных без участия Т-клеток делать В-клетки способными к ответу на антиген.

В-система иммунитета – система органов, клеток и эффекторных молекул, осуществляющих гуморальную форму иммунного реагирования; центральным (первичным) «органом» системы является костный мозг – основное место генерации В-лимфоцитов. Заключительная клеточная форма этих клеток – плазмоциты, активно синтезирующие и секретирующие специфические антитела, исполнительные молекулы В-системы представлены пятью классами иммуноглобулиновы: IgM, IgG, IgA, IgE, и IgD.

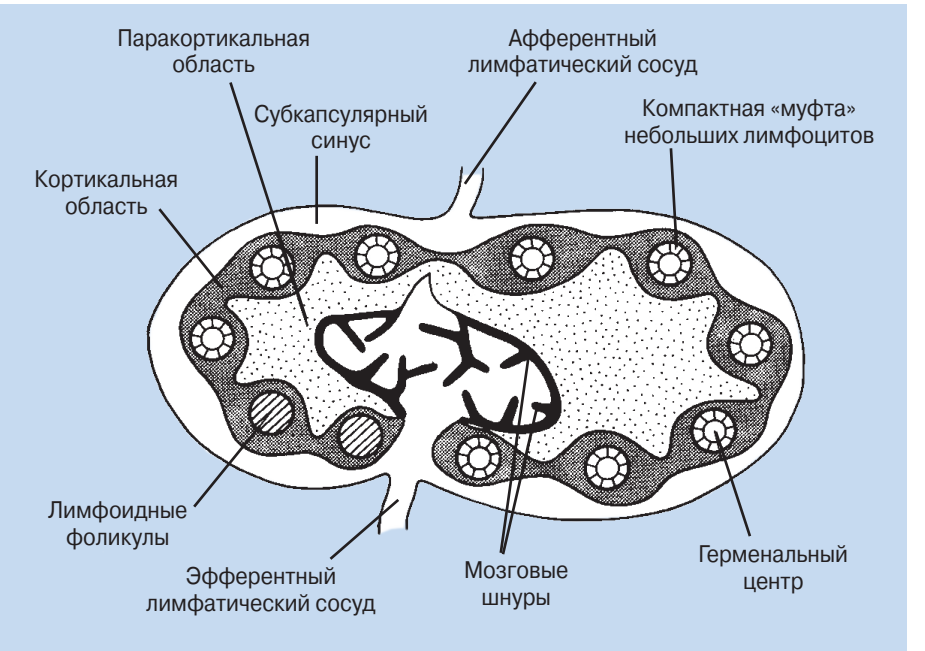


Рис. 42. Схематическое изображение иммунологически активного лимфатического узла. Т-лимфоцитфы расположены в паракортикальной области; В-лимфоциты – в компактных «муфтах» небольших лимфоцитов, в герминальных центрах, лимфоидных фолликулах, корково-мозговых соединениях и мозговых шнурах [359].

Спленин (комплекс пептидов селезенки крупного рогатого скота) увеличивает активность В-лимфоцитов, способствует их бласттрансформации в плазматические клетки, усиливает продукцию антител. Увеличивает количество Т-супрессоров. Применяется при пневмонии новорожденных (0,5 мл внутримышечно 1 раз в день весь острый период), туберкулезе легких (2 мл внутримышечно 1 раз в день 20 дней), затяжном и рецидивирующем течении подострого тиреоидита (1 мл 1 раз влень 10-14 дней), ранних токсикозах беременности (2 мл внутримышечно 1 раз в день 10 дней).

Миелопид (комплекс пептидов экстракта культуры клеток костного мозга свиней или телят, флаконы по 3 мг) увеличивает активность Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, восстанавливая сниженную продукцию антител. Увеличивает абсолютное и относительное содержание В-лимфоцитов в крови, стимулирует пролиферацию NK-клеток. Усиливает дифференцировку клеток в костном мозге, фагоцитоз. Повышает иммунный контроль за опухолевым ростом. Иммуностимулирующий эффект проявляется через 2-3 дня применения. Для профилактики инфекционных осложнений и лечения гнойно-септических процессов применяется по 3-6 мг подкожно или внутримышечно 1 раз в день на протяжении 5-8 дней.

Индукторы интерферонов

Интерфероны (ИФН) – цитокины, подавляющие внутриклеточное размножение вирусов; интерферон-α и интерферон-β продуцируется лейкоцитами, фибробластами, другими клетками; интерферон-γ – продукт CD4 Т-клеток воспаления, CD8 Т-клеток, натуральных киллеров; активирует макрофаги. Препараты интерферонового ряда широко применяются как в клинической медицине, так и в спортивной и космической фармакологии [167, 171, 172, 174-176].

Индукторы интерферона — это вещества природного или синтетического происхождения, стимулирующие в организме человека продукцию собственного интерферона, который способствует формированию защитного барьера, препятствующего инфицированию организма вирусами и бактериями, а также регулирует состояние иммунной системы и ингибирует рост злокачественных клеток. Перспективными интерфероногенами являются низкомолекулярные производные акридонуксусной

кислоты, а также различные производные флуоренонов. Примером известнейших лекарственных препаратов-индукторов интерферона являются циклоферон, тилорон. В 2000-2003 годах успешно прошел клинические испытания, а с 2005 года производится отечественный препарат кагоцел.

За пределами стран бывшего СССР индукторы интерферонов (в том числе в странах Западной Европы и Северной Америки) не зарегистрированы в качестве лекарственных средств, и мы не смогли найти опубликованных в авторитетных международных научных журналах материалов изучения их клинической эффективности.

Введение в организм индукторов интерферона (эндогенная интерферонизация) имеет определенные преимущества перед введением экзогенных интерферонов. При использовании индукторов синтезируется собственный интерферон, который, в отличие от рекомбинантных интерферонов, не обладает антигенностью; при длительном введении препаратов интерферона возникает ряд известных побочных эффектов. Изучение эффективности индукторов интерферона при различных экспериментальных вирусных инфекциях выявило спектр фармакологической активности этих препаратов и показало их бифункциональность (широкий диапазон антивирусной активности = этиотропный эффект, выраженное иммуномодулирующее действие), активность индукторов совпадает с активностью интерферонов, прекрасно сочетаясь не только с интерферонами, но и другими лекарственными средствами. При таком комбинированном применении наблюдается аддитивный или даже синергидный и/или потенцирующий эффект индуктора интерферона.

NB! Синтез эндогенного интерферона при использовании индукторов интерферона сбалансирован и контролируется механизмами, надежно обеспечивающими защиту организма от избытка интерферонов.

Однократное их введение обеспечивает относительно длительную циркуляцию интерферона на терапевтическом уровне, тогда как для достижения подобных концентраций при применении экзогенных интерферонов требуется многократное введение значительных доз, что удорожает интерферонотерапию, особенно при длительном применении (онкологические заболевания, вирусные гепатиты и другие). При использовании индукторов интерферона необходимо помнить о возможности развития гипореактивности, в течение этой фазы повторное введение того же самого индуктора не вызывает ответной продукции интерфе-

рона, ибо она подавлена, что делает последующее введение препарата нецелесообразным. Длительность этой фазы зависит от используемого индуктора, гипореактивность преодолевается сменой индуктора или использованием прерывистого курса приема препарата. Как правило, при назначении индукторов интерферона не возникает серьезных побочных эффектов, требующих их отмены.

В настоящее время наиболее перспективными как индукторы интерферонов считаются [141] низкомолекулярные синтетические соединения из химических классов флуоренов (тилорон, амиксин) и акридаионы (циклоферон), природные соединения – полифенолы (кагоцел, рагосин, мегосин), полимеры нуклеотидов (полудан, полигуацил, амплиген) и полимеры двухспиральных РНК (ларифан, ридостин).

Исходя из оценки клинической эффективности, присутствующие на фармацевтическом рынке индукторы интерферонов могут быть объединены в 2 группы: с высокой и умеренной эффективностью. К препаратам с выраженной активностью относятся:

- Тилорон (Амиксин, Лавомакс) – профилактическая схема: 1 таблетка 125 мг 1 раз в неделю; лечебная схема – 1-е сутки – 2 таблетки, далее по 1 таблетке через 2 суток
- Циклоферон (раствор для инъекций, таблетки, линимент) – по 4 таблетки на прием через сутки
- Камедон (Неовир) – внутримышечно по 250 мг с интервалом в 48 часов

Индукторы интерферонов с выраженной активностью применяют при заболеваниях, когда показано применение интерферона: профилактика и лечение тяжёлых форм гриппа и других ОРВИ; инфекций, вызванных вирусами герпеса, включая герпетический энцефалит и генитальный герпес; лечение острого и хронически активного вирусного гепатита; цитомегаловирусной инфекции; хламидийной или уреаплазменной инфекции мочеполовой системы, поверхностных и глубоких микозов; в составе комплексной и комбинированной терапии при некоторых онкологических заболеваниях, таких как рак молочной железы, рак почки, меланома, рак толстой кишки, хронический миелолейкоз.

Одним из наиболее эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона является **циклоферон** (меглумина акридонацетат, метилглукамина акридонацетат), обладающий целым рядом фармакологических свойств (низкой токсичностью, отсутствием метаболического расщепления в печени, аллергенного, мутагенного и

эмбриотоксического действия на организм и кумулированием в организме), которые позволили ему быстро завоевать достойное место в ряду наиболее значимых лекарственных препаратов. Циклоферон подавляет размножение вирусов гриппа А и В, герпеса простого 1 и 2 типов, цитомегаловируса, гепатитов В и С, иммунодефицита человека, клещевого энцефалита, папилломы в клеточных культурах и увеличивает «выживаемость» и среднюю продолжительность жизни экспериментальных животных при летальной вирусной инфекции. Противовирусное действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Прямое действие препарата нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличивает количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках. Способностью индуцировать интерферон под действием циклоферона обладают исключительно иммунокомпетентные клетки организма: моноциты, макрофаги, лимфоциты, и купферовские клетки печени. Циклоферон индуцирует синтез интерферона в селезенке, легких и скелетных мышцах.

Циклоферон начинает индуцировать ранний интерферон через 4-8 часов, пик достигается на 8 часах, постепенно снижаясь к 24 часам (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 ч [356]. В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, интерферон, индуцирующий под влиянием циклоферона, сохраняется в течение 72 часов, активность интерферона в плазме или сыворотке крови человека тесно связана с концентрацией циклоферона. При введении максимально допустимой дозы лекарственной формы препарата максимум его концентрации в плазме достигается к 2-3 часам, постепенно снижается к 8 часам и к 24-м часам препарат обнаруживается в следовых количествах, свидетельствуя об отсутствии кумулятивного эффекта в организме. Содержание препарата в моче коррелирует с результатами по его содержанию в плазме крови. По мере уменьшения его содержания в крови, концентрация в моче увеличивается, что свидетельствует о его выведении через почки.

Препарат воздействует на иммунный статус организма, нормализуя выработку интерферона как при иммунодефицитном, так и при аутоиммунном состояниях. Именно поэтому препарат включен в стандарт лечения состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита. Его иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию γ-интерферона. При повышении его выработки циклоферон способству-

ет восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций $CD3^+$, $CD4^+$, а также количество $CD16^+$ (естественных киллеров), $CD8^+$, $CD72^+$ Т-лимфоцитов.

Курсовое применение циклоферона достаточно эффективно у больных при хронических и рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекциях, а также у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с вирусами герпеса, цитомегаловируса, вирусами гепатита. Циклоферон корригирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высокоавидных, т.е. функционально полноценных антител, способствующих более эффективной терапии. Препарат является индуктором цитокинов, активирует клеточный и гуморальный иммунный ответ. Усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками.

Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено дозозависимым ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-8 и TNF-α), а также индуцированием мононуклеарами продукции противовоспалительного цитокина (IL-10). Кроме этого, циклоферон восстанавливает клеточную чувствительность к иммунокорректорам. (интерферонам, к другим индукторам интерферона и иммуномодуляторам).

Также к группе высокоэффективных индукторов интерферона относится **Тилорон** (**Амиксин, Лавомакс**). Особенностью тилорона является несколько иная динамика тканевого ответа: вначале интерфероны начинают продуцироваться клетками кишечника (примерно через 4 часа), затем печени (8-12 часов), и только спустя 18-24 часа – циркулирующими в крови лимфоцитами и нейтрофилами. Препарат стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает выраженность иммуносупрессии. Тилорон обладает также прямым противовирусным действием, связанным с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов гриппа, аденовирусов, РС-вирусов, вирусов гепатита и герпеса, цитомегаловируса. Форма выпуска – таблетки 60 и 125 мг.

В качестве мощного индуктора интерферона выступает препарат **Неовир** (Камедон), обладающий иммуномодулирующей и противовирусной активностью. При внутримышечном введении вызывает образование в организме исключительно высоких концентраций собственных

интерферонов, идентифицированных как ранний α- и β-интерфероны, которые и обуславливают биологический эффект препарата. Терапевтический уровень индуцированных неовиром интерферонов сохраняется в течение 8-12 часов, затем снижается до исходных значений к 46-48 часам. Поэтому его назначают внутримышечно по 250 мг с интервалами 48 часов. На стандартный курс приходится 5 инъекций. Неовир применяют как индуктор интерферона при заболеваниях, когда показано применение интерферона: профилактика и лечение тяжёлых форм гриппа и других острых респираторно-вирусных инфекций; инфекций, вызванных вирусами герпеса, включая герпетический энцефалит и генитальный герпес; лечение острого вирусного гепатита А, В, С; хронически активного гепатита В и С; цитомегаловирусной инфекции; хламидийной или уреаплазменной инфекции мочеполовой системы, поверхностных и глубоких микозов; в составе комплексной и комбинированной терапии при некоторых онкологических заболеваниях, таких как рак молочной железы, рак почки, меланома, рак толстой кишки, хронический миелолейкоз; а также как корригирующее средство при иммунодефицитах с недостатком системы интерферона.

К препаратам с умеренной активностью (применяемым в основном при ОРВИ) относятся

- Арбидол
- Ингавирин
- Кагоцел
- Полудан (комплекс полиадениловой и полиуридиновых кислот) для интраназального применения

Препарат **Кагоцел** разработан на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи. Он вызывает в организме человека образование смеси так называемых поздних интерферонов Inf-α и Inf-β, обладающих высокой противовирусной активностью, стимулирует длительную продукцию интерферонов. При однократном применении препарата интерфероны циркулируют в организме пациента на терапевтическом уровне в течение целой недели, что позволяет эффективно использовать Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемого из растительного сырья (хлопчатник) путем химического синтеза. Препарат вызывает продукцию интерферонов практически во всех популяциях клеток, принимаю-

щих участие в противовирусном ответе организма – Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы Кагоцела титр интерферонов в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата характеризуется продолжительной (до 4-5 сут) циркуляцией интерферонов в кровотоке.

Первые рандомизированные слепые плацебо-контролируемые многоцентровые клинические испытания эффективности Кагоцела при лечении гриппа и других ОРВИ, а также для их профилактики были проведены в 2000–2003 гг. Кагоцел при применении в период до 96 часов от начала болезни оказывает выраженный терапевтический эффект при неосложненном гриппе, вызванном вирусами A/H1N1, A/H3N2 и B: нормализацию температуры тела в первые 24-36 часов после начала лечения Кагоцелом наблюдали у 70% пациентов, а в группе больных, получавших плацебо – у 25%. Исчезновение симптомов интоксикации в эти же сроки отмечали у 64% и 20% больных соответственно. Кагоцел оказывает выраженный положительный эффект и при гриппе, осложненном бактериальной ангиной: у 92% больных, получавших Кагоцел в комплексной терапии, температура тела нормализовалась через 24-36 часов и купировались воспалительные изменения в ротоглотке, тогда как при приеме плацебо аналогичную динамику симптомов наблюдали лишь у 40% больных [53]. Положительное действие Кагоцела при других ОРВИ (парагрипп, аденовирусное заболевание) проявляется в сокращении лихорадочного периода, укорочении и смягчении симптомов интоксикации почти у 90% больных, а в группе сравнения — лишь у 40% заболевших. По клиническим и лабораторным (клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови) данным Кагоцел не вызывает побочных и токсических реакций, не оказывает иммунодепрессивного влияния на показатели гуморального и клеточного иммунитета.

Кагоцел способен активно индуцировать интерферон и нормализовать основные показатели системы ИФН при лечении больных неосложненным и осложненным гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. Проведенный мониторинг ИФН-статуса подтверждает клинические наблюдения эффективности терапевтического применения Кагоцела. [165]

Препарат **Ингавирин** (имидазолилэтанамид пентандионовой кислоты) в основном проявляет противовирусные свойства в отношении вирусов гриппа и аденовирусов. Противовирусная активность препарата

связана с ядерной фазой развития вируса и заключается в торможении миграции вновь синтезированных нуклеотидов из цитозоля в ядро инфицированной клетки. Одновременно с протививовирусным действием, Ингавирин проявляет свойства индуктора интерферонов (поднимает уровень интерферонов в плазме до нормального физиологического уровня, стимулирует способность угнетенных лейкоцитов синтезировать α- и γ-интерфероны).

Свойствами индуктора интерферона обладает также препарат **Арбидол**, основное действие которого связанно с подавлением вирусов гриппа типа А и В. В комплексной терапии препарат может использоваться также для лечения больных острыми респираторно-вирусными инфекциями, осложенными пневмониями.

В качестве индуктора интерферона применяется и **интерферон лейкоцитарный**, который сам не обладает ни противовирусной, ни противоопухолевой активностью, но стимулирует выработку в организме собственного активного интерферона. Лейкоцитарный интерферон вводится в виде капель в нос или ректальных свечей (существенно более дорогой способ, но эффективный при невозможности введения препарата интраназально, например, из-за выраженной аллергической реакции слизистой носа).

Глава 24.

Иммуностимуляторы разных групп

В данной главе рассматриваются иммуностимуляторы комплексного (специфического + неспецифического) действия, специфические иммуностимуляторы активного и пассивного действия, гомеопатические препараты с иммуностимулирующим действием а также средства восстановления нормальной для организма микрофлоры.

Иммуностимуляторы комплексного (специфического + неспецифического) действия

В механизме действия иммуностимуляторов этой группы присутствует как неспецифический компонент, связанный с активацией моноцитарно-макрофагального звена, улучшением кооперативного взаимодействия клеток иммунной системы, повышанием фагоцитоза и его завершенности, так и специфический, связанный с наработкой антител к антигенам конкретных видов микроорганизмов.

Бронхомунал, Бронховаском (препараты бактериальных лизатов Str.pneumoniae, Str.viridans, Str.piogenes, Hmph.influenzae, Mor.catarrhalis, Klb.pneumoniae, Klb.ozaenae, Staph.aureus – основных возбудителей синуситов, отитов, тонзиллитов и бронхитов). Стимулируют макрофагально-моноцитарное звено, увеличивают циркуляцию Т-лимфоцитов, повышают содержание IgA, IgG (комплекс специфических антител) и IgM (в том числе – на слизистой дыхательных путей и кишечника). Применяются при острых и обострениях хронических респираторных заболеваниях (по 7 мг 1 раз вдень утром натощак не менее 10 дней) или в профилактических целях (3 курса по 10 дней с перерывами по 20 дней). Для детей младше 12 лет – разовая доза 3,5 мг. Форма выпуска – капсулы по 3,5 или 7 мг

ИРС-19 (содержит очищенные антигенные детерминанты из бактериальных лизатов Str.pneumoniae, Str.piogenes, Str.dysgalactiae, Hmph. influenzae, Mor.catarrhalis, Nei.flava, Nei.perflava, Klb.pneumoniae, Klb. ozaenae, Staph.aureus, Acb.calcoaceus, Ecc.fecalis, Ecc.faecium, Gff.tetragena – основных возбудителей синуситов, отитов, тонзиллитов и бронхитов). Препарат увеличивает количество антителобразующих клеток в слизистой, активность альвеолярных макрофагов, индуцируется синтез IgA, повышается уровень эндогенного лизоцима и интерферонов. Применяются при острых и обострениях хронических рецидивирующих респираторных заболеваниях (по 1 дозе в каждый носовой ход 5 раз в день 2-7 дней), для профилактики инфекций в ЛОР-органах (по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день, 14 – 30 дней). Форма выпуска – аэрозоль 20 мл для интраназального применения (60 доз).

Рибомунил (препарат расщепленных рибосом и мембранных фрагментов Str.pneumoniae, Str.piogenes, Hmph.influenzae, Klb.pneumoniae – основных возбудителей бронхитов). Препарат обеспечивает быстрое, но непродолжительное повышение неспецифического иммунитета и стойкое формирование специфического иммунитета (стимулируют макрофагально-моноцитарное звено, увеличивают циркуляцию Т-лимфоцитов, повышают активность Т-хелперов и NK-клеток, повышают содержание IgA, IgG (комплекс специфических антител) и IgM, IL-1, интерферона-α). Применяются при хронических рецидивирующих бронхитах (по 3 таблетки 1 раз вдень утром натощак 3 недели с последующим переходом на поддерживающую схему: по 3 таблетки 1 раз в день утром натощак первые 4 дня каждого месяца). Форма выпуска – таблетки.

Уро-Ваксом (лизат 18 штаммов E.coli). Препарат обеспечивает быстрое, но непродолжительное повышение неспецифического иммунитета (усиление выработки интерферонов) и стойкое формирование специфического иммунитета (повышают содержание специфических IgA в моче). Применяются при хронических рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей, особенно – циститов (по 1 капсуле 1 раз вдень утром натощак 10 дней). Форма выпуска – капсулы по 6 мг.

Имудон (содержит бактериальные лизаты Str.piogenes, Str.sanguis, Klb. pneumoniae, Staph.aureus, Crnb.pseudodiphtheriticum, Lcb.acidophilus, Lcb. helveticus, Lcb.delbrueckii, Lcb.fermentum, Fus.nucleatum, Cand.albicans – основных возбудителей заболеваний ротовой полости). Увеличивает количество антителобразующих клеток в слизистой, активность макрофагов, хемотаксис гранулоцитов, индуцируется синтез антител и IgA, повышается

уровень лизоцима в слюне. Применяются при инфекциях полости рта, глотки и гортани, для профилактики инфекционных осложнений при тонзилэктомии и стоматологических операциях (по 2 таблетки сублингвально 4 раза в день 10-14 дней), для профилактики инфекций в ЛОР-органов (1 неделя до и после операции). Форма выпуска – таблетки для рассасывания.

Постеризан, Постеризан форте (содержит инактивированные микробные клетки различных штаммов кишечной палочки). Содержащиеся в препарате антигены клеточных стенок и метаболиты культуры при контакте со слизистой оболочкой прямой кишки и кожи аноректальной области повышают местную резистентность тканей к действию патогенов. В месте воздействия активируется фагоцитарная активность, выработка антимикробных пептидов, стимулируется секреция цитокинов, Т-киллеров. Повышается активность регенерации поврежденных тканей. Постеризан форте содержит дополнительно гидрокортизон для усиления противовоспалительного эффекта. Применяются при упорном течении геморроя, перианальных дерматитах, анальных трещинах, анальном зуде. Форма выпуска – суппозитории ректальные и мазь для ректального и наружного применения.

Кипферон (интерферон α-2b рекомбинантный 500000 МЕ, комплекс неспецифических и специфических иммуноглобулинов класса G, M, A). Сочетание антивирусных, антихламидийных, антибактериальных и антитоксических антител обеспечивает агглютинацию, нейтрализацию и преципитацию патогенных агентов, за счет интерферона происходит активация естественных киллеров, усиливается выработка гамма-интерферона. В месте аппликации на слизистые обеспечивается стабилизация интерферона, нормализуется местный иммунитет за счет IgA и IgM (заместительный эффект), повышается активность местно образующихся цитокинов. Применяется при ОРВИ, кишечных инфекциях, дисбактериозе, урогенитальном хламидиозе у женщин (по 2-3 суппозитория в день). Форма выпуска – суппозитории.

Специфические иммуностимуляторы пассивного действия

Иммуностимуляторы пассивного действия используются только при уже установленном диагнозе инфекционного заболевания, как правило – при тяжелых формах течения, или при не эффективности или невозможности проведения стандартно применяемой антибиотикотерапии. К препаратам этой группы относятся **иммуноглобулины специфические, сыворотки, антитоксины.**

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлены:

- **специфические иммуноглобулины**: антистафилококковый, антирабический, антигерпетический, антицитомегаловирусный (в том числе выпускаемый под торговым наименованием Цитотект), противогриппозный, противостолбнячный, против гепатита В, против гепатита А и дифтерии, противоколипротейный, антиротавирусный для энтерального применения, комплексный для энтерального применения сухой, против клещевого энцефалита (в том числе выпускаемый под торговым наименованием ФСМЕ-булин), противозостерный, противококлюшный;
- **сыворотки**: противогангренозная, противоботулиническая, противодифтерийная, противостолбнячная;
- **антитоксины**: антидифтерийный, антиботулинический, антигюрза, антикобра, против яда каракурта.

Введение иммуноглобулинов человека иногда вызывает осложнения. Инъекции могут быть умеренно болезненными, в месте введения препарата может развиваться асептический абсцесс. При дефиците иммуноглобулина А могут развиться аллергические реакции на вводимый иммуноглобулин. Если же вводимые антитела получены из плазмы животных, то могут развиться аллергические реакции от сывороточной болезни до анафилаксии. Во избежание анафилактических реакций перед введением препаратов предварительно должна проводиться проба на чувствительность к сыворотке животных. Антитела, полученные из сыворотки человека, не только снимают опасность аллергических реакций, но имеют более длинный период циркуляции по организму, а следовательно, для создания и поддержания их действующих концентраций в крови потребуется значительно меньше препарата. Поэтому для формирования пассивной защиты желательно применять человеческие антитела.

Специфическая активная иммуностимуляция

При использовании активных способов повышения иммунитета важное значение имеет вакцинация [548, 551, 555]. Она проводится в соответствии с Национальным календарем прививок или по санитарно-эпидемиологическим показаниям, в плановом порядке. Для вакцинации используются аллергены бактерий (например, бруцеллезный), анатоксины, отдельные компоненты бактериальной или вирусной обо-

лочки, разрушенные, убитые или живые ослабленные микроорганизмы. Формирующийся при этом иммунитет избирательный, специфичный по виду микроорганизмов. Его длительность может широко варьировать в зависимости от вида вакцины. Так, противохолерная вакцина обеспечивает надежную защиту не более чем на 6 месяцев, вакцина гриппа – на 1-3 года к данному конкретному вирусу, вакцины столбняка, желтой лихорадки – на 10 лет, а кори, полиомиелита – практически пожизненно.

В настоящее время на фармацевтическом рынке вакцинные препараты представлены достаточно широко. В таблице 68 отражены данные, характеризующие возможность проведения иммунопрофилактики инфекционных болезней с помощью вакцин.

Таблица 68

Общая характеристика вакцинных препаратов, представленных на Российском фармацевтическом рынке

Возбудитель или заболевание	Препарат
Бешенство	Вероваб
	Вакцина антирабическая
Брюшной тиф	Тифим Ви
	Вакцина брюшнотифозная
Инфекции, вызываемые гемофильной палочкой	Акт-ХИБ
Гепатит А	Хаврикс А
	Вакцина против гепатита А
	Геп-А-вак
	Аваксим
Гепатит В	Вакцина гепатита В (Н-В-VAX II)
	Энджерикс В
	Вакцина гепатита В
	Геп-В-вак
Герпетическая инфекция	Вакцина герпетическая
	Герповакс
Гонорея	Вакцина гонококковая
Грипп	Бегривак
	Флюарикс
	Ваксигрип
	Гриппол, Гриппол плюс
	Инфлювак
	Вакцина гриппозная инактивированная
Дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит	Тетракок 05

Дифтерия и столбняк	Д.Т.Вакс
	Имовакс Д.Т. Адьюльт
	АДС
	АДС-М
	Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий
Дифтерия	Анатоксин дифтерийный модифицированный
	АД-М
	Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигена (АД-М)
Клещевой энцефалит	Вакцина клещевого энцефалита
	ФСМЕ Иммун Инжект
Коклюш, дифтерия, столбняк	Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная
	АКДС
Корь	Вакцина коревая
	Рувакс
Корь и краснуха	Руди-рувакс
Корь, паротит и краснуха	Вакцина живая против кори, паротита и краснухи (MMR-II)
Краснуха	Рудивакс
КУ-рекетсиоз	Вакцина КУ-рикетсиозная М-44
Менингококковая инфекция	Менинго А+С
	Вакцина менингококковая
Натуральная оспа	Вакцина оспенная
Пневмококковые инфекции	Пневмо 23
Полиомиелит	Имовакс Полио
	Полио Сэбин Веро
Стафилококковые инфекции	Вакцина стафилококковая
	Анатоксин стафилококковый
Столбняк	Анатоксин столбнячный
Сыпной тиф	Вакцина сыпнотифозная Е
Туляремия	Вакцина туляремийная живая сухая
Острый энцефалит (лептоспирозный)	Мега-Вакцина AEMh
Инфекции, вызываемые эшерихиями, протеем, клебсиеллой, стрептококком	Солкоуровак

Терапевтические вакцины в спортивной практике используются недостаточно. В то же время поликомпонентная вакцина ПВ-4 (из антигенных комплексов Escherichia coli, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumonia, Staphylococcus aureus), Бронхомунал и Рибомунил (с рибосомальными фракциями Klebsiella pneumonia, Streptococcus pneumonia, S. pyogenes,

Haemophilus influenza и пептидогликаном Klebsiella pneumonia), и IRS-19 весьма эффективны для сезонной профилактики интеркуррентных заболеваний у спортсменов, а также для предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде [431].

Гомеопатические препараты с иммуностимулирующим действием

К числу препаратов, достаточно быстро наполняющих российский фармацевтический рынок, относятся гомеопатические препараты, как отечественного, так и зарубежного производства. В аптечной сети большинство этих препаратов можно приобрести без рецепта, что делает их более доступными и дает возможность более широкого применения для лечения наиболее распространенных заболеваний.

Основными принципами гомеопатии как альтернативной системы лечения являются:

- лечение веществами, которые вызывают симптомы, сходные с симптомами заболевания, выявленными у данного пациента (в отличие от традиционного лечения –аллопатии, когда действие лекарства противоположно симптомам);
- высокие разведения гомеопатических препаратов, противоречащие общепринятым терапевтическим дозам;
- изучение действия лекарственных веществ на здоровых людях, позволяющее в процессе испытания фиксировать всю совокупность симптомов, возникающих в процессе испытания – «атогенез» вызываемый лекарственным веществом.

Гомеопатические препараты в качестве исходного материала содержат вещества растительного, животного и минерального происхождения, приготовленные особым образом, что полностью устраняет нежелательные побочные реакции. И хотя большинство гомеопатических препаратов являются средствами растительного происхождения, отождествлять гомеопатию с фитотерапией нельзя.

Согласно современным данным, действие гомеопатических лекарственных средств имеет информационную основу, базирующуюся на эффектах квазикристалических структурах воды, взаимодействующих с главным комплексом гистосовместимости, осуществляющим контроль внеклеточной и внутриклеточной воды. Оно запускает целый каскад реакций, которые

приводят к саморегулированию функций как отдельных органов и систем, так и целостного организма [230, 477]. В связи с этим особое значение имеет постановка гомеопатического диагноза, который в отличие от классической диагностики, является диагнозом не болезни, а больного во всей взаимосвязи его психических и физиологических проявлений.

Такие препараты как Антигриппин, Парагрипп, Колд, Сандра, Аф-лубин, Грипп, Грипп–Хель, Инфлюдо и Инфлюцид, Эдас-103, Эдас-104, Эдас-117, Эдас-125, Эдас-126, Эдас-307, Эдас-308, Эхинацеа-композитум, имеют в своем составе Echinacea, Phosphor, Silicea , которые способствуют укреплению иммунной системы (таблица 69).

Таблица 69

Гомеопатические препараты для повышения иммунитета

Название	Состав	Эффективность	Основные показания
Богатырь	Echinacea D3, Phytolacca C6, Calcarea phosphorica C6	+++	Для укрепления иммунной системы у часто болеющих детей.
Гепар сульфур	Hepar sulphur C6	+++	Активирует иммунные реакции при фурункулезе и юношеских угрях.
Эдас108	Echinacea C3, Euphrasis C3, Ruta C6	+++	Способствует активации неспецифического иммунитета при конъюктивите
Эхинацея	Echinacea D3	+++	Обладает иммуномодулирующим эффектом, повышает неспецифическую резистентность при ОРВИ
Аллержи	Echinacea D4, D12, D20, D30, Ignatia D6, Lycopodium D6, Sulphur D6, D12, D20, D30, Thuja D6, Ledum D8, Phosphorus D8, Antimonium crudum D12, Histaminum D12, Selenium D12	+++	Аллергические и аутоиммунные реакций.
Галиум-хель	21 компонент	+++	Активация неспецифического иммунитета и дезинтоксикационная терапия при тяжелых формах инфекционной патологии
Грипп-хель	Aconit D4, Bryonia D4, Lashesis D12, Eupatorium D3, Phosphorus D5	+++	Грипп и гриппозные инфекции. Иммуностимулирующий эффект независимо от локализации.

Мукоза композитум	33 компонента	+++	Катаральное воспаление слизистых любой локализации. Стимуляция неспецифического иммунитета.
Энгистол	Vincetoxicum hirundiaria D6, D10, D30, Sulphur D4, D10	+++	Иммуномодулятор при вялотекущих хронических заболеваниях внутренних органов, вирусных инфекциях.
Эхинация композитум	26 компонентов	+++	Стимуляция защитных сил организма при острых и хронических воспалительных заболеваниях
Сандра	Aconitum D1, Apis D1, Belladonna D1, Bryonia D1, Echinacea D1, Mentha D1, Mezerium D1, Verbascum D1, Mercurius corrosivus 0,00025 мг	++	Для профилактики и лечения ОРВИ, гриппа. Стимуляция неспецифического иммунитета
Эдас117	Allium cepa C6, Belladonna C3, Dulcamara C3, Echinacea C6, Kalium bichromicum C3, Pulsatilla C3	++	Острое и хроническое воспаление придаточных пазух носа, фарингит, ларингит
Эдас307	Aconit C3, Apis C6, Bryonia C3, Echinacea D3, Gelsemium C3	++	ОРВИ, грипп, бронхиты, отиты, ангины, гаймориты, синуситы
Эдас308	Anacardium C6, Arnica C3, Barium carbonicum C6, Echinacea C3, Ferrum phosphoricum C6	++	Частые и длительные простудные заболевания, затяжные воспалительные процессы.
Аргентум/ Берберис композитум	Argentum met D20, Berberis D3, Silicea D12	++	Острый и хронический ринит, гайморит
Афлубин	Gentiana D1, Aconitum D6, Bryonia D6, Ferrum phosporicum D12, Acidum sarcolacticum D12	++	Грипп и другие вирусные инфекции
Белладонна-кварц	Belladonna D5, Quarz D12	++	Угри, дополнительное средство при гнойных заболеваниях кожи.
Колд (простуда)	Echinacea D4, Eupatorium D4, Aconitum D6, D12, D30, Dulcamara D6, Euphrasia D6, Gelsemium D6, D12, D30, Kalium bichromicum D6, Pulsatilla D6, Sanguinaria D6, Sulphur D8	++	Для лечения и профилактики ОРВИ по типу ринофарингита. Стимуляция неспецифического иммунитета
Агри №2	Hepar sulphur C200, Phytolacca C200, BryoniaC200	+	Профилактика вирусных инфекций
Антигриппин	Aconitum C3, Baptisia C3, Belladonna D3, Bryonia D3, China C3, Mercurius sol. C6, Allium cepa D3	+	Применяется при первых проявлениях простуды и гриппа или как профилактическое средство
Эуфорбиум композитум	8 компонентов	+	Заболевание ЛОР-органов

Примечание: Эффективность + – низкая, ++ – умеренная, +++ – высокая.

Средства восстановления нормальной микрофлоры

Следующим элементом комплексной системы коррекции сопротивляемости организма инфекциям является восстановление нормальной микрофлоры. Наиболее четко это решено для микрофлоры кишечника. С этой целью могут применяться как лиофилизированные бактерии определенных штаммов (*Бактисубтил, Бифидумбактерин, Бифифол, Колибактерин, Лактобактерин, Линекс, Энтерол*), так и стерильные концентраты продуктов их обмена (Хилакс). В последнем случае действие связано с поддержанием в кишечнике высокой концентрации молочной кислоты и до настоящего времени не установленными продуктами кишечных микроорганизмов, тормозящими развитие дрожжевой и условно патогенной микрофлоры в желудке и верхних отделах тонкого кишечника. Собственно бактерийные препараты корригируют и поддерживают на оптимальном уровне физиологическое равновесие кишечной флоры, высвобождают необходимые для пищеварения ферменты, препятствуют брожению, сохраняют баланс витаминов группы В и Р. Все препараты этой группы хорошо переносятся [465].

Одним из высоко эффективных препаратов из этой группы является **Энтерол**. Он представляет из себя культуру лечебных дрожжевых грибков – сахаромицетов, оказывающих подавляющее действие на патогенные и условно патогенные микроорганизмы (сальмонеллы, шигеллы, стафилококк, клостридии, псевдомонады, патогенные штаммы кишечной палочки, дрожжевые грибки – кандиды, амебы, лямблии). Важной особенностью препарата является его способность повышать иммунную защиту слизистой желудочно-кишечного тракта, а также оказывать на нее трофическую функцию и ускорять процессы регенерации. При кишечных интоксикациях действие Энтерола проявляется в выработке особого нейтрализующего фактора, противодействующего подавляющему числу энтеротоксинов, и, в следствие этого – снижением секреции солей и воды в тонком кишечнике. Кроме того, продуцируемые сахаромицетами вещества усиливают выработку кишечных ферментов, расщепляющих сложные сахара. В связи с такими особенностями действия Энтерол может применяться при любых кишечных расстройствах, как инфекционной, так и не инфекционной природы.

При дизбактериозах, связанных с приемом антибиотиков широкого спектра действия, весьма эффективным может быть применение препарата **Линекс**, содержащего оптимальные для равновесия кишечной ми-

крофлоры количества являющихся ее составной частью молочнокислых бактерий, бифидофлоры и кишечного стрептококка. Они участвуют в поддержании функции мембран клеток кишечного эпителия, регулируют всасывание воды, электролитов, углеводов. Создаваемая молочнокислыми бактериями в кишечнике кислая среда является неблагоприятной для развития большинства патогенных микроорганизмов. У детей препарат может также применяться при острых и хронических диареях, связанных с пищевой аллергией, изменением режима и качественного состава питания, нарушениях переваривания и всасывания пищи.

Препарат **Бифиформ** содержит бифидобактерии и энтерококки, что позволяет достаточно эффективно восстанавливать состав кишечной микрофлоры при дизбактериозах. Форма выпуска препарата достаточно удобна (растворимые в кишечнике капсулы) и позволяет избежать инактивации бактерий соляной кислотой желудочного сока. Близкий по эффективности препарат **Бификол** содержит бифидобактерии совместно с непатогенным штаммом кишечной палочки. Лекарственная форма бификола (сухое вещество для приготовления раствора для приема во внутрь) менее удобна в применении (требует растворения перед приемом, прием за 30-40 минут до еды) и не предотвращает частичного снижения активности бактерий соляной кислотой желудочного сока.

Среди препаратов, содержащих монокультуру бактерий, более эффективным является **Бактисубтил**. Он содержит устойчивые к действию желудочного сока споры бактерий специально разработанного штамма. В кишечнике они развиваются в вегетативные формы, активно вырабатывающие витамины группы В и ферменты переваривания углеводов, жиров, белков. В результате их жизнедеятельности создается кислая среда, тормозящая процессы брожения. Поэтому Бактисубтил может применяться при различных кишечных расстройствах, в том числе и не связанных с дизбактериозом и кишечной инфекцией. Лекарственная форма (капсулы) удобна для применения.

Бифилиз содержит лиофилизированную массу живых бифидумбактерий и лизоцим, продуцируемый клетками слизистых оболочек, в том числе кишечника, естественный противомикробный фактор организма, к которому высоко чувствительны большинство патогенных видов микроорганизмов. «Двойной» эффект действия этого препарата повышает его эффективность при дисбактериозе, так как вначале лизоцим подавляет активность патогенных микроорганизмов, затем бифидум-флора заселяет кишечник естественными для него микроорганизмами.

Биолевюр содержит лиофилизированные сахаромицеты, что делает его похожим на препарат Энтерол. Он угнетает рост и развитие патогенных микроорганизмов и образование ими токсинов (в том числе холерного вибриона и клостридий, вызывающих тяжелое поражение кишечника – псевдомембранозный колит), активирует кишечные ферменты переваривания сахаров (мальтазу, лактазу, сукразу), оказывает трофическое и стимулирующее влияние на кишечник, повышает образование иммуноглобулина А слизистой, что способствует подавлению патогенной микрофлоры. Он может применяться для лечения острой диареи у детей и взрослых как микробного, так и иного происхождения, синдроме раздраженной толстой кишки, профилактики и лечения диареи, связанной с дисбактериозом на фоне антибиотикотерапии, для лечения псевдомембранозного колита, СПИД-ассоциированной диареи. Так как сахаромицеты – это дрожжевые грибки, то они чувствительны к действию противогрибковых препаратов, применяемых для лечения дисбактериоза кишечника, что необходимо учитывать при проведении лечения этим препаратом.

Для лечения и профилактики дизбактериоза кишечника при заболеваниях и состояниях с повышенным риском его развития (например, длительное применение антибиотиков широкого спектра действия) могут применяться **Бифидумбактерин, Колибактерин** или **Лактобактерин**. Препараты недостаточно эффективны при кишечных расстройствах неинфекционной и паразитарной природы. Их лекарственная форма – сухое вещество для приготовления растворов для приема во внутрь, имеет те же недостатки, что и характерные для бификола.

Бактиспорин – лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь, содержащий в одной дозе (ампуле) Bacillus subtilis не менее 1 млрд и не более 5 млрд живых бактерий. Обладает антагонистической активностью, подавляя рост патогенных и условно патогенных бактерий, грибов. За счет выделения штаммом B.subtilis 3H ферментов препарат способствует расщеплению белков, жиров, углеводов и клетчатки, улучшая переваривание и усвоение пищи, способствуя очищению ран, воспалительных очагов от некротизированных тканей. Специфической особенностью штамма является антибиотикоустойчивость к основной массе антибиотиков, включая рифампицин. Показания к применению: острые кишечные инфекции у детей; дисбактериоз кишечника различного генеза; бактериальный вагиноз; профилактика гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде.

В исследовании эффективности Бактиспорина как средства коррекции иммунитета у спортсменов при интенсивных физических нагрузках [236] показано, что в группе спортсменов, не принимавших Бактиспорин, выявлено значительное снижение фагоцитарной активности лейкоцитов как показателя неспецифической резистентности организма после соревновательной нагрузки. В группе спортсменов, принимавших Бактиспорин на протяжении 10 дней предсоревновательного периода, отмечалось достоверное повышение показателей иммунологической резистентности по сравнению с данными контрольной группы, а именно: увеличение количества лимфоцитов, повышение фагоцитарной активности лейкоцитов и неизмененное количество А- и G-глобулинов. Дальнейшие наблюдения за спортсменами-гребцами выявили, что все спортсмены, принимавшие Бактиспорин, в течение всего спортивного сезона не болели простудными заболеваниями. У большинства (10 человек из 12) спортсменов, принимавших Бактиспорин, отмечены также прибавление массы тела на 8-10% по сравнению с исходным уровнем и более высокий рост спортивных результатов за истекший период.

Одним из новых препаратов этой группы является **Флонивин БЦ**. Его капсулы содержат сухую культуру с вегетативными спорами искусственно полученного штамма микроорганизма, в естественных условиях в кишечнике не встречающегося, но по своим свойствам родственного нормальной кишечной микрофлоре. В процессе прорастания спор в кишечнике человека высвобождаются ферменты, способствующие расщеплению белков, жиров и углеводов непереваренных остатков пищи. Образующаяся при этом в кишечнике кислая среда препятствует процессам брожения и росту патогенных микроорганизмов. Кроме того, стенка спор бактерий этого штамма содержит фермент, разрушающий бактериальную стенку таких патогенных бактерий, как протей, кишечная палочка, стафилококк. Такие свойства Флонивина делают полезным его применение при острой или хронической диарее любого происхождения, повышенном газообразовании, для лечения дисбактериоза. Используемый в этом препарате штамм бактерий генетически устойчив к большинству антибиотиков широкого спектра действия, сульфаниламидам, нистатину, противотуберкулезному препарату изониазид, поэтому может применяться для профилактики дисбактериоза на фоне активной противомикробной терапии.

Также новым и сравнительно малоизвестным представителем группы эубиотиков является **Примадофилус** – лиофильно высушенная ми-

кробная масса специально отобранных видов бифидобактерий. Препарат улучшает пищеварение и очищение организма, увеличивает количество полезных бактерий в кишечнике, поддерживает нормальный баланс кишечной микрофлоры и ограничивает развитие бактерий, вызывающих гниение. Эффективен против многих видов патогенных бактерий, включая сальмонеллу, стрепто- и стафилококки.

Накопленный к настоящему времени опыт спортивной медицины по профилактике и корекции возникающих у спортсменов временных вторичных иммунодефицитов, связанных с интенсивными физическими нагрузками показывает, что спорт высших достижений требует, наряду с другими фармакологическими средствами, применения и средств иммунокорригирующего действия. Это понимание вызвало включение группы иммунокоригирующих средств в современные классификации средств фармакологической поддержки спортсменов [256, 283, 403, 431]. Место и роль этой группы препаратов в фармакологической поддержке спортсменов разных видов спорта еще только уточняется. Тем не менее, О.С.Кулиненков [256] предлагает их применение в начале сезона или перед циклом ударных тренировок, при длительной соревновательной деятельности, при воздействии факторов риска (тренировки при низких температурах воздуха или высокой влажности).

Мы полагаем, что представленная в данном разделе информация позволит спортивным врачам более четко планировать мероприятия по профилактике инфекционных заболеваний, иммунодефицитов у спортсменов, их реабилитации с помощью различных препаратов иммунокорригирующего действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противогипоксические вещества. – Л.: Наука, 1985. – 106 с.
2. Абуладзе Г.В. Изучение эмоциональности крыс и мышей в поведенческих и фармакологических экспериментах методом «открытое поле» // Известия АН ГрССР. Серия биология. – 1983. – Т. 9. - № 3. – С. 156-165.
3. Агапов Ю.Я. Кислотно-щелочной баланс. – М.: Медицина, 1988.- 184 с.
4. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина. 1988. - 528 с.
5. Акимов А.Г., Семиголовский Н.Ю. Механизмы защитного действия олифена в остром периоде инфаркта миокарда // Механизмы регуляции физиологических функций.- СПб., 1992.- С. 143.
6. Акимов А.Г., Шишмарев Ю.Н. Опыт применения антигипоксанта олифена у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб., 1994.- Вып.2. - С.114.
7. Акопов И.С. Растения, оказывающие успокаивающее (седативное) действие на центральную нервную систему // RELGA – научно-культурологический журнал. – 2005, №13, ч.1; №14, ч.2. – 64 с.
8. Александрова А.Е. Влияние гутимина на некоторые показатели углеводного обмена / Фармакология амидиновых соединений. Кишинев, 1972. – С. 123-126.
9. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2005. – Том 68, № 5. - С. 72-78.
10. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: Зевс, Ростов-на-Дону: Феникс. 1997. - 571 с.
11. Александровский Ю.А., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г., Ромасенко Л.В. Эффективность этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении пациентов с расстройствами адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование) // Российский психиатрический журнал; 2010, № 1. - С. 74-78.
12. Александровский Ю.А., Нисс А.И. Клиническая фармакология транквилизаторов // Итоги науки и техники. ВИНИТИ АН СССР. М. 1979. Т. II. С. 3 – 46.
13. Алексеева А.А., Блинова К.Ф., Комарова М.Н. Лекарственные растения Бурятии, - Улан-Уде, 1974. – 168 с.
14. Альтшулер Р.А., Машковский М.Д., Рошина Л. Ф. Сиднокарб - новый стимулятор ЦНС // Фармакол. и токсикол. 1973. № 1. С. 18-22.
15. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Шабанов П.Д. Белки стресса (белки теплового шока). Методические подходы к изучению и применению: Методические рекомендации. СПб.: ВМедА, 2002. – 24 с.

16. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. – М.: Медицина, 1968. – 547 с.
17. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975. – 320 с.
18. Антигипоксанты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой // Итоги науки и техн. Сер. Фармакология. Химиотерапевтические средства. М.: ВИНИТИ. 1991, Т. 27. - 196 с.
19. Антипенко А.Е., Калинский М.И., Лызлова С.Н. Метаболизм миокарда при различных функциональных состояниях. Екатеринбург: Изд. Уральск. Ун-та. 1992. - 213 с.
20. Антоненкова Е.В. Сравнительная фармакологическая характеристика олифена и амтизола как средств патогенетической терапии туберкулеза // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Мат. конф. СПб. 1994. - С. 12.
21. Антонов В.К. Химия протеолиза. - М.: Наука, 1991. – 148 с.
22. Антонова И.Н. Иммунограмма спортсменов в условиях физического» перенапряжения // Мед. иммунология. 2005. - Т.7, № 2-3. - С. 216.
23. Антонова С.В., Ахалая М.А., Байжуманов Я.В., Шестакова С.В., Гончаренко Е.Н., Крушинская Я.В., Орлов А.В., Соколова Н.А., Каменский А.А., Парин С.Б., Ашмарин И.П. Функциональные и биохимические корреляты гипоксического шока: кооперативное влияние регуляторных пептидов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1997. - Т.124. - №10. - С.400-402.
24. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стрессустойчивость человека. СПб. 1999. - 86 с.
25. Ардашев В.Н., Щербак Ю.А. Патогенетические механизмы лечебного эффекта внутривенного введения АТФ на фоне кардиоселективной нагрузки у больных ишемической болезнью сердца // Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. Вып.2. - С.115.
26. Аронов Г.Е., Иванова Н.И. Иммунологическая реактивность при различных режимах физических нагрузок. Киев: Здоровье, 1987. - 86 с.
27. Артамонов С.Д., Пандуров Л.И. Влияние предварительного введения перфторуглеродной эмульсии на повреждение при тотальной ишемии и гипоксии миокарда // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно. 1991. Ч. I. - С.39.
28. Афанасьева И.А. Показатели неспецифической защиты у спортсменов при интенсивных физических нагрузках // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2006. - № 22 - С. 11-15.
29. Афанасьева И.А. Показатели Т-системы иммунитета у спортсменов при интенсивных тренировках // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2007а. - № 1 (23) - С. 19-23.
30. Афанасьева И.А. Показатели В-системы иммунитета при стрессе у спортсменов // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2007б. - № 5 (27) - С. 3-7.

31. Афанасьева И.А. Неспецифические показатели иммунной защиты при перенапряжении у спортсменов // Ученые записки университета имени П.Ф.Лесгафта, 2007в, №10 (32), С. 11-15.
32. Афанасьева И.А. Показатели гуморальной иммунной защиты у спортсменов // Теория и практика физической культуры. -2007г.-№3.-С. 65-67.
33. Афанасьева И.А. Зависимость фагоцитарной активности лейкоцитов от уровня кортизола у спортсменов при интенсивных физических нагрузках // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2011. - № 8 (78) - С. 19-23.
34. Афанасьева И.А. Иммунный гомеостаз у спортсменов высокой квалификации: Аавтореф. дисс. … доктора биол. наук. Смоленск, 2012. - 38 с.
35. Афанасьева И.А. Левин М.Я., Кульчицкая Ю.К. Фагоцитарная активность лейкоцитов при физических нагрузках // Мед. иммунология. 2006. - Т.8, № 2-3. - С. 362.
36. Афонин Б.В. Влияние космических полетов и условий антиортостатической гипокинезии различной продолжительности на концентрацию инсулина в крови //Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 3. - С. 77-79.
37. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ярдошвили А.Э., Усманова Э.М., Штейнердт С.В., Каркищенко Н.Н., Пятенко В.В., Куршев В.В., Маркина М.М. Организационные особенности медико-биологического обеспечения в спортивных клубах высокого уровня игровых видов спорта. – Спортивная медицина: наука и практика. – 2011, №2(3) – С. 7-10.
38. Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д., Таламбум Е.А., Машковский Е.В., Сиденков А.Ю. Сравнительный анализ современных аппаратно-программных комплексов для исследования и оценки функционального состояния спортсменов. – Спортивная медицина: наука и практика. – 2011, №3(4) – С. 7-14.
39. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторые фундаментальные исследования малых регуляторных пептидов // Вопр. мед. химии. 1984. Т. 30. Вып. 3. - С. 2-7.
40. Ашмарин И.П. Обухова М.Ф. Современное состояние гипотезы о функциональном континууме регуляторных пептидов //Вестник РАМН, 1994. - № 10. – С. 28-34.
41. Баджелидзе А.Ш., Рабинович И.М., Баджелидзе Л.С. Пассифлора инкарнатная.— В кн.: Новые лекарственные культуры. Обзорная информация Минмедпрома (серия растениеводство). - 1979, вып.1, - с. 30-32.
42. Бажанов Н.О., Кудачков Ю.А. Фармакологическая коррекция изменений биохимических показателей у экспериментальных животных при острой иммерсионной гипотермии // Тез.докл. первого съезда российского научного общества фармакологов. Москва. 1995. - С.30.
43. Бажанов Н.О., Кудачков Ю.А. Фармакологическая коррекция морфологических изменений у экспериментальных животных при острой иммерсионной гипотермии // Тез.докл. первого съезда российского научного общества фармакологов. Москва. 1995. - С.29.

44. Бажора Ю.И., Соколовский В.С. Иммунный статус спортсмена и критерии его оценки // Теория и практика физической культуры. 1991. -№5.- С. 8-10.

45. Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Ивянский С.А., Ферапонтова О.В. Обоснование использования L-карнитина в спортивной медицине // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2010. - № 5. – С. 90-97.

46. Бароян Р.Г. Клиническая фармакология: пособие для врачей. Ереван: Айастан. 1990. - 350 с.

47. Барсуков С.Ф. Дедов Е.И., Антонов Г.И. и др. Применение амтизола в остром периоде ишемических инсультов // Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб., 1994. Вып.2. - С.117.

48. Басиева Т.С. Исследование распределения в организме гутимина, меченного по сере при внутрибрюшинном введении // Фармакол. и токсикол. 1973. Т. 36. № 3. - С. 283-285.

49. Безуглова Ю.В., Павлов В.И. Безуглов Э.Н. Влияние физической нагрузки различной интенсивности на иммунный статус юных спортсменов – профессионалов // электронный ресурс http://footballmed.com/articles/26.html

50. Белай В.Е., Брюзгина Н.В., Глод Г.Д. Влияние гипоксии на реактивность к некоторым фармакологическим веществам // Проблемы космической биологии. М.:Наука, 1968. Т. 8. - С. 1-38.

51. Белаковский М.С., Богданов Н.Г., Гиппенрейтер Е.Б., Ушаков А.С. Витамины в процессе адаптации к условиям высокогорья // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1984. № 3. С. 4-9.

52. Белов И.Ю., Мамаева Т.В., Соколова Н.А., Кошелев В.Б., Крылов В.Н., Парин С.Б., Новоселова Е.В. Защитное влияние эндогенного антагониста опиоидных рецепторов FMRFa при гипоксическом шоке у крыс // Вестник МГУ. - 1992. - Сер.16, Биология. - №4. - С.35-38.

53. Беляева М.Л., Микульчик М.В. Индукторы интерферонов в профилактике и комплексном лечении острых респираторных инфекций у детей // Медицинские новости. – 2012. – №12. – С. 29-31. Электронный ресурс http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=5421

54. Береговых В.В., Давыдов Е.Р., Козлов В.И. и др. Фармакологические и физико- химические свойства цитохрома С, полученного биотехнологическим путем // Хим.-фарм. журн. 1990. № 10. С. 14-22.

55. Библиотечка лекарственных растений. /Сост: Зимин В.М. СПб, АО «Дорваль», 1993.- т1, т.2. -537 с.

56. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина. 1989. - 368 с.

57. Благинин А.А. Физиологическое обоснование системы повышения профессиональной работоспособности специалистов управления космическими аппаратами: Автореф. дис. ... доктора мед.наук. СПб. 1997. - 40 с.

58. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. Использование стимуляторов нефенаминового ряда для повышения физической работоспособности / Современные проблемы фармакологии. Киев., 1971. – С. 33-34.
59. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. Фармакологическая коррекция умственной и физической работоспособности // Фармакологическая коррекция процессов утомления. М. 1982. - С. 7-33.
60. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., Лосев С.С., Смирнов А.В. Фармакологическая коррекция утомления. М.: Медицина, 1984. – 208 с.
61. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Рачинский Ф.Ю. Изменения уровня катехоламинов в органах при стимуляции работоспособности фенамином / Регуляторные функции биогенных аминов. Л., 1970. – С. 12-14.
62. Бобков Ю.Г., Плотникова В.С., Старостина Ю.Д. Влияние гутимина и некоторых его солей на работоспособность / Фармакология амидиновых соединений. Кишинев, 1972. – С. 86-96.
63. Бобров Л.Л., Улейчик С.Г. Применение актопротекторов в лечении ишемической болезни сердца // Terra medica. - 1998. - №2.- С.16-17.
64. Богомолова Л.Г., Манойлов С.Е., Криворучко Б.И. Защитный эффект цитохрома С при кислородным голодании // Гипоксия при патологических процессах, вызванных экстремальными воздействиями. Л. 1973. - С.99.
65. Бойцов С.А., Шалин И.М., Овчинников Ю.В. Опыт применения олифена для коррекции метаболических нарушений у больных с хронической недостаточностью кровообращения IIB - III стадии // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения: Мат. конф. СПб. 1995. - С. 347-348.
66. Болдина И.Г., Миловский В.Г. Перспективы использования антигипоксантов для коррекции нарушений энергообразования при эндогенных интоксикациях // Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. Вып.1. - С.19.
67. Большая Российская Энциклопедия лекарственных средств.Т.2. Изд.2.. М.: «Ремедиум»., 2002.- 445 с.
68. Борисова О.Л., Викулов А.Д. Состояние гуморального иммунитета, активация сосудистого эндотелия и агрегация тромбоцитов у спортсменов // Ярославский педагогический вестник – 2011 – № 2 – Том III (Естественные науки). – С.83-87.
69. Бояринов Г.А. Влияние антигипоксантов на обратимость патологических изменений при кровопотере // Автореф. дис. ... доктора мед.наук. Казань. 1987. - 34 с.
70. Бояринов Г.А., Военнов О.В. Результаты применения цитохрома в интенсивной терапии инфаркта миокарда в остром периоде // Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. Вып.2. - С.118.

71. Бояринов Г.А., Мухина И.В., Андреева Н.Н. Формирование устойчивости противоишемических реакций в миокарде в зависимости от кратности превентивного применения антигипоксантов // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно. 1991. - С.131.
72. Бояринов Г.А., Яковлев А.Ю. Применение цитохрома Св комплексе интенсивной терапии после операции протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения // Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. Вып.2. - С.120.
73. Бузулина В.П., Мачинский Г.В., Носова Е.А., Степанцов В.И. Влияние 30-суточной гипокинезии на некоторые физиологические и биохимические показатели при максимальной физической нагрузке // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 2. - С. 40 - 43.
74. Вайнштейн Х.И. Утомление. М.: Физкультура и спорт, 1967. – 240 с.
75. Валуева Л.Н., Тожанова Н.М. Коррекция сиднокарбом побочного действия транквилизаторов бензодиазепинового ряда // Журн. невропатол. и психиатр. 1982. № 8. - С. 1212-1217.
76. Вальдман А.В., Козловская М.М., Медведев О.С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. - М.: Наука, 1979. - 359 с.
77. Васильев П.В., Белай В.Е., Глод Г.Д., Разумеев А.Н. Патофизиологические основы авиационной и космической фармакологии. М.: Наука, 1971. - 356 с.
78. Васильев П.В., Глод Г.Д. Психофармакология в авиации и космонавтике // Космическая биология и медицина. 1977. № 3. - С. 3-11.
79. Васильев П.В., Глод Г.Д., Сытник С.И. Фармакологические средства стимуляции работоспособности летного состава при напряженной деятельности // Воен. мед. журн. 1992. № 8. - С. 45-47.
80. Ведяков А.М., Куликова М.А., Шлепцова В.А., Тоневицкий А.Г., Тимофеева М.А., Малюченко М.В. Оценка иммунного статуса спортсменов на разных этапах тренировочного процесса // Вестник спортивной науки, 2006, №3. – 23 – 27.
81. Вейн А.М. Вегетативные и нейроэндокринные расстройства // Болезни нервной системы: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1995. - Т. 2. - С. 426-455.
82. Вернер К. Отчет по оценке корней валерианы лекарственной // Европейское агентство лекарственных средств. Комитет по препаратам из лекарственных растений. Лондон, 2007.- 25 с.
83. Вершинин Н. В., Яблоков Д. Д. К фармакологии и клинике пустырника // Фармакол. и токсикол., 1943, № 3. – С. 18-24.
84. Виноградов В.М. Некоторые итоги и перспективы изучения гутимина – одного из первых антигипоксических средств / Фармакология амидиновых соединений. Кишинев, 1972. – С. 106-115.
85. Виноградов В.М. Поддержание жизни в экстремальных условиях / Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. Кишинев, 1973. – С. 105-127.

86. Виноградов В.М. Биохимические аспекты защитного действия антигипоксантов // Фармакотерапия гипоксических и гипероксических состояний. Кишинев: Штиинца, 1974. – С. 5-6.

87. Виноградов В.М. Фармакологические средства для профилактики и лечения гипоксии (состояние проблемы) // Кислородный гомеостазис и кислородная недостаточность. Киев: Наукова думка. 1978. - С. 183-192.

88. Виноградов В.М., Александрова А.Е., Болдина И.Г. Биохимические предпосылки к разработке лекарственных средств, повышающих устойчивость организма к гипоксии / Актуальные вопросы невропатологии и нейрохирургии. Минск, 1973. - вып.6. – С. 125-133.

89. Виноградов В.М., Бобков Ю.Г. Фармакологическая стратегия адаптации // Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации. М. 1986. - С. 3-11.

90. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001.- № 1.- С.27-37.

91. Виноградов В.М., Пастушенков Л.В., Пастушенков А.В. Защитное действие гутимина и медитана при высотной гипоксии / Высокогорье и организм. Фрунзе: Илым, 1968. – С. 2-24.

92. Виноградов В.М., Смирнов А.В. Антигипоксанты – важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена // Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. Вып. 1. - С.23.

93. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Анализ действия гутимина на тканевое дыхание, проверенный полярографическим методом / Полярографические методы определения кислорода в биологических объектах. Киев, 1972. – С. 17-20.

94. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема // Фармакол. и токсикол. 1985. Т. 48. № 4. - С. 9-20.

95. Виноградов В.М.. Домашний травник. Справочник по траволечению: СПб. ИКФ «Фолиант», 1995. – 592 с.

96. Влияние натуральных продуктов пчеловодства на состояние иммунореактивности спортсменов – Электронный ресурс http://www.apimax.com.ua/immun_system.html

97. Волков Н.И., Игуменова Л.А. Повышение работоспособности и уровня спортивных достижений у бегунов на средние и длинные дистанции под влиянием приема препарата «Гипоксен» // Теория и практика физической культуры. – 2003. - № 7. - С. 41 – 44.

98. Вологжанин Д. А. Метаболические основы вторичной иммунной недостаточности при травматической болезни: автореф. дис. . д-ра мед. наук: ВМедА им. С.М. Кирова. СПб., 2005. - 43 с.

99. Воробьев Д.В., Петриченко И.Е. Влияние длительной антиортостатической гипокинезии на чувствительность тканей к глюкокортикоидам //Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 3. - С. 85.

100. Воронина Л.М., Ящук А.М. Применение комплекса оротата калия и инозина для повышения анаэробных возможностей организма спортсмена // Научно-спортивный вестник, 1981. - № 1. – С. 29-30.

101. Воронина Л.Н., Беленький Е.Е. Работоспособность и некоторые цито- и биохимические исследования при оценке эффективности карнитина в эксперименте на велосипедистах // Проблемы восстановления работоспособности спортсменов после высоких тренировочных нагрузок. М., 1977. – С. 35-38.

102. Воронина Т.А. Экспериментальные подходы к изучению функций ЦНС при старении и изыскание средств их фармакологической коррекции // V Всесоюзн. съезд геронтологов и гериатров: Тез.и реф. докладов. Киев. 1989. Ч. 1. - С. 130-131.

103. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Хромова И.В. Диссоциация антиамнестического и противогипоксического эффектов у ноотропов и противогипоксических препаратов // Фармакол. и токсикол. 1987. № 5. - С. 12-15.

104. Воронина Т.А., Кутепова О.А., Шарапова С.Э. Изучение и поиск средств с транквилизирующим и ноотропным действием на основе мембраноактивных веществ // VI Всесоюзн. съезд фармакологов: Тез.докл. Ташкент. 1988. - С. 75.

105. Всемирный антидопинговый кодекс. Запрещенный список 2012. Международный стандарт.

106. Выдрина С.Н., Шретер А.И. Пустырник сердечный. / Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. М., 1976. - С. 290.

107. Вяткин Б.А. Темперамент, стресс и успешность деятельности спортсменов в соревнованиях. // Стресс и тревога в спорте. Международный сборник статей. М.: Физкультура и спорт, 1983. - С. 43-64

108. Гаврилова Е.А., Чурганов О.А., Иванова О.И. Спортивные стрессорные иммунодефициты // Аллергология и иммунология. -2002. Т. 3, № 2. - С. 264-267.

109. Гаевский А.А. Показатели реактивности в оценке иммунного и вегетативного гомеостаза борцов высокой квалификации: : автореф. дис. . канд. мед. наук. Киев, 1981. - 24 с.

110. Гайворонская В.В. Изыскание средств, защищающих и восстанавливающих функцию печени при повреждающих воздействиях. Автореф. дис. ... канд. мед.наук. СПб, 1992.- 22 с.

111. Гайворонская В.В., Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Смирнов А.В. Влияние бемитила, этомерзола и яктона на процессы регенерации после частичной гепатэктомии // Эксперим. и клин.фармакол.- 2000.- Т.63, №5. - С.34-36.

112. Гацура В.В. Метаболиты энергетического обмена и электронакцепторные системы как антигипоксанты // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – Ижевск, 1988. – С. 31-32.

113. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М.: Антекс, 1993. - 252 с.

114. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений.- Новосибирск: Наука, 1990. – 333 с.

115. Георгиевский В.С., Михайлов В.М. Влияние гипокинезии на кровообращение человека //Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1968. - № 3. - С. 48-51.

116. Герасимов А.М. Антиокислительная ферментная система цитозоля животных: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. М. 1981. - 24 с.

117. Глазников Л.А., Дискаленко В.В., Гофман В.Р. Применение бемитила для профилактики профессиональной тугоухости // Физиологически активные вещества: Межведомственный сборник науч. трудов. Киев, 1993. - Вып.25.- С.20-23.

118. Глушков Р.Г., Машковский М.Д. Современные тенденции развития поиска и создания новых лекарственных средств // Химико-фармацевтический журнал. 1990. № 7. - С. 13.

119. Годец В.А., Евдокимов Е.И., Сидельников В.И. Сравнительная оценка антигипоксической эффективности алантоина и кверцетина в эксперименте // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно, 1991. Ч.II. - С. 242.

120. Голанов Е.В. Современное состояние проблемы эндогенных морфиноподобных веществ. - М., ВНИИМИ., 1986. – 110 с.

121. Голиков А.П., Овчинников В.Л., Полумисков В.Ю. и др. Антиоксидант эмоксипин: влияние на формирование очага некроза и репаративные процессы при инфаркте миокарда // Кардиология. 1990. Т. 30. № 7. - С. 50-53.

122. Голиков А.П., Пичугин В.В., Конорев Е.А. и др. Ограничение повреждения миокарда при реперфузии коронарной артерии у собак с помощью дибунала и его комбинации с верапамилом // Кардиология. 1987. Т. 27. № 7. - С. 66-71.

123. Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизм и значение / Гомеостаз. М. 1981. - С. 5 – 28.

124. Городецкая И.В. Тиреоидные гормоны и антистресс-система организма. Автореф. дисс. … доктора мед.наук. СПб., 2005. – 40 с.

125. Горчакова Н.А. Фармакология глутаминовой кислоты и ее соединений // Фармакология и токсикология. Вып. 25. Киев: Здоровья. 1990. - С. 10-17.

126. Григорьева М.Б. Влияние инозина на обмен веществ // Химико-фармакологический журнал, 1982. - № 10. – С. 398-406.

127. Гринберг Д.. Управление стрессом. СПб.: Питер, 2002. - 494 с.

128. Губский Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.И., Шаповалов В.В. Лекарственные средства в психофармакологии. Киев: Здоровъя, 1997. - 188 с.

129. Гуляев В.Г., Денисенко П.П., Гуляева С.Ф. Перспективы использования флавоноидных препаратов растительного происхождения в качестве антигипоксантов смешаного типа действия // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно. 1991. Ч. II. - С. 242-243.

130. Денисенко П.П. Некоторые вопросы фармакологии и профилактики гипоксических состояний // Фармакотерапия гипоксических и гипероксических состояний. – Кишинев: Штиинца, 1974. – С. 7-8.

131. Дидур М.Д. Возможности применения метаболиков в практике спортивной медицины и физической реабилитации на примере препарата Элькар / Пособие для врачей. СПб., 2007. – 32 с.

132. Драгузя М.Д. Влияние цитохрома С на некоторые энергетические физиологические реакции и биоэнергетические процессы при гипоксической гипоксии // Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний. – Киев, 1979. – Т.1. – С. 54-58.

133. Дудченко А.М., Лукьянова Л.Д. Влияние адаптации к гипоксии на содержание цитохромов в мозге и печени крыс // Бюлл. Экспер. Биол. мед., 1995. – Т. 120. - № 12. – С. 576-579.

134. Дунаев В.В., Тишкин В.С., Милонова Н.П., Белай И.М., Макаренко А.М., Гармаш С.Н. Влияние солей яблочной кислоты на физическую работоспособность и ее восстановление после истощающей мышечной деятельности // Фармакология и токсикология, 1988. – Т.51. - №3. – С. 18-21.

135. Дятлов Д.А. Цитокиновый профиль спортсменов циклических и ациклических видов спорта // Мед. иммунология. 2007. - Т. 9, № 2-3. - С. 298.

136. Егоров Е.А., Шведова А.А., Образцова И.С. Результаты исследования антиоксиданта эмоксипина в клинике глазных болезней // Вестн. офтальмол. 1989. № 9. - С. 52 – 55.

137. Елисеев В.В. Изыскание и фармакологическое изучение новых лекарственных средств на основе пуриновых нуклеозидов и нуклеотидов, действующих на сердечно-сосудистую систему: Дис. ... доктора мед.наук. Л. 1991. - 422 с.

138. Елисеев В.В., Овчинникова А.Г., Евдокимова Н.Р. Антиаритмическое действие аденозина при экспериментальном инфаркте миокарда // Кардиология. 1987. № 7. - С. 101-102.

139. Елисеева М.Ф., Ивко Н.А., Парамонова Н.А., Михеев А.А. Состояние лимфоидного звена иммунитета у юных спортсменов-пловцов, прошедших стимуляцию биологической активности // Детский тренер (журнал в журнале «Физическая культура» 2005, № 6. – С. 28-34.) http://lib.sportedu.ru/press/fkvot/2005N6/p28-34.htm

140. Еременко Н.П. Укачивание, его профилактика и лечение. – М.:Изд-во ДОСААФ СССР, 1981. - 70 с.

141. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). Москва, 2005. - 41 с.

142. Житнухин Ю.Л., Афанасьева И.А., Кульчицкая Ю.К. Клеточная иммунная защита у спортсменов // Мед. иммунология. 2006. -Т. 8, №2-3.- С. 368-369.

143. Житнухин Ю.Л., Василенко В.С., Левин М.Я. Иммунологические сдвиги у спортсменов при физическом перенапряжении // Мед. иммунология. 2005. - Т. 7, № 2-3. - С. 222-223.

144. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия / Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. – М.: Эксмо, 2008. – 496 с.

145. Зайцева И.П., Романов В.А., Кулибин А.Ю., Сережина В.В. Показатели клеточного иммунитета у спортсменов-самбистов // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5 – С. 98-98. Электронный ресурс: www.rae.ru/use/?section=content&op=show_article&article_id=7782951

146. Зайцева Л.Б., Ларина О.Н.,Попова И.А. Белковый состав сыворотки крови и продукты азотистого метаболизма у человека в условиях длительной гипокинезии //Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 5. - С. 50-53.

147. Закусов В.В. Фармакология центральных синапсов. – М.: Медицина, 1973. – 272 с.

148. Закусов В.В. Островская Р.У., Сколдинов А.П. Система шунта ГАМК и вещества с антигипоксической активностью // Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты. Тарту. 1983. - С.53–55.

149. Зарубина И.В. Основные метаболические эффекты антигипоксантов и их энергетическое обеспечение. Автореф. Дисс. … доктора биол.наук. – СПб.: ВМедА, 1999. – 40 с.

150. Заславская Р.М., Марьин М.И.,Золотая Р.Д. Влияние сиднокарба на психофизиологические и гемодинамические параметры больных вегетативно-сосудистой дистонией с астеническим синдромом // Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности. - М., 1980. - С. 42.

151. Зезеров А.Е., Иванова С.М., Моргунов Б.В..Ушаков А.С. Перекисное окисление липидов в крови человека при 120-суточной антиортостатической гипокинезии //Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 2. - С. 28-33.

152. Земсков А.М. Перспективные подходы к оценке иммунного статуса человека // Лабораторное дело. 1986, №9. - С. 544-548.

153. Зубченко О.П. Динамика некоторых показателей иммунитета и гемостаза у спортсменов – стрелков из лука на протяжении спортивного сезона: Автореф. дисс. … канд. биол. наук. Чита., 2006. – 20 с.

154. Зурдинов А.З. Стратегия поиска и возможности фармакологической оптимизации адаптации к гипоксии // Итоги науки и техники. Сер. Фармакология. Химиотерапевтические средства. Т.27. Антигипоксанты. – М. – 1991. – С. 71-82.

155. Зурочка А.В., Журило О.В., Сашенков С.Л. Динамика изменения состояния иммунной системы спортсменов различных специализаций’ в течение годичного цикла тренировочного процесса // Мед. иммунология. 2005. - Т. 7, № 2-3. - С. 223.

156. Зюбан А.Л., Медведев В.И. Фармакологическое управление функциональным состоянием / Физиология трудовой деятельности. СПб.: Наука. 1993. С. 365-381.

157. Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андронова Т.М., Пинегин Б.В. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) – новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью // Иммунология. – 1996, № 2. – С. 4-6.

158. Ивницкий Ю.Ю., Головко А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. – СПб.: «Оздоровительные технологии», 1998. – 82 с.

159. Измеров Н.Ф. Улучшение условий труда – резерв повышения эффективности труда / Современные проблемы гигиены. Вильнюс. 1984. - С. 78 – 91.

160. Иргашев Ш.Б., Юлдашев Н.М. Некоторые внутриклеточные механизмы влияния цитохрома Сна различные зоны миокарда в динамике развития экспериментального инфаркта // Фармакол. и токсикол. 1988. Т. 51. № 5. - С. 41-44.

161. Ихалайнен А.А. Функциональное состояние моряков и индивидуальные подходы к его фармакологической коррекции: Автореф. дисс. … кандидата мед.наук. СПб.: ВМедА, 1998. – 23 с.

162. Калмыкова В.И., Захарова В.Е. Нарушения состава жирных кислот и процессов перекисного окисления липидов при хронической ишемической болезни сердца // Сов.медицина. 1989. № 4. - С. 5-8.

163. Кандрор И.С. Физиологическая стоимость деятельности. Тяжесть и напряженность труда / Физиология трудовой деятельности. - СПб.: Наука, 1993. - С. 107-152.

164. Капелько В.И. Повышение максимальной интенсивности сократительной функции миокарда глутаминовой кислотой // Бюл. эксп. биол. 1985. Т. 100. № 11. - С. 519-521.

165. Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Лечащий врач, 2009. № 10. Электронный ресурс http://www.lvrach.ru/2009/10/10861672/

166. Каркищенко В.Н. Фармакологическая коррекция вестибуло-вегетативного синдрома при моделировании болезни движения. М., 1998. - 151 с.

167. Каркищенко В.Н. Сравнительное изучение биодоступности различных лекарственных форм интерферона у человека // Человек и лекарство. – 2003. - С. 31.

168. Каркищенко В.Н. Средства защиты от постгравитационного и иммобилизационного стресса. / В сб. VI Всероссийской научно-практ. конф. «Актуальные проблемы защиты и безопасности», - СПб, 2003. - С. 101-102.

169. Каркищенко В.Н. Действие иммобилизационного стресса на некоторые биохимические показатели сыворотки крови и тканей крыс // Военно-медицинский журнал, 2004, том CCCXXV.- № 4. - С. 75-76.

170. Каркищенко В.Н., Вилков Г.А., Бухановский А.О., Заика В.Г. и др. Способ лечения эндогенных заболеваний мозга. Патент № 2173552 от 20.09.2001

171. Каркищенко В.Н., Иванова Е.В. Повышение неспецифической резистентности организма малыми дозами α-интерферона // Человек и лекарство. М. – 2003. - С. 32.

172. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Иванова Е.В. Комбинированная иммунопрофилактика при стрессе // Человек и лекарство. М. – 2003. - С. 33.

173. Каркищенко В.Н., Люблинский С.Л. Фармакология работоспособности и выносливости в спорте высоких достижений. / Материалы IV съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии», Казань 18-21 сентября 2012 г., - С. 81-82.

174. Каркищенко В.Н., Пчелинцев С.Ю. Антистрессорное и психомодулирующее действие генно-инженерного α2-интерферона // Человек и лекарство. М., 1999. - С. 94.

175. Каркищенко В.Н., Пчелинцев С.Ю. Психотропное, антистрессорное и антиноцицептивное действие интерферона. // Вестник РАМН, 1999, С. 18-19.

176. Каркищенко В.Н., Попов В.С., Каркищенко Н.Н., Пчелинцев С.Ю., Буткарева Л.И. и др. Биологически активная добавка. Патент № 2129394 от 27.04.99

177. Каркищенко В.Н., Сарвилина И.В., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. М.: Техносфера, 2007. - 368 с.

178. Каркищенко В.Н., Страдомский Б.В., Куликова О.Н., Макляков Ю.С., Саенко Н.Ю. Влияние уридина на нейромедиаторные системы головного мозга экспериментальных животных // Человек и лекарство. М.: 1998. - С. 47.

179. Каркищенко В.Н., Тараканов А.В., Шашков В.С. Баланс нейроаминокислот при остром вестибулярном стрессе и при адаптации к нему / Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств. Волгоград, 1995. - С.187.

180. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Казакова Л.Х., Алимкина О.В., Касинская Н.В. Методика изучения физиологических функций лабораторных животных для доклинических исследований в спортивной медицине // Биомедицина, № 4, 2012. - С. 15-21.

181. Каркищенко Н.Н. К вопросу о выборе адекватной биологической модели при моделировании психопатологических состояний на животных / Некоторые вопросы экспериментальной и клинической медицины. Ростов/н/Д., 1966. -.С.14.

182. Каркищенко Н.Н. Попытка построения формально логических моделей нейрофармакологического эффекта / Кибернетика и моделирование систем. Ростов/н/Д., 1968,- С.68.

183. Каркищенко Н.Н. К анализу деятельности мозга как комплекса экстремальных систем автоматического управления / Биологическая, медицинская кибернетика и бионика. Киев, 1970. - Том 2. - С. 73-75.

184. Каркищенко Н.Н. Фармакология системной деятельности мозга. Ростов-на-Дону: Ростиздат, 1975. - 260 с.

185. Каркищенко Н.Н. Нейрохимические основы агрессивного поведения // Изв. СКНЦ ВШ, Естеств. науки, 1977, № 3. - С. 94.

186. Каркищенко Н.Н. О локализации системной организации механизмов эмоционального поведения / Локализация и организация церебральных функций. М., 1978. - С. 69.

187. Каркищенко Н.Н. Катехоламинергическая регуляция экспрессивного поведения / Катехоламинергические нейроны. М.: Наука, 1979. - С. 75.

188. Каркищенко Н.Н. Пиримидины – эндогенные анксиолитики? // Известия СКНЦ ВШ. Естественные науки, 1983, № 4. - С. 81.

189. Каркищенко Н.Н. Общие закономерности действия психотропных средств // Фармакология и токсикология, 1986, №5. - С. 45.

190. Каркищенко Н.Н. Клинические аспекты психофармакологии пиримидинов / Фармакология и научно-технический прогресс. Ташкент, 1988. - С.158-159.

191. Каркищенко Н.Н. О требовании к «идеальному» лекарственному средству профилактики космической болезни движения // Космич. биология и авиакосмическая медицина, 1989. - С.33-36.

192. Каркищенко Н.Н. Клинико-фармакологический анализ средств, применяемых при лучевых поражениях / Актуальные вопросы клинической фармакологии. Волгоград, 1990.- С.57-58.

193. Каркищенко Н.Н. Экологическая фармакология в аспекте индивидуальных реакций организма / Основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам. Ростов-н-Д., 1990. - С. 19-20.

194. Каркищенко Н.Н. Экологическая фармакология. М.: IMP. 1990. - 440 с.

195. Каркищенко Н.Н. Психоунитропизм лекарственных средств. М.: Медицина, 1993. – 208 с.

196. Каркищенко Н.Н. Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях. М., EMP-Медицина, 1995 – 180 с.

197. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. М.: IMP-Медицина, 1996. - 560 с.

198. Каркищенко Н.Н. Лекарственная профилактика. М.: Воентехлит, 2001. - 752 с.

199. Каркищенко Н.Н. Лекарственная профилактика в повышении популяционной резистентности к биологическим факторам // Вестник РАМН, 2002, № 10. - С.19-24.

200. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. М.: Межакадемическое изд-во ВПК, 2004. – 607 с.

201. Каркищенко Н.Н. Концептуальное пространство и топологические структуры биомедицины // Биомедицина, 2005, № 1. - С. 5-16

202. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Том 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. М.: Изд-во ВПК, 2007. - 320 с.

203. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Том 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. М.: Изд-во ВПК, 2007. - 448 с.

204. Каркищенко Н.Н. Наноинженерные лекарства: новые биомедицинские инициативы в фармакологии // Биомедицина, 2009, № 2. - С. 5-27.

205. Каркищенко Н.Н. Фармакология процессов адаптации и переносимости предельных нагрузок в спорте и режимах работы «до отказа»: второй тайм для дженериков. // Биомедицина, 2010, № 4. – С. 5-16.

206. Каркищенко Н.Н., Бардахчьян Э.А. Ультраструктурные изменения различных образований головного мозга, вызванные действием уридина // Бюлл. эксп. биол. и мед,1990, №1. - С. 86-89.

207. Каркищенко Н.Н., Байдак В.И., Головин С.А., Шаклеин А.Ф. Вооружение и защита жизни бойца. М., 1997. – 188 с.

208. Каркищенко Н.Н., Голобов А.Д., Темина А.В., Катруш Р.В. и др. Пептиды-регуляторы. Авторское свидетельство № 192172 от 01.09.83

209. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н. Методы доклинических исследований в спортивной фармакологии // Спортивная медицина, 2013, № 1. - С. 7-17.

210. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Люблинский С.Л., Степанов А.А. Средство для стимуляции работы в экстремальных условиях, способ его получения и применения. Заявка на патент рег. № 2012110914 от 22.03.2012

211. Каркищенко Н.Н., Коблик А.В., Барчан И.А. 2-мети-4-хлор-5-этокси-I-бензоксигенин, обладающий седативной и анальгетической активностью. Авторское свидетельство № 1022456 от 08.02.83

212. Каркищенко Н.Н., Куликова О.Н., Синичкин А.А. Сравнительный анализ динамики белков головного мозга при ГБО и эмоциональном стрессе / Мат. VII Международн. конгресса по гипербарической оксигенации в медицине. М., 1981. - С. 193.

213. Каркищенко Н.Н., Макляков Ю.С., Сарвилина И.В. Лекарственная профилактика церебральной ишемии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Ростов-н-Д,: «Ростиздат», 2003. - 140 с.

214. Каркищенко Н.Н., Макляков Ю.С., Страдомский Б.В. Производные пиримидина: психотропные свойства и молекулярные механизмы центрального действия // Фармакология и токсикология, 1990, т. 53, №4. - С. 67.

215. Каркищенко Н.Н., Макляков Ю.С., Страдомский Б.В., Заика В.Г. Биосинтез эндогенных пиримидинов при тревожных и депрессивных состояниях различной этиологии // Журнал невропатол. и психиатрии, 1991.- Т. 91. - № 4. - С. 73-74.

216. Каркищенко Н.Н., Макляков Ю.С., Страдомский Б.В. Производные пиримидина: психотропные свойства и молекулярные механизмы центрального действия // Фармакология и токсикология, 1990, т. 53, №4. - С. 67-72.

217. Каркищенко Н.Н., Пчелинцев С.Ю. Антистрессорное и психомодулирующее действие генно-инженерного α-2-интерферона // Человек и лекарство, 1999. - С. 94.

218. Каркищенко Н.Н., Русаков В.И., Стрельников Б.И. Программно-аппаратурное обеспечение фармакологической регуляции экстремальных состояний человека / Проблемы техники в медицине. 1979, Таганрог.- С. 154

219. Каркищенко Н.Н., Семенов Х.Х., Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Степанова О.И., Казакова Л.Х., Ревякин А.О., Касинская Н.В., Матвеенко Е.Л., Деньгина С.Е., Фокин Ю.В. Влияние препаратов пептидного происхождения и их комбинаций на устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии // Биомедицина, 2012, № 4. - С. 45-48.

220. Каркищенко Н.Н., Солодилов В.В., Бардахчьян Э.А. Ультраструктурные основы биологического действия синтетических аналогов энкефалинов. Сообщение I. Роль окаймленных везикул // Известия СКНЦ ВШ, Естественные науки, 1988, № 1 - С.121-125.

221. Каркищенко Н.Н., Страдомский Б.В. Сравнительный клинико-фармакологический анализ методов профилактики моделируемой «космической болезни движения» / Центральная регуляция кровообращения. Ростов-на-Дону, 1984. - С. 76-78.

222. Каркищенко Н.Н., Страдомский Б.В. Психофармакологические свойства эндогенных пиримидиновых нуклеозидов // Хим.-фарм. журн., 1991, № 4. С. 4-8.

223. Каркищенко Н.Н., Тараканов А.В., Димитриади Н.А. К нейрофармакологии стрессанальгезии // Фармакология и токсикология, 1983, №2.- С. 20-24.

224. Каркищенко Н.Н., Хайтин М.И. Анксиолитический эффект оротата калия // Фармакология и токсикология, 1983, №4. - С. 68-71.

225. Каркищенко Н.Н., Хайтин М.И. Количественная оценка анксиолитического и ноотропного эффектов калия оротата в широком диапазоне доз // Фармакология и токсикология, 1986, №1. - С. 14-16.

226. Каркищенко Н.Н., Хайтин М.И., Куликова О.Н., Страдомский Б.В. Примидины – эндогенные анксиолитики? // Изв. СКНЦ ВШ. Естеств. Науки. – 1983.- № 4. – С. 81-84.

227. Каркищенко Н.Н., Хмара Л.Е., Страдомский Б.В. К механизму иммуностимулирующего действия оротата калия / Актуальные вопросы иммунологии и иммунопатологии. Ростов н/Д., 1988. – С. 72-72.

228. Кашина Е.А. Изыскание фармакологических препаратов, улучшающих энергетический обмен и активирующих восстановительные процессы в миокарде. Автореф. дис. ... кандидата мед.наук. СПб. 1994. - 22 с.

229. Квасов Ю.А. Индивидуализация коррекции дезадаптации у моряков, проходящих военную службу по призыву: Автореф. дисс. кандидата мед.наук. СПб.: ВМедА. – 1999. – 24 С.

230. Киселева Т.Л. Вековые традиции народной медицины в современных седативных и анксиолитических средствах. М.: Институт гомеопатии и натуротерапии Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Росздрава. 2009. – 110 с.

231. Кленикова В.А., Глущенко Т.С., Тунева С. Влияние пирацетама на метаболизм белков в нейронах и глиоцитах некоторых отделов головного мозга крыс // Физиол. журнал СССР. 1982. № 1. - С. 9-12.

232. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. Волгоград: Нижне-Волжское книжное издательство. 1990. - 368 с.

233. Ковалев Г.В. Препараты ГАМК и ее аналогов в эксперименте и клинике / Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов. Волгоград. 1979. - С. 11-25.

234. Коваленко Е.А. О патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Ижевск, 1988. – С.60.

235. Ковлер М.А., Авакумов В.М., Кругликова-Львова Р.П. Пиридитол – новый отечественный психофармакологический препарат // Новые лекарственные препараты: Экспресс-информация. 1981. № 4. - С. 2 – 8.

236. Коган О.С. Недопинговые средства восстановления в спорте высших достижений (2011) // Электронный ресурс http://bibliofond.ru/view.aspx?id=112725

237. Кокоз Ю.М., Ахмеров Р.Н., Попов В.И. Особенности энергосопряженного дыхания кардиоцитов // Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена. Пущино. 1987. - С. 14 – 24.

238. Колупаев В.А. Сезонная динамика показателей систем транспорта кислорода и иммунитета у спортсменов с преимущественно аэробным или анаэробным обеспечением мышечной деятельности: Автореф. дисс. … доктора биол. наук. Челябинск, 2009. - 36 с.

239. Кондрашова Н.Н. Адаптация к гипоксии путем переключения обмена на метаболизм янтарной кислоты / Митохондрии. Биохимия и ультраструктура. М.: Наука, 1973. – С. 112-119.

240. Кондрашова М.Н. Система отклонений состояния митохондрий от нормы и вещества, обращающие эти изменения / Реакция живых систем и состояние энергетического обмена. – Пущино, 1979. – С. 185-197.

241. Кораблев М.В., Лукиенко П.И. Противогипоксические средства. Минск: Беларусь. 1976. - 128 с.

242. Коростовцева Н.В. Повышение устойчивости к гипоксии. Л.: Медицина. 1976. - 167 с.

243. Костин В.И., Нестеров Ю.Н. К механизму антиангинального действия некоторых интермедитов энергетического обмена / Кардиология: успехи, проблемы, задачи. СПб. 1993. - С. 96-97.

244. Костина И.В. Исследование иммунного статуса у спортсменов под влиянием повторяющейся соревновательной нагрузки // Мед. иммунология. 2006. - Т. 8, № 2-3. - С. 371.

245. Костюшов Е.В., Чебан Н.А., Балин Д.В., Мадай Д.Ю. Олифен - активатор клеточных факторов неспецифической защиты / Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Мат. конф.- СПб., 1994. - С. 49.

246. Кочетыгов Н.И., Макеев А.Б., Зубков В.Ю. Применение антигипоксанта олифена при инфузионной терапии шока / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно. 1991. - С. 65-66.

247. Крапивин С.В. Электрофизиологический анализ действия ноотропных препаратов и производных 3-оксипиридина: Автореф. дис. ... кандидата биол. наук. М. 1987. - 23 с.

248. Кремер У.Дж., Рогол А.Д. Эндокринная система, спорт и двигательная активность (пер с англ). Киев, Олимпийская литература, 2008. – 364 с.

249. Кресюн В.И., Борисюк Б.Б., Аксельрод Л.Б. Церебральные и экстрацеребральные эффекты ноотропных средств / VI Всесоюзн. съезд фармакологов: Тез.докл. Ташкент. 1988. - С. 198.

250. Криворучко Б.И., Слепнева Л.В. Механизм фармакологических эффектов цитохрома С / Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. - С. 53.

251. Кропотов А.В. Защитные эффекты амтизола при остром экспериментальном отеке легких / Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. - С.54.

252. Крушинская Я.В., Соколова Н.А., Кошелев В.Б., Крылов В.Н., Парин С.Б., Ашмарин И.П. Влияние подпороговых доз эндогенных регуляторных пептидов ТП-91 и ТП-93 на кардио- и гемодинамику при развитии острого геморрагического шока у бодрствующих крыс / Физиология регуляторных пептидов. Кемерово, 1993. - С.37.

253. Кудрин А.Н., Коган А.Х., Королев В.В. и др. Свободнорадикальное окисление липидов в патогенезе инфаркта миокарда и лечебно-профилактическая роль антиоксидантов – селенита натрия и его комбинации с витамином Е // Кардиология. 1978. Т. 18. № 2. - С. 115-118.

254. Кудрин А.Н., Коган А.Х., Николаев С.М. Антиоксиданты и инфаркт миокарда / 2-й Международный конгресс по патологической физиологии в Праге: Резюме докладов. М. 1975. - С. 276.

255. Кукес В.Г., Бурчак Э.Ф., Секамова С.М. и др. Применение фосфадена при лечении больных ХИБС // Кардиология. 1979. № 10. - С. 73-75.

256. Кулиненков О.С. Фармакология спорта в таблицах и схемах. М.: Изд-во Советский спорт, 2011. – 192.

257. Кулинский В.И., Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов // Успехи современной биологии. – 1992. – Т. 112. - № 5-6. - С. 697-714.

258. Курашвили В.А. Повышение иммунитета у спортсменов // Вестник спортивных инноваций – 2010, № 19. – С.7.

259. Курмуков А.Г., Назруллаев С.С., Абдуллаходжаева Д.Г. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний растительными проантоцианидами / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно. 1991. Ч.II. - С.245-246.

260. Лазарус Р. Теория стресса и психофизиологические исследования. Л.: Наука, 1970. - 178 с.

261. Ландырь А.П., Ачкасов Е.Е., Добровольский О.Б. Энергетика мышечной деятельности. – Спортивная медицина: наука и практика. – 2012– №3(8) – С.30-33.

262. Лапин И.П. Различия и сходство во взаимодействии фенибута, баклофена и диазепама с фенилэтиламином // Фармакол. и токсикол., 1985, Т. 48. - № 4. - С. 50-54.

263. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» // Российский аллергологический журнал, 2004, № 1. – С. 77-81.

264. Лахин Р.Е. Роль предоперационной подготовки в предупреждении окислительного стресса у больных с печеночной недостаточностью.: Автореф. ... дис. канд. мед.наук. СПб, 1999. – 22 с.

265. Лебедев В.В. Имунофан – синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология. – 1999. - № 1. – С. 25-30.

266. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Авдеева В.С. Системное представление о спокойном и активном функционировании иммунной системы // Успехи современной биологии. 1991. №2. - С. 19-26.

267. Левандо В.А. Верхние дыхательные пути и органы слуха человека при занятиях спортом (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. . д-ра мед. наук. М., 1977. - 42 с.

268. Левин М.Я. Профилактика тимогеном заболеваемости ОРИ у юных спортсменов // Теория и практика физической культуры. 1991. - № 8. - С. 40-44.

269. Ленинжер А. Основы биохимии: В 3-х т. Пер. с англ. М.: Мир, 1985. - 1056 с.

270. Лешкевич Л.Г., Чаговец Н.Р. Содержание фосфолипидов в митохондриях скелетных мышц при работе и отдыхе // Биохимия, 1971. № 8. – С.712-717.

271. Лобзин Ю.В., Левин М.Я., Таймазов В.А., Юркаев И.М. Лечение и реабилитация спортсменов с острыми респираторными заболеваниями. СПб., 2001. - С.186.

272. Лобзин В.С., Пустозеров В.Г. Применение препарата бемитил для лечения нервно-мышечных заболеваний // Физиологически активные вещества: Межведомственный сборник научных трудов. Киев, 1993. - Вып. 25. - С. 13-16.

273. Лобзин Ю.В., Смирнов А.В. Бемитил в комплексной терапии и реабилитации больных вирусным гепатитом А // Физиологически активные вещества: Межведомственный сборник науч. трудов. - 1993. - Вып.25. - С.23-27.

274. Лузиков В.Н. Регуляция формирования митохондрий. Молекулярные аспекты. М.: Наука. 1980. – 318.

275. Лукиенко П.И. Влияние АТФ, АДФ, АМФ, аденозина и аденина на устойчивость животных к острой гипоксии // Фармакология и токсикология, 1973. - № 5. - С. 618-620.

276. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы адаптогенного действия янтарной кислоты в условиях гипоксии / Физиология и клинические проблемы адаптации организма человека и животного к гипоксии, гипероксии, гиподинамии и неспецифические механизмы восстановления. – Киев, 1978. – С. 144.

277. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М. 1989. - С.11-44.

278. Лукьянова Л.Д. Проблемы фармакологической коррекции гипоксии и поиска антигипоксантов / Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. М. 1990. - С. 184-216.

279. Лукьянова Л.Д., Романова В.Е. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим действием на энергетический обмен // Хим. фарм. журнал. 1990. № 8. - С. 9-11.

280. Лусс Л.В., Шартанова Н.В. Аллерго- и иммунопатология у спортсменов высших достижений. Возможности иммунокоррекции и иммунореабилитации. М., 2010. – 41 с.

281. Лустин С.И., Козлов В.П., Благинин А.А.. Шустов Е.Б. Средства и методы восстановления функционального состояния специалистов Военно-космических Сил. М.: МО РФ, 1997. – 34 с.

282. Мазуров В.И., Сергеев А.И. Влияние олифена на сердечно-сосудистую деятельность при физической нагрузке в условиях гипоксии / Кардиология: успехи, проблемы, задачи. СПб. 1994. - С. 127.

283. Макарова Г.А. Аллергии в условиях спортивной деятельности // Вестн. спорт, мед. России. 1995. - № 3-4. - С. 50-51.

284. Максимов В.А. Изменения белкового обмена при длительной гипокинезии // Военно - медицинский журнал. - 1978. - № 2. - С. 73-75.

285. Малкин В. Б., Гиппенрейтер Е. Б. Острая и хроническая гипоксия (Проблемы космической биологии. Т. 35.). М.: Наука. 1977. - 319 с.

286. Малюк В.И. Повышение устойчивости организма к повреждению с помощью метаболитов трикарбонового цикла и фармакологическая коррекция гипоксических состояний / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Ижевск, 1988. – С.82.

287. Матвеев С.Б., Марченко В.В., Голиков А.П. Патогенетическое обоснование применения α-токоферола и эмоксипина при острой кровопотере // Вестник АМН СССР. 1989. № 9. - С. 38-42.

288. Машковский М.Д., Рощина Л.Ф., Полежаева А.И. Некоторые особенности фармакологического действия сиднокарба // Фармакол. и токсикол. 1977. № 6. - С. 676-684.

289. Медведев В.И. О проблеме адаптации / Компоненты адаптационного процесса. Л.: Наука. 1984. - С. 3 – 16.

290. Медведев В.Э., Добровольский А.В., Троснова А.П. Опыт применения афобазола у кардиологических больных с невротическими, соматизированными и связанными со стрессом расстройствами // Consilium Medicum, Психические расстройства в общей медицине. 2006. – Т. 1. - №2. Электронный ресурс http://www.consilium-medicum.com/article/8777

291. Медведев Ю.В., Толстой А.Д. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма. – М.: «Терра-Календер и Промоушен», 2000. – 120 с.

292. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука. - 1981. - 278 с.

293. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных повреждений сердца. М.: Медицина. 1984. - 266 с.

294. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации. Общий механизм адаптации и роль в нем стресс реакций, основные стадии процесса. / Физиология адаптивных процессов: Руководство по физиологии. М.: Медицина. 1986. С. 10-123.

295. Меерсон Ф.З. Белкина Л.М. Предупреждение ишемических реоксигенационных аритмий и фибрилляций сердца с помощью антиоксиданта ионола // Бюл. эксп. биол. 1986. Т. 101. № 6. - С. 662-664.

296. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина. 1988. - 256 с.

297. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. М. 1990. - 18 с.

298. Миловский В.Г., Болдина И.Г. Влияние антигипоксанта олифена на изменения в редокс-системах глутатиона / Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Мат. конф.- СПб., 1994. - С. 67.

299. Мильман В.Е. Стресс и личностные факторы регуляции деятельности / Стресс и тревога в спорте. Международный сборник статей. М.: Физкультура и спорт, 1983. - С. 18-36.

300. Мирзоев О.М. Восстановительные средства в системе подготовки спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 2005. – 220 с.

301. Мишин В.Г., Цыган В.Н., Надеин К.А., Марьянович А.Т. Белковый обмен в этиологии и патогенезе вторичных иммунодефицитов у спортсменов / 1-й междунар. конгресс «Спорт и здоровье». - Т. 2. - СПб., 2003. - С. 72.

302. Мокеева Е.Г. Иммунные дисфункции и их профилактика у высококвалифицированных спортсменов: Автореф. дисс. доктора мед. наук. 2009 – 36 с.

303. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Методы оценки Т- и В-систем иммунитета: методические рекомендации по проведению иммунологических исследований в лабораторной диагностической практике: ВМедА им. С.М. Кирова, 1980. - 46 с.

304. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. Волгоград: Волгоградская мед.академия, 2001. – 320 с.

305. Навакатикян А.О. Физиологические механизмы утомления / Физиология трудовой деятельности. СПб.: Наука. 1993. - С. 83-106.

306. Насолодин В.В., Зайцев О.Н., Гладких И.П. Обеспеченность железом и состояние иммунной реактивности у студентов спортсменов в разное время года // Гигиена и санитария. - 2005. - № 2. - С. 45-49.

307. Наталенко В.П. Возможности поддержания высокого уровня работоспособности в условиях гипоксической гипоксии с помощью фармакологических средств / Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. - С. 200.

308. Незнамов Г.Г., Бобков Ю.Г., Серебрякова Т.В. Клинико-фармакологический анализ психотропного действия бемитила и перспективы его применения в психиатрической практике / Физиологически активные вещества: Межведомственный сборник науч. трудов. Киев, 1993. - Вып.25. - С. 40-49.

309. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. Новый селективный анксиолитик афобазол // Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова. 2005, № 4. – С. 35-40.

310. Нисс А.А., Авруцкая И.Г., Серебрякова Т.В. Применение нейрометаболических стимуляторов (пирацетама, пантогама, пиридитола) в психиатрической практике: Метод.рекомендации. М. 1983. - 30 с.

311. Новиков В.С., Боченков А.А., Литвинцев С.В., Горанчук В.В., Маклаков А.Г., Чермянин С.В., Шустов Е.Б. Психофизиологическое обеспечение боевой деятельности частей и подразделений: Методические указания. М.: ГВМУ МО РФ- 1995. – 58 с.

312. Новиков В.С., Деряпа И.Р. Биоритмы, космос, труд. СПб.: Наука. 1992. - 256 с.

313. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Оценка эффективности фармакологической коррекции боевого стресса // Человек и лекарство. М., 1996. - С. 277.

314. Новиков В.В., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. - СПб: Наука, 1998. – 544 с.

315. Носаль М.А., Носаль И.М.. Лекарственные растения и их применение в народе. Киев: Госкомиздат УССР, 1960. – 280 с.

316. Оковитый С.В. Протеинсинтетические и иммунные механизмы защитно-репаративных эффектов гепатотропных средств. Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- СПб, 1995.- 24 с.

317. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // Эксперим. и клинич. фармакол.- 2001.- Т.64, № 3.- С.76-80.

318. Оковитый С.В. Актопротекторы как синтетические адаптогены нового поколения // Психофармакология и биологическая наркология, 2003. – Т.3. - № 1 – 2. – С. 510-516.

319. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммуностимуляторов // ФармИндекс-Практик, 2003. – вып.4. – С. 104-149.

320. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (I) // ФАРМиндекс:ПРАКТИК.- 2004.- Вып.6.- С.30-39; ч II - ФАРМиндекс: ПРАКТИК.- 2005.- Вып.7.- С.48-63.

321. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике // Клиническая медицина.- 2012.- Т.90, №9.- С.69-74.

322. Орлов Б.Н., Парин С.Б. Пептидэргические механизмы нейроэндокринной регуляции функций организма. Горький: Изд-во ГГУ. - 1986. – 86 с.

323. Особенности иммунитета у спортсменов. 2010. // электронный ресурс http://www.ns-sport.ru/osobennosti-immuniteta-u-sportsmenov-page-1.html

324. Островская Р.У. Нейрофармакологическая характеристика класса ноотропов // Антидепрессанты и ноотропы / Труды ЛНИПНИ им. Бехтерева. Т. 101. Л. 1982. - С. 101 – 113.

325. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Регуляция эритропоэза: физиологические и клинические аспекты. Л.: Медицина. 1987. – 272 с.

326. Павлов В.Н., Шустов Е.Б. Влияние антиортостатической гиподинамии и глутаминовой кислоты на венозный кровоток и ортостатическую устойчивость астенизированного человека / Теоретические и прикладные основы повышения устойчивости организма к факторам полета. С.Пб. 1993. – С. 161-163.

327. Парастаев С.А., Поляев Б.А., Ерин В.Н., Зыбин Д.Д., Лопата Н.С. Физиологическое обоснование применения антигипоксантов в спорте высших достижений. Применение Гипоксена в спортивной практике. М. – 2006. – 48 с.

328. Парин С.Б. Нейрохимические и психофизиологические механизмы стресса и шока. Электронный ресурс www.unn.ru/fsn/k6/vestnik/rab_parin/mehan_stressa.

329. Парин С.Б., Яхно В.Г., Цверов А.В., Полевая С.А. Психофизиологические и нейрохимические механизмы стресса и шока: эксперимент и модель // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского, 2007. - № 4. – С. 190-196.

330. Пастушенков Л.В. Противогипоксические свойства и фармакологическая характеристка гутимина: Дис. ... кандидата мед.наук. Л. 1966. 225 с.

331. Пастушенков Л.В., Лесиовская Е.Е. Перспективы поиска антигипоксантов и актопротекторов / Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. - С.77.

332. Пастушенков Л.В., Пастушенков А.Л., Пастушенков В.Л. Лекарственные растения: Использование в народной медицине и быту. Л.: Лениздат, 1990.– 384 с.

333. Перепеч Н.Б. Неотон. – СПб.: «ІВС». 2000. – 96 с.

334. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Недошивин А.О. Олифен в терапии ишемической болезни сердца – первые результаты и перспективы клинического применения // Межд. мед.обзоры. 1993. Т. 1. № 4. - С. 328-333.

335. Перепеч Н.Б., Недошивин А.О. Кутузова А.Э. Экзогенный фосфокреатин как средство профилактики сердечной недостаточности и циркулярной гипоксии у больных инфарктом миокарда / Кардиология: успехи, проблемы, задачи. СПб. 1994. - С. 155-156.

336. Першин Б.Б. Изучение механизма феномена исчезающих иммуноглобулинов при стрессе в эксперименте // Пат. физиол. и экспер. терапия. — 1987.- №5. - С. 32-35.

337. Першин Б.Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. - М., 1994. - 190 с.

338. Першин Б.Б. Длительное исследование уровней иммуноглобулинов в секретах слюнных желез у профессиональных лыжниц // Иммунология. 2003. - № 2. - С. 111-117.

339. Першин Б.Б. Длительное изучение сывороточных иммуноглобулинов у профессиональных лыжниц в тренировочном периоде // Иммунология. 2003. - № 5. - С. 298-304.

340. Першин Б.Б., Суздальницкий Р.С., Левандо В.А. Местный и гуморальный иммунитет у спортсменов в процессе тренировок и ответственных соревнований // Теория и практика физ. культуры. - 1981. - № 6. - С.18-20.

341. Петров Р.В., Орадовская И.В. Клиническая долабораторная диагностика иммунологической недостаточности в системе массовых иммунологических обследований населения / Методология, организация и итоги массовых иммунологических обследований. М., 1987. – С. 215-234.

342. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса // Патол. физиол. и экспер. терапия. 1986. № 5. - С. 85-92.

343. Питкевич Э.С., Бобков Ю.Г., Сачек М.Г. Актопротекторы в терапии шока, вызванного острой ишемией тонкого кишечника / Физиологически активные вещества: Межведомственный сборник науч. трудов. Киев, 1993. - Вып.25. - С.35-40.

344. Плитман Н.В. Состояние местного гуморального иммунитета у спортсменов высокой спортивной квалификации. // Электронный ресурс http://conf-v.narod.ru/Plitman.pdf

345. Полтавченко Г.М., Елисеев В.В., Аксенова Н.В. Участие адениновых нуклеотидов и производных аденозина в механизмах адаптации к гипоксии / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Ижевск, 1988. – С.104.

346. Полунин Б.А., Туманов В.П., Авруцкий Г.Я. Влияние ноотропила и контрикала на структурные изменения в центральной нервной системе при гипоксическом отеке мозга // Бюлл. экспер. биол. 1979. № 12. - С. 726-729.

347. Попов Е.А. Вегетативно-сосудистый синдром в клинике цереброгенных астений //Труды ВМА. - Т. 225. - Л., 1988. - С. 101-105.

348. Попова И.А., Ветрова Е.Г., Дроздова Т.Е. Влияние длительной антиортостатической гипокинезии на активность ферментов энергетического и пластического обмена в сыворотке крови // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 4. - С. 51-55.

349. Посохова С.Т. Роль личностных особенностей в фармакологической регуляции умственной и физической работоспособности // Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности. М. 1980. - С. 41.

350. Пылаева И.Л., Колупаев В.А. Взаимосвязь показателей кровообращения и иммунитета у спортсменов с разной динамикой аэробных физических нагрузок в цикле года // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1; Электронный ресурс: www.science-education.ru/101-5500.

351. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты.- М.: Медицина, 1986. – 239 с.

352. Раснецов Л.Д. Средство для ингибирования репродукции оболочечных вирусов, способ его получения, фармацевтическая композиция и способ ингибирования вирусных инфекций. RU 2236852. С 1, 27.09.2004.

353. Ратникова Л.И., Ратников В.И. Клиническое применение бемитила для повышения устойчивости к острым вирусным инфекциям / Физиологически активные вещества: Межведомственный сборник науч. трудов. Киев, 1993. - Вып.25. - С.27-30.

354. Рейнхард Б.А., Куликова О.Г., Сапронов О.С. Терапевтический потенциал модуляторов протеинкиназы СК2 / Материалы конференции «Нейрофармакология в XXI веке» // Психофармакология и биологическая наркология.- 2002.- Т.2, №3-4. - С.439-440.

355. Ремезова О.В., Рыженков В.Е., Беляков Н.А. Применение антигипоксанта олифена в качестве средства профилактики и лечения атеросклероза // Международные мед.обзоры.- 1993. Т. 1. № 4. - С. 324-327.

356. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Индуктор интерферона циклоферон: итоги и перспективы клинического применения. СПб., 2007. Электронный ресурс http://medi.ru/doc/a210202.htm

357. Ромасенко Л.В. Этифоксин – новый анксиолитик (информационное сообщение) // Consilium Medicum, 2008, серия Неврология, №2. Электронный ресурс http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/17559

358. Рощина Л.Ф., Островская Р.У. Влияние пирацетама на устойчивость организма к гипоксии // Фармакология и токсикология. – 1981. - № 2. – С. 210-212.

359. Руководство по иммунофармакологии / под ред. М.М.Дейла, Дж.К.Формена. – М.: Медицина, 1998. - 332 с.

360. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н.Каркищенко, С.В.Грачева. М.: Профиль–2С, 2010. - 358 с.

361. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ЗАО «ИИА» Ремедиум», 2000. – 398 с.

362. Румянцева М.Н., Гудивок Я.С., Григораш А.М. Влияние антигипоксанта амтизола на некротические биоэнергетические и окислительно-восстановительные процессы при ишемии миокарда / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно. 1991. Ч. II. - С. 168-169.

363. Румянцева Э.Р. Взаимосвязи между гормональной и иммунной системами при долговременной адаптации организма женщин к скоростно-силовым воздействиям в тяжелой атлетике: Системно-синергетический и функциональный подходы / Автореф. дисс. … доктора биол. наук. Челябинск. 2005. - 20 с.

364. Рыбина И.Л., Иванчикова Н.Н., Передерий Н.В. Взаимосвязь состояния клеточного звена иммунной системы и показателей физической работоспособности гребцов-академистов // Мед. иммунология. 2007. - Т. 9, № 2-3. - С. 310-311.

365. Савенков Д. Спорт фармакология и диетология – 2010. Электронный ресурс: http://www.servicesports.ru

366. Сакс В.А. Метаболизм миокарда: результаты десятилетних исследований в ВКНЦ АМН СССР // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР. 1985. Т. 8. № 2. - С. 31-38.

367. Самигуллина Г.З. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у спортсменов, тренирующихся в разных биоэнергетических режимах: Автореф. дисс. … канд. биол. наук. Казань, 2006. – 18 с.

368. Сапов И.А., Солодков А.С. Состояние функций организма и работоспособность моряков. Л.: Медицина. 1980. - 192 с.

369. Сашенков С.Л. Иммунная резистентность организма спортсменов в зависимости от аэробной и анаэробной направленности тренировочного процесса // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1999. - Т. 128, № 10. - С. 380-382.

370. Сейфулла Р.Д. Новые комбинированные адаптогены, повышающие работоспособность спортсменов высокой квалификации // Теория и практика физической культуры. - 1998. - № 10. - С. 47-50.

371. Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // Фармакол. и токсикол. 1990. Т. 53. № 6. - С. 3-10.

372. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. Разработка препаратов антигипоксического действия на основе фумарата натрия / Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. - С. 85.

373. Селизарова Н.О. Кардиогемодинамические эффекты аденозина и инозина (рибоксина) у крыс с постишемическим реперфузионным повреждением сердца: Дис. ... кандидата мед.наук. СПб. 1992. - 222 с.

374. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме: Пер. с англ. М.: Медицина. 1960. - 254 с.

375. Селье Г. Стресс без дистресса: пер. с англ. М.: Прогресс, 1979. - 123 с.

376. Семиголовский Н.Ю. Антигипоксант амтизол в интенсивной терапии больных инфарктом миокарда / Современные тенденции в анестезиологии и реаниматологии. Л. 1986. - С. 57-63.

377. Семиголовский Н.Ю., Акимов А.Г. Гемодинамические эффекты применения олифена у больных ИБС / Материалы 12 научной конференции молодых ученых и специалистов академии.- СПб., 1992.- С. 36.

378. Сергеева С.С. Исследования влияния амтизола и гутимина на электрогенез и дыхательный метаболизм нейрона / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно. 1991. Ч. II. - С.169.

379. Сернов Л.Н., Розонов Ю.Б., Шальнева Т.В. и др. Особенности кардиопротекторного действия фруктозо-1-6 дифосфата // Бюл. эксп. биол. 1991. Т. 54. № 2. - С. 172-173.

380. Сиротинин Н.Н. Жизнь на высотах и болезнь высоты. Киев: Изд-во АН УССР. 1939. - 226 с.

381. Сиротинин Н.Н. Горная болезнь и ее профилактика / Покоренные вершины. М.: Географгиз. 1950. – С. 224-257.

382. Скальный А.В., Орджоникидзе З.Г., Громова О.А. Макро- и микроэлементы в физической культуре и спорте. М., 2000. - 71 с.

383. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А. Коррекция метаболических нарушений различными антигипоксантами при экспериментальном геморрагическом шоке / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно. 1991. Ч. III. - С. 331.

384. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. АТФ в лечении и диагностики пароксизмальных тахиаритмий // Тер.арх. 1987. № 9. - С. 122-125.

385. Смирнов А.В. Роль глюконеогенеза при физической деятельности // Успехи современной биологии, 1984. – Т.97, вып. 3. – С. 399-412.

386. Смирнов А.В. Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК // Успехи современной биол. -1988.-Т.106. - Вып.1. - С.20-36.

387. Смирнов А.В. Фармакологические средства повышения работоспособности. Л., 1989.- 43 с.

388. Смирнов А.В. Результаты изучения и клинического применения бемитила, гутимина и амтизола - средств метаболической терапии / Человек и лекарство, 1992. - С.419.

389. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты / Физиологически активные вещества: Межведомственный сборник науч. трудов. Киев, 1993. - Вып.25. - С.5-9.

390. Смирнов В.А., Бобров Л.Л., Смирнов А.В. Актопротекторы в кардиологии / Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. СПб., 1997. - С.29.

391. Смирнов А.В., Костюченко А.Л., Аксенов И.В. Метаболические основы действия антигипоксанта амтизола и возможности его применения в клинической практике / Возможности и перспективы диагностики и лечения в клинической практике. М. 1992. С. 354-356.

392. Смирнов В.П. Влияние антигипоксантов на морфогистохимию и ультраструктуру ишемизированного миокарда / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Гродно. 1991. - С.82.

393. Смирнов В.С., Кузьмич М.К. Гипоксен. СПб.: ФармИндекс-практик, 2001. – 60 с.

394. Смирнов В.С., Сосюкин А.Е. Применение тимогена в клинической практике // СПб.: ФармИндекс, 2003. – 76 с.

395. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний алкилзамещенными 3-оксипиридинами / Фармакологическая коррекция кислородзависимых состояний. М., 1984. - С. 87.

396. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. 3-Оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства // Хим. фарм. журнал. 1982. № 4. - С. 412-428.

397. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Романов Д.В. Терапия пограничных психических расстройств (исследование эффективности и переносимости афобазола) // Психические расстройства в общей медицине. 2006; №6. – С. 10-6.

398. Современная фитотерапия / Под ред. В. Петкова.– София: Медицина и физкультура, 1988.–504 с.

399. Соколов В.И., Станкевич И.В. Фуллерены - новые аллотропные формы углерода: структура, электронное строение и химические свойства // Успехи химии. - 1993; Т. 62. - № 5, - С. 455-470.

400. Соколовский В.С., Бажора Ю.И. Комплексный подход к изучению иммунного статуса спортсменов // Физиология человека. 1992. - № 4. - С. 96-102.

401. Сологуб Т.В., Семеняко Н.А. Новые возможности противовирусной терапии хронического гепатита с включением отечественного иммуномодулирующего препарата галавит // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2008.- № 4. - С. 88- 92.

402. Солодков А.С. Физиологические основы адаптации к физическим нагрузкам. Л., ГДОИФК, 1988. – 33 с.

403. Спортивная фармакология и диетология /под ред. С.А.Олейника, Л.М.Гуниной. – Киев, Диалектика, 2008. - 286 с.

404. Сергиенко В.И., Панасенко О.М. Активные формы кислорода в патогенезе заболеваний // Технологии живых систем, 2004. - Т. 1. - №2. - С. 37-46.

405. Стернин Ю.И., Кнорринг Г.Ю. Особенности состояния иммунной системы при спортивной деятельности // Лечащий врач, 2008. - №8. Электронный ресурс http://www.lvrach.ru/2008/08/5619328/

406. Стресс и тревога в спорте. Международный сборник трудов. М: Физкультура и спорт, 1983. – 272 с.

407. Суздальницкий Р.С. Стрессорные и спортивные иммунодефициты у человека // Теория и практика физической культуры. 1990. - № 6.- С. 9-17.

408. Суздальницкий Р.С., Левандо В.А. Иммунологические аспекты спортивной деятельности человека // Теория и практика физической культуры. 1998. - № 10. - С. 43-46.

409. Суздальницкий Р.С., Левандо В.А. Новые подходы к пониманию спортивных стрессорных иммунодефицитов // Теория и практика физической культуры. 2003. - № 1. - С. 18-22.

410. Суркина И.Д. Стресс и иммунитет у спортсменов // Теория и практика физической культуры. -1981.-№3. - С. 18-20.

411. Сурменков А.А. Влияние цитохрома С и НАДФ на кровоснабжение и метаболизм ишемизированного миокарда: Автореф. дис. ... кандидата мед.наук. Курск. 1975. - 30 с.

412. Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И.Предпосылки к изучению сердечно-сосудистых эффектов производных фуллерена // Электронный ресурс http://www.fulleren.com/item_research_heart_rus.php

413. Таймазов В.А., Цыган В.Н., Мокеева Е.Г. Спорт и иммунитет. СПб.: Олимп СПб., 2003. - 200 с.

414. Тиняков Р.Л., Парин С.Б. Физиологическая роль FMRF-подобных пептидов у млекопитающих / Регуляция и управление в биосистемах: Труды биол. ф-та ННГУ им.Н.И.Лобачевского. - 1998. - С. 61-64.

415. Тиняков Р.Л., Парин С.Б., Беспалова Ж.Д. Адреномиметические свойства кардиоактивных пептидов семейства FMRF-амида / Сравнительная электрокардиология - 97: Тезисы докладов IV Международного симпозиума по сравнительной электрокардиологии. - Сыктывкар. – 1997. - С.112-113.

416. Тиняков Р.Л., Парин С.Б., Соколова Н.А., Ашмарин И.П. Неопиоидная природа прессорного эффекта FMRF-амида // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. - Т.124. - №11. - С.513-514.

417. Тишкин В.С. Влияние α-кетоглутарата, малата и α-глицерофосфата на биоэнергетические процессы в ишемизированном сердце // Укр. биохим. журн. 1990. Т. 62. № 4. - С. 93-96.

418. Ткачук М.Г. Органы иммунной системы в процессе восстановления после интенсивных физических нагрузок в условиях иммунокоррекции и без нее: Экспериментально-морфологическое исследование: Автореф. дисс. … доктора биол. наук. СПб. – 2001. – 38 с.

419. Трансфер Фактор (2011) // Электронный ресурс http://www.immunofactor.ru/transfer-faktor-klassik

420. Тургенева Е. А. К фармакологии и клинике пиона уклоняющегося (марьин корень) / Материалы II совещания по исследованию лекарственных растений Сибири и Дальнего Востока, Томск, 1961. – С. 44-46.

421. Турова А.Д., Сапожникова Э.Н. Лекарственные растения СССР и их применение. М.: Медицина, 1974. – 516 с.

422. Удалов Ю.Ф., Федотова В.Г., Дараган А.Г. О рецептуре и методике применения витаминных комплексов спортсменами и лицами, занимающимися оздоровительной физической культурой // Теория и практика физической культуры. – 1996. - № 7. - С. 13-18.

423. Уйба В.В.(научн. рук.). Спортивная травма, диагностика и лечение. – М.: Практика, 2010. - 366 с.

424. Уйба В.В.(научн. рук.), Котенко К.В., Зайцев А.А. Применение ректальных свечей из сухой лиофилизированной плазмы марала для профилактики заболеваний органов малого таза у спортсменов. М., 2011. – 44 с.

425. Уйба В.В.(научн. рук.). Олимпийское руководство по спортивной медицине. М.: Практика, 2011. - 800 с.

426. Уйба В.В.(научн. рук.). Повязки и ортезы в спортивной медицине. М.: Практика, 2011, - 200 с.

427. Уйба В.В., Котенко К.В. Организация восстановительного лечения при профессиональных заболеваниях легких / Мат-лы 4 междунар.конгресса «Восстановительная медицина и реабилитация», 2007г. – М., 2007, - С.144.

428. Уйба В.В., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б. и др. Нормативно-правовые основы санитарно-курортной службы Российской Федерации. в 2-х томах. – М.: МЕДпрессинформ, 2010.

429. Уйба В.В., Котенко К.В., Полозков И.М. Современные технологии восстановительной медицины // Физиология, бальнеология, реабилитация. 2010, № 1. - С.24-25.

430. Фармакологическая коррекция военно-профессиональной работоспособности (боеспособности) личного состава Вооруженных Сил СССР: Руководство. М.: Воениздат, 1989. - 186 с.

431. Фармакология спорта /ред. Олейник С.А., Гунина Л.М., Сейфула Р.Д. – Киев: Олимпийская литература. 2010. – 640 с.

432. Фисенко В.М., Маняхин А.Ю., Хасина Э.И. Влияние настойки эхинацеи пурпурной на физическую работоспособность экспериментальных животных в условиях внешней гипертермии. // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – Спец. вып. – Ч. 2. – С. 1993.

433. Фролова Н.Ю., Мельникова Г.И. Эффективность растительных экстрактов в экспериментах на моделях гипоксических состояний / Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. - С.102.

434. Фуллерены VS аллергия. Электронный ресурс http://www.med2.ru/story.php?id=2180

435. Футорный С.М. Иммунологическая реактивность спортсменок как одно из направлений современной спортивной медицины // Теория и практика физической культуры. 2004. - № 1. - С. 16-19.

436. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. 2000. - № 5. - С. 47.

437. Хилов К.Л. Функция органов равновесия и болезнь передвижения. - Л.: Медицина, 1969. – 280 с.

438. Хмелевский Ю.В., Кахновер Н.Б., Корницкая А.И. О клиническом применении токоферола // Врачебное дело. 1981 № 5. - С. 31-35.

439. Худайбердыева М.Ф. Характер и особенности восстановительных процессов миокарда при экспериментальном инфаркте под влиянием цитохрома С: Автореф. дис. ... кандидата мед.наук. Ташкент. 1982. - 23 с.

440. Цвелев Ю.В. Влияние гутимина на устойчивость внутриутробного плода к кислородному голоданию / Фармакология амидиновых соединений. Кишинев, 1972. – С. 134-138.

441. Цорин И.Б., Казанова Г.В., Чичканов Г.Г. Длительное применение антигипоксантов при инфаркте миокарда у крыс: влияние на гемодинамику и сократительную функцию сердца // Эксперим. и клин.фармакол. 1993. Т. 56. № 3. - С. 25-27.

442. Цофина А.А. Синюха как седативное средство // Фармакол. и токсикол., 1946, № 6.

443. Цыган В.Н., Таймазов В.А., Мокеева Е.Г., Бакулев С.Е. Иммунокоррекция у спортсменов // Ученые записки университета им. П.Ф.Лесгафта, 2006, № 12 (22). – С. 42-46.

444. Чаговец Н.Р. О влиянии янтарной кислоты на протекание восстановительных процессов в скелетной мышце после интенсивной деятельности / Терапевтическое действие янтарной кислоты. – Пущино, 1976. – С. 77-79.

445. Чазов Е.И. Дискуссионные вопросы применения некоторых методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевт.архив. 1975. Т. 47. № 5. - С. 33-44.

446. Чернов И.П. О стресс-реакции при гипокинезии иее влиянии на общую резистентность организма // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1980. - № 3. - С. 57-60.

447. Чуракова Т.Д., Биленко М.В., Показеева З.Т. Содержание продуктов ПОЛ в крови у больных с острым инфарктом миокарда, не получавших антиоксиданты дибунол и на фоне его применения // Вестн. АМН СССР. 1985. № 4. - С. 71-73.

448. Чурганов О.А., Гаврилова Е.А. Влияние приема L-карнитина на некоторые функциональные показатели спортсменов, тренирующих качество выносливости // Журнал РАСМИРБИ, 2008. - № 4. – С. 64-71.

449. Чуфаров В.Н., Гриценко В.В., Орловский П.И. и др. Профилактика острой миокардиальной недостаточности при протезировании митрального или аортального клапана / Второй Всеросс. Съезд сердечно-сосудистых хирургов. СПб. 1993. Ч. 1. - С. 188-189.

450. Шартанова Н.В. Особенности клинико-иммунологических и аллергологических показателей в норме и при аллергопатологии у спортсменов высших достижений: Автореф. дисс. … канд.мед.наук. М. – 2004. – 16 с.

451. Шах Б.Н., Болдина И.Т., Миловский В.Г. Влияние олифена на эффективность комплексной терапии перитонита и анализ некоторых сторон его действия / Хирургия острого холецистита и панкреатита. Л., 1990.- С. 105-110.

452. Шашков В.С., Райтер Г.С., Коваленко Е.А. Противогипоксические средства // Фармакол. и токсикол. 1977. Т. 40. № 4. - С. 504-509.

453. Шашков В.С., Сабаев В.Ф. Фармакологические средства профилактики и терапии болезни движения // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1981. № 1. - С. 9-18.

454. Шевченко Н.М. Неотложная терапия пароксизмальных тахиаритмий // Кардиология. 1987. Т. 27. № 9. - С. 114-115.

455. Шимановский Н.Л., Сергеев П.В. Методологические вопросы современной фармакологии. // Фармакол. и токсикол. 1986. – Т. 49, № 1. – С. 103-107.

456. Ширинкин С.В., Чурносов М.И., Андриевский Г.В., Васильченко Л.В. Перспективы использования фуллеренов и их производных в качестве антиоксидантов в патогенетической терапии бронхиальной астмы // Электронный ресурс http://alfapol.ru/shungit-voda-zdorovie/primenenie-shungita-v-meduchrejdeniyah-ofisah-i-jilih-pomescheniyah/perspektivi-ispolzovaniya-fullerenov-i-ih-proizvodnih-v-kachestve-antioksidantov-v-patogeneticheskoy-terapii-bronhialnoy-astmi/

457. Шишкин М.К. Нарушения умственной работоспособности при вирусном гепатите А и возможности их коррекции у специалистов операторского профиля.: Автореф. ... дисс. канд. мед.наук - Ленинград, 1991. – 20 с.

458. Шлепцова В.А. Адаптация цитотоксического звена иммунной системы у высококвалифицированных спортсменов: Автореф. дисс. … канд.мед.наук. М. – 2010. – 18 с.

459. Шубик В.М., Левин М.Я. Иммунитет и здоровье спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 1985. - 175 с.

460. Шульженко Е.Б., Вильямс И.Ф. Реакции сердечно - сосудистой системы в условиях 56 - суточной иммерсии в сочетании с профилактическими средствами / Идеи К.Э.Циолковского и современные научные проблемы. - М., 1984. - С. 126-131.

461. Шустов Е.Б. Актопротекторы: эндокринные особенности действия в обычных и экстремальных условиях / Актуальные вопросы эндокринологии. СПб.: ВМА. - 1993. - С. 167-168.

462. Шустов Е.Б. Повышение устойчивости к экстремальным воздействиям при астении: Автореф. дисс. … доктора мед.наук. – СПб.: ВМедА, 1996. – 38 с.

463. Шустов Е.Б. Лечебная сила витаминов // Фарминдекс. 1997. № 11. - С. А25-А32.

464. Шустов Е.Б. Индивидуально-личностный подбор стресспротекторов / Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. СПб., 1999, - С. 242.

465. Шустов Е.Б. Средства нормализации иммунитета и естественной микрофлоры человека / Лекарства, которые вы выбираете. СПб.: ЗАО ТФ МИР, 2000. - С. 137 – 149.

466. Шустов Е.Б., Аксенов И.В., Бахтин М.Ю., Ихалайнен А.А. Влияние бемитила и томерзола на физическую работоспособность и показатели утомления при длительных физических нагрузках / Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. - С. 173.

467. Шустов Е.Б., Горанчук В.В., Ихалайнен А.А. Фармакологическая коррекция функционального состояния человека при работе в изолирующем снаряжении // Морской медицинский журнал. 1998. № 3. - С. 23-27.

468. Шустов Е.Б., Ихалайнен А.А. Повышение работоспособности в условиях физического утомления // Морской медицинский журнал. 1996. № 6. - С. 4-7.

469. Шустов Е.Б., Ихалайнен А.А.Повышение устойчивости человека к экстремальным воздействиям //РЖ "Экология человека" (отд. вып., сер. 86). 1998. № 3. - С.1–33 (Ч.1), № 4. - С.1–48 (Ч.2).

470. Шустов Е.Б., Ихалайнен А.А., Горанчук В.В., Паняшин А.Е. Повышение устойчивости человека к экстремальным воздействиям. СПб: ФармИндекс, 2002. – 128 с.

471. Шустов Е.Б., Катков В.Ф., Смирнов А.В., Кравченко В.В., Воронин Л.И. Нейроэндокринные аспекты адаптационного синдрома при двигательном стрессе / Биохимические аспекты адаптации: Л., 1988. - С. 41.

472. Шустов Е.Б., Квасов Ю.А. Применение транквилизатора «Грандаксин» для коррекции признаков дезадаптации у курсантов высшего военного учебного заведения в начальный период военной службы / Актуальные проблемы пограничной психиатрии. – СПб. 1998. – С. 151-152.

473. Шустов Е.Б. Квасов Ю.А. Коррекция психических дезадаптаций у молодых мужчин дневным транквилизатором «Грандаксин» / Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. СПб. 1999. – С. 94.

474. Шустов Е.Б., Куренков Л.А., Полещук Ю.Р., Ихалайнен А.А. Прогнозирование и фармакологическая коррекция работоспособности при воздействии на организм человека экстремальных факторов внешней среды // Морской медицинский журнал, 1998. № 5. – С. 3-8.

475. Шустов Е.Б., Насонкин О.С., Бойцов С.А., Селивра А.И., Смирнова Г.А. Отчет о результатах изучения таблетированной формы препарата Олифен. – СПб.: ВМедА, 1997. Инв. 15-97. – 79 С.

476. Шустов Е.Б. Руденко В.И. Коррекция функционального состояния организма пептидными биорегуляторами / Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. СПб.: Наука, 1998. - С. 463-483.

477. Шустов Е.Б., Туманов М.В. Гомеопатические средства / Лекарства, которые вы выбираете. СПб.: ЗАО ТФ МИР, 2000. – С. 69-110.

478. Шустов Е.Б., Ястребов Д.В., Горанчук В.В. Экспериментальная оценка антигипоксического действия глицина / Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. СПб., 1999. – С. 246.

479. Шустов Е.Б., Ястребов Д.В., Квасов Ю.А., Применение глицина для коррекции дезадаптации у военнослужащих / Актуальные вопросы медицинского контроля за состоянием здоровья летчиков и космонавтов. СПб., 1998. – С. 55.

480. Эберт Л.Я., Исаев А.П., Колупаев В. А. Состояние иммунного статуса как показатель степени адекватности тренировочных нагрузок функциональным возможностям спортсменов // Теория и, практика физической культуры. 1993. - № 11-12. - С. 20-23.

481. Эхинацея пурпурная // Электронный ресурс http://sp-lipetsk.ru/shop.php?op=article&id=72

482. Яковлев Н.Н. Биохимия спорта. – М.: Физкультура и спорт, 1974. – 240 с.

483. Яркова М.А., Бледнов Ю.А., Середенин С.Б. Изучение анксиолитических свойств бемитила и его производных / Актуальные вопросы экспериментальной и клинической фармакологии. Смоленск, 1994. - С.139-140.

484. Ястребов Д.В. Коррекция функционального состояния операторов авиакосмического профиля при применении пептидных биорегуляторов. Автореф. дис. … кандидата мед.наук. СПб., 1995. – 24 с.

485. Яшина Е.Р., Шахов В.Е., Пичугин В.В., Орлова Е.Б. Влияние антигипоксантов на сократительную функцию миокарда и толерантность к физической нагрузке у больных ИБС со сниженным функциональным резервом сердца // Межд. медицинские обзоры. 1993. Т. 1, № 4. С. 344 – 346.

486. Ahlborg G., Ekelund L.C., Nilsson G.G. Effect of potassium-magnesium-aspartate on the capacity for prolonged exercise in man // Acta Phisiol. Scand., 1968. – V. 74. – P. 238 – 245.

487. Andrievsky G.V., Burenin I.S. Hydrated C_{60} fullerenes as versatile bio-antioxidants, which in biological systems regulate free-radical processes by the “WISE” manner. Nano Conference. 2004, September 14-16. 2004; St.Gallen, Switzerland, Abs. 261

488. Angelini A., Imparato L., Landy C. Variation in levels of glicaemia and insulin after infusion of glucose solutions with or without added L-carnitine // Drugs Exp. Clin. Res., 1993. – V. 19. – P. 91-93.

489. Arenas J., Huertas R., Campos Y. Effects of L-carnitine on the pyruvate dehydrogenase complex and carnitine palmitoyl transpherase activities in muscle on endurance athletes // FEBS Lett., 1994. – V. 341. – P. 91-93.

490. Aust G.,Deuz H., Baisch F. Effects of 7-days antiortostatic bedrest (6^{o} HDT) on inner ear parameters // Aviat.Space and Environ.Med. - 1984. - V. 55. - № 5. - P. 63-64.

491. Avogaro P., Buttolo G. Acute effects of L-carnitine on FFA and β-OH-butyrate in man // Pharmacol. Res. Commun., 1981. – V. 13. – P.433-450.

492. Bagby G.J., Crouch L.D., Shepherd R.E. Exercise and cytokines: spontaneous and elicited responses // Exercise and Immune Function. CRC Press. - 1996. - P. 55-78.

493. Bensasson R.V., Bretteich M.,. Frederiksen J., Gottinger H., Hirsch A., Land E.J., Leach S.,. Mcgarvey D.J., Schonberger H. Reactions of (aq), CO_2^-, HO^-, O_2^- and $O_2(^1Dg)$ with a dendro[60]fullerene and $C_{60}[C(COOH)_2]n$ (n = 52-6) // Free Radical Biology and Medicine. 2000. – V. 29. - № 1. – P. 26-33.

494. Besedovsky H.O. Psychoneuroimmunology. New-York, 1992.-208 p.

495. Birt DF, Widrlechner MP, Lalone CA. Echinacea in infection // Am J Clin Nutr. – 2008. – V. 87, № 2. – P. 488-92.

496. Bjorkman O. Fuel utilization during exercise / Biochemical aspects of physical exercise. Amsterdam: Elsevier, 1986. – P. 245-260.

497. Borea P.A., Gillig., Bertolasiv., Saceroti M. // Biochem. Pharm. -1982.-V. 31, № 5.- P. 889-891.

498. Bruunsgard H. Exercise-induced increase in interleukin-6 is related to muscle damage // J. Physiol. (Lond.). 1997. - V. 499. - P. 833-841.

499. Carrol J.E., Brooke M.H., Devido D.C. Carnitine "deficiency" lack of response to carnitine therapy // Neurology, 1980. – V. 30. – P. 618-626.

500. Castell L.M., Poortman J.R., Newsholme E.A. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? // Eur. J. Appl. Physiol. 1996. - V. 73. - P. 488-490.

501. Chase C.H. A new chemotherapeutic investigation: Piracetam effects on Dyslexia //Annals of Dislexia. 1984. V. 34. - P. 29-48.

502. Chueh S.C, Lai M.K, Lee M.S. Decrease of free radical level in organ perfusate by a novel water-soluble carbon-sixty, hexa (sulfobutyl) fullerenes // Transplant Proc. – 1999. – V. 31. - № 5. – P. 1976-1977.

503. Costa E. The bensodiazepines: From molekular biology to clinical practice. New York, 1983. - 432 p.

504. De Leiris J., Boucher F. Intervention in ischaemia. Reperfusion syndrome. Rationale for trimetazidine // Rev. Port. Cardiol. 1994. Vol.13. №9. - P.661-667.

505. Detry J.M. Clinical features of an anti-anginal drug in angina pectoris // Eur. Heart J. 1993. Vol.14, Suppl.G. - P. 18-24.

506. Dimond S.J., Broower E.Y.N. Increase in the power of human memory in normal man through the use of drugs // Psychopharmacology. 1976. V. 49. - P. 307-309.

507. Donaldson T. Therapies to improve memory // Anti - aging News. - 1984. № 4. P. 13 – 26.

508. Dragan I.G., Vasiliu A., Georgescu E., Eremia N. Studies concerning chronic and acute effects of L-carnitine in elite athletes // Physiologie, 1989. – V.26. – P. 111-115.

509. Drake-Holland A.J., Belcher P.R., Hynd J., Noble M.I. Infarct size in rabbits: a modified method illustrate by the effects of propranolol and trimetazidine // Basic Res. Cardiol. 1993. V. 88. № 3. - P. 250-258.

510. Ely S.W., Mentzer R.M., Lasley R.D. et al. Functional and metabolic evidence of enchanced myocardial tolerance to ishemia and reperfusion with adenosine // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.- 1985. V.90. - P.549-556.

511. Espersen G.T. Changes in the immune system of elite swimmers in relation to exercise // Clin. Sci. 1994. - V. 87. - P. 23-24.

512. Fahlman M.M., Engels H.J. Mucosal Ig A and URTI in American college footboll players: a year longitudinal study // Med. Sci. Sports Exerc. 2005. V. 37, № 3. - P. 374-380.

513. Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al. Some biochemical aspects of the protective effects of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation // J. Moll. Cell. Cardiol.- 1994. V.26. № 8. - P.949-958.

514. Ferrari R. Vitamin E and the heart possible role as antioxidants // Acta Vitaminol. Enzymol. 1982. № 5. - P.11-22.

515. Filyov L.V., Enokhin S.F., Medvedev Y.V., Volchek I.V. The influence of Olifen and human leucocyte interferon on colonyforming capacity of fibroblast and granulomonocytic cellprecursors // Molecular factors of hematopoiesis and stem cell: Symp., Moscow, Leningrad, 1990. Pushchino, 1990. - P.11.

516. Filyov L.V., Enokhin S.F., Petrova T.N., Popov V.J., Medvedev Yu.V., Voltchek I.V. The influence of Olifen on the lymphocyte mutagenesis // Molecular factors of hematopoiesis and stem cell: Symp., Moscow, Leningrad, 1990. Pushchino, 1990. - P.85.

517. Flicker P.A. Exercise associated hypogammaglobulinemia // Clin. J. Sport. Med. 1999. - V. 9. - P. 46-49.

518. Friedman S.H. Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification // J. Am. Chem. Soc. 1993. V. 115. №15. - P. 6506–6509. — DOI:10.1021/ja00068a005

519. Gabriel B., Trzeciak H.I. Nootropics: Pharmacological Properties and Therapeutic Use // Pol. J. Pharmacol. 1994. Vol. 46. - P. 383-394.

520. Garagiola U. Immunological patterns during regular intensive training in athletes: Quantification and evaluation of a preventive pharmacological approach // J. Med. Res. 1995. - V. 23, № 2. - P. 85-95.

521. Giamberardino M.A., Dragani L., Valente R. Effects of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort // Int. J. Sport Med., 1996. – V.17. – P. 320-326.

522. Giurgea C. Clinical significance of nootronil: Symposium / USB. Belgium. 1976. - P. 1-10.

523. Gleeson M. Mucosal immune responses and risk of respiratory illness in elite athletes // Exerc. Immunol. Rev. 2000. - V. 6. - P. 1-38.

524. Gleeson M., Bishop N.C. Modification of immune responses to exercise by carbohydrate, glutamine and anti-oxidant supplements // Immunol. Cell. Biol. 2000. - V. 78. - P. 554-561.

525. Gobert Y. Nootropil in Neurological and Psychiatric Practice: Material of a symposium / USB. Belgium. 1978. - P 3-5.

526. Gollnick D.P., Hermansen L. Biochemical adaptation to exercise: anaerobic metabolism // Exerscise and sport sciences. - NY, 1973.- Vol.1. - P.1-43.

527. Grandjean A.B. Fatigue: its physiological and psychological significance // Ergonomics, 1968. – V.2. – P.427-438.

528. Gross G.J., Farber N.E., Hardman H.F., Warltier D.C. Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs // Amer. J. Physiol. 1986. Vol. 250. № 3. - P. 372-377.

529. Harpey C., Labrid C., Baund L. et al. Evidence for antioxidant properties of trimetazidine / Xth International Congress on Pharmacology. 1987. - P.649.

530. Hatchison M., Morgenthaler J. Cognition-Enhancement Drugs. Santa Cruz. 1991. - 286 p.

531. Heath G.W. Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections // Med. Sci. Sports Exerc. 1991. - V. 23. - P. 152-157.

532. Hoffman R.M., Garewal H.S. Antioxidants and the prevention of coronary heart disease // Arch. Intern. Med. 1995. V.155. № 3. - P.241-246.

533. Hoffman-Goetz L., Pedersen B.K. Exercise and the immune system: a model of the stress response? // Immunol. Today. 1994. - V. 15. - P. 382-387.

534. Holliday A.R., Devery W.J. Effect of drugs on the perfomance of a task by fatigued subjects // Clin. Pharmacol. Ther. 1962. V. 3. - P. 5-15.

535. Honore E., Adamantides M.M., Charllice C.E., Dupuis D.A. Cardioprotection by calcium antagonist, piridoxilate and trimetazidine // IRCS Med. Sci. 1986. V.14. - P. 938-939.

536. Huertas R., Campos Y., Diaz E. Respiratore chain enzymes in muscle of endurance athletes: effect of L-carnitine // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992. – V. 188. – P. 102-107.

537. Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill U.A., Morgan B.A., Morris H.R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity // Nature (Lond.). - 1975. - V.258. - P. 577-579.

538. Karkishchenko N.N. For investigation on the mechanisms of protective influence of neuro-psycho-tropic drugs on limphocyte efector function in stress conditions. / 1-st Int. Congr. ISNIM. Florence. Italy. 1990, - P. 94

539. Karkishchenko N.N. Motion sickness or adap-tation syndrome in space. 1. Principles protect against space adaptation syndrom. / Congress IAF, Dresden: 1990. - P. 124

540. Karkishchenko N.N. Recombinant inter-feron-α2: its psycho-tropic and anti-stress effect. // Eur. Cytokine Netw., 11, Nov. 2000. - P. 147

541. Karkishchenko N.N. Clinical pharmacology of pyrimidines. / Pharmacologia Clinica Polona, 1988, IV. Abstr. of 12 Int. Symp. on Clin. Pharm., Wroclaw, Poland, 1988. – P.56

542. Karkishchenko N.N. Clinical pharmacology problems in the field of preparation for the work in the emergency situations / Abstr. of 14-th Symp. on din. pharm., Berlin, 1989. - P.48

543. Karkishchenko N.N. Clinico-pharmacological aspects of antidepranalgesy // Zbl. Pharm, 1985, V. 124. № 3. - P.129

544. Karkishchenko N.N. Psychounitropism in the drug action / Proc. of 7-th Int. conf. on clinical pharm. of CMEA countries, Plzen, 1987. - P.103

545. Karkishchenko N.N. Uridine: possible endogenus anxiolytic / Abstr. of the 6-th general meet. of the Europ. Soc. for neurochemistry: “Molecular basis of neural function”, Prague, 1986.

546. Karkishchenko N.N., Khoronko V.V. An introduction to the biomedicine and pharmaco-modeling // Clin. Pharm. Therap. 2006, №2. - P. 757-762.

547. Karkishchenko N.N., Pchelintsev S.U., Kondakova A., Milyokhin A., Abramov V. Psychotropic and antistress effects of prothimosin // J. of Interferon Cytocine Research, October 7-11, Clevelend, Ohio, USA. 2001. - P. 1-4.

548. Karkishchenko N.N., Popov V., Pchelintsev S., Finke E.-J. Influence of exo- and endolysines of bacterial phages on bacteria of Salmonella genus / Biological Medical Defense Conference, Munich, Germany, 2007. - P.78

549. Karkishchenko V.N. In vivo cytokine expression from the brain // J. Immunol. and Cytom., 2001, №8. - P. 236-239.

550. Karkishchenko V.N., Pchelintsev S.U. Designing of the drugs based on cytokines with determined pharmacokinetical properties // Europe Cytokine Network, 11, Nov. 2000. - P. 156.

551. Karkishchenko V.N., Pchelintsev S.U. Including of antitularemic immunity at associated vaccination / The 3rd Int. Conf. On Tularemia, Umea, Sweden, Aug. 2000. - P. 62

552. Karkishchenko V.N., Pchelintsev S.U. Recombinant interferon-α2: its psychotropic and antistress effec. // Europe Cytokine Network, 11, Nov. 2000. - P. 147

553. Karkishchenko V.N., Pchelintsev S.V., Denisov L.A., Marchenko V.I., Karkishchenko N.N. Cytokines in correction of some space flight stress-factors // J. Interferon Cytocine Research, October 7-11, 2001. Clevelend, Ohio, USA. - P. 1-67.

554. Karkishchenko V.N., Smirnov V.D. The stem-cells niche as an entity of stress action / Clin. Pharm. Therap., 2006, №2. - P. 626-628.

555. Karkishchenko V.N., Pchelintsev S.V., Vasilenko A.E. Perspectives of vaccine complexes development and their advantages / VII international symposium of protection, Stockholm, Sweden, 15-19 june 2001. Chemical and biological warfare agents. - P.225

556. Karkishchenko V.N., Sarvilina I.V. Therapeutic uses of stem cells for motion sickness // Biotechnol. Rev. and Pathol., 2002, V.83. №4. - P. 87-89.

557. Kim SH, Kim HY, Kim WK. Nutritional status, iron-deficiency-related indices, and immunity of female athletes // Nutrition. – 2002. – V. 18, N 1. – P. 86-90.

558. Kiplinger G.L. The effects of drugs on the rate of development on fatigue in mice // Texas Rep. biol. med., 1967. – V.25. – P. 531 – 540.

559. Kozakiewicz K., Petelenz T., Chrusciel T.L. Effectiveness of trimetazidine in patients with hypertension and the symptoms of coronary disease // Polski Tygodnik Lekarski. 1992. Vol. 47. № 27-28. - P.594-596.

560. Kraemer W.J., Volek J.S., French D.N. The effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on hormonal response to resistance exercise and recovery // J. Strength Cond. Res., 2003. – V.17. – P. 455-459.

561. Krishan K.V. Exercise training effects on the acute exercise immunoglobulin response // Clin. Chem. 1993: - V. 39. - P. 1248-1249.

562. Krustic P.J, Wasserman E, Keizer P.N. Radical reactions of C60 // Science. – 1991. – V. 254. – P. 1183-1185.

563. Lai H.S., Chen W.J., Chiang L.Y. Free radical scavenging activity of fullerenol on the ischemia-reperfusion intestine in dogs // World J. Surg. – 2000. – V. 24. - №4. – P. 450-454.

564. Lammerant J., Besceq I., Mertens-Strijthanen J. et al. Changes in the calculated myocardial oxygen consumption during adenosine infusion versus estimates of developed tension and velocity of contraction // Arch. Int. Pharm. Ther. 1970. V. 186. - P.166-178.

565. Lepton M.A., Di Mascio A., Killman R.Y. Psychophrmacology: A generation of progress. – N.Y. 1977. - 1669 p.

566. Ma X.L., Johnson G., Lefer A.M. Low doses of superoxide dismutase and a stable prostacyclin analogue protect in myocardial ishemia and reperfusion // J. Amer. Coll. Cardiol. 1992. V. 19. № 1. - P.197-204.

567. Mackinnon L.T. Immunity in athletes // Int. J. Sports Med. -1997.-№3.-P. 62-68.

568. Maridonneau-Parini K., Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells // Br. J. Clin. Pharmacol. 1985. V. 20. - P. 148-151.

569. Mars M. High intensity exercise: a cause of lymphocyte apoptosis? // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. - V. 249. - P. 366-370.

570. McCord J.M. Superoxide dismutase: rationale for use in reperfusion injury and inflammation // J. Free Radic. Biol. Med. 1986. V. 2, № 5-6. - P.307-310.

571. McDonald F.M. Effects of treament with superoxide dismutase and catalase on myocardial infaret size in the pig // I. Mol. and Cell Cardiol. 1990. V. 22. № 4. - P.39.

572. Miller D.M., Seim H., Kiess W. Effects of oral L-carnitine supplementation on in vivo long-chain fatty acid oxidation in healthy adults // Metabolism, 2002.- V. 51. – P.1389-1391.

573. Mondadori C. Effect of Oxiracetam on Learning and Memory in Animals: Comparison with Piracetam // Clinical Neiropharmacology. N.Y.: Raven Press, 1986. V. 9. Suppl. 13. P.s27 – s37.

574. Moore M.S. Complexties on human factor in aviation // Aviat. Space Environ. Med. 1977. V. 48. № 5. - P. 441-473.

575. Morimoto R.I., Tissieres A., Georgopoulos C. The biology of heat shock proteins and molecular chaperones. NY.: Gold Spring Harbor. – 1994. - 360 p.

576. Mosergoon F., Guirgea C. Protective effect of piracetam in experimental barbiturate intoxication: EEG and behavioral stadies // Arch. int. Pharmacodyn. 1974. V. 210. - P. 38-48.

577. Myers C.I., Weiss S.J., Kirsh M.M., Shaefer M. Involvement of hydrogen peroxide and hydroxyl radical in the “oxygen paradox”: reduction of creatine kinase release by catalase, allopurinol or deteroxamine, but not by superoxide dismutase // J. Moll. Cell Cardiol.- 1985. V.17. № 3. - P.675-684.

578. Nieman D.C. Exercise and resistance to infection // Can. J. Physiol. Pharmacol.,1998, V. 76. №5. - P. 573-580.

579. Nieman D.C. Immune response to heavy exertion // J. Appl. Physiol. 1997. - V. 82. - P. 1385-1394.

580. Ostrowski K. Evidence that IL-6 is produced in skeletal muscle during intense longterm muscle activity // J. Physiol. 1998. V. 508. - P. 949-953.

581. Oxman A.D., Flottorp S., Hevelsrud K., Fretheim A., Odgaard-Jensen J. A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal Remedy (Valerian) for Insomnia // PLoS ONE. 2(10):e1040 doi:10.1371/journal.pone.0001040.

582. Panossian A, Wagner H. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration // Phytother Res. – 2005. – V. 19, № 10. – P. 819-838.

583. Panossian A, Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity // Pharmaceuticals. – 2010.

584. Panossian A, Wikman G. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity // Curr Clin Pharmacol. – 2009. – V. 4, №3. – P.198-219.

585. Perriello, G., N. Nurjhan, and M. Stumvoll. et al. Regulation of gluconeogenesis by glutamine in normal post-absorptive humans // Am. J. Physiol. 1997. - № 272. – P. E437-E445.

586. Peters E.M. Exercise, immunology and upper respiratory tract infections // Int. J. Sports Med. 1997. - V. 18. - P. 69-77.

587. Pluvinage R. Etude critique del’action psychotonique du cyprodemanol //Rev. Med. 1970. V. 7. - P. 397-399.

588. Richard P., Brown R. H., Gerbarg H.L., Ramazanov Z. Rhodiola rosea // A Phytomedicinal Overview . 2007. – 68 p.

589. Rose S. Smart Drugs // New Scientist. - 1993. - April, 17.

590. Ryan J.J. Fullerene Nanomaterials Inhibit the Allergic Response // The Journal of Immunology. 2007. V. 179. - P. 665-672. — PMID 17579089.

591. Salehian B, Mahabadi V, Bilas J, Taylor WE, Ma K. The effect of glutamine on prevention of glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with myostatin suppression // Metabolism. 2006 Sep; V.55. – P. 1239-1247.

592. Sambukova, T.V., Shustov E.B., Jakovleva L.V. Increase in the effectiveness of the pharmacological correction of hypothermia in the clinically healthy young men. / Transactions of the 9th All-Russian practical-scientific conference "The vital problems of protection and safety". Biomedical problems, 2010. V. 6. - P. 267-270.

593. Samen S. Ali, Joshua I. Hardt, Kevin L. Quick, Jeong Sook Kim-Han, Bernard F. Erlanger, Ting-Ting Huang, Charles J. Epstein, Laura L. Dugan. Biologicalli effective fullerene (C_{60}) derivative with superoxide dismutase mimetic properties // Free Radical Biology and Medicine. - 2004; V.37. - №8. – P. 1191-1202.

594. Scondia V. Nootropic drugs // 21 Ann. Czechoslovak Psychopharmacological meeting. Iesenic Spa. 1979. - P. 40-54.

595. Selye H. Stress. - Montreal. - 1950.

596. Smirnov A.V., Shustov E.B., Gancho V.Yu. Opthimisation of pharmacological threatment of stress and monotony can be obtained considering personality traits of individuals / Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs . - Graffham Press Ltd, Edinburg, - 1994. - P. 181-187.

597. Stover H., Snook H., Charies H. Psychophysical studies of physiological fatigue criteria // Human Factors. - 1969. - V. 11. - № 3. - P. 291-300.

598. Suzuki J., Kamikawa Y., Kobayashi A. Effect of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts // Jap. Circulat. Res., 1981. – V.45. – P. 687-694.

599. Tappel A.L. The inhibition of hematin-catalyzed oxidations by alpha-tocopherol // Arch. Biochem. 1954. V. 50. - P. 473-485.

600. Teschemacher H., Opheim K.E., Cox B.M., Goldstein A. A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine // Life Sci. 1975. - V.16. - P.1771-1776.

601. Trappe S.W., Costill D.L., Goodpaster B. The effects of L-carnitine supplementation on performance during interval swimming // Int. J. Sport Med., 1994. – V.15. – P. 181-185.

602. Uraizee A., Reimer K., Murry C., Jennings R. Failure of superoxide dismutaze to limit size of myocardial infarction after 40 min of ishemia and 4 days after reperfusion // Circullation. 1987. V. 75. - P. 1237-1248.

603. Van Poppel G., Kardinaal A., Princen H., Kok F.J. Antioxidants and coronary heart disease // Ann. Med. 1994.V. 26. № 6. - P. 429-434.

604. Vyss V., Ganzit G.P., Rienzi A. Effects of L-carnitine administration on VO2max and the aerobic-anaerobic threshold in normoxia and acute hypoxia // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol., 1990. – V. 60. – P.1-7.

605. Wang I.C., Tai L.A., Lee D.D. C_{60} and Water-Soluble Derivatives as Antioxidants Against Radical-Initiated Lipid Peroxidation // J. Med. Chem. – 1999 - V. 42. – P. 4614-4620.

606. Welbourne, T. Increased plasma bicarbonate and growth hormone after an oral glutamine load. Am. J. Clin. Nutr. 1995 - № 61, - P. 1058-1061.

607. Werber A., Murray J.M. Molecular control mechanism in muscle contraction // Phisiol. Rev., 1973. – V. 53. – P. 612-653.

608. Woods J.A. Exercise and cellular innate immune function // Med. Sci. Sports Exerc. 1999. - Vol. 31. - P. 57-66.

609. Woods J.A. Exercise-induced modulation of macrophage function // Immunol. Cell Biology 2000. - V. 78. - P. 545-553.

Содержание

Предисловие **3**

Обозначения, сокращения и специальные термины **6**

Введение **11**

ЧАСТЬ I. ВЕКТОРЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ **13**

Глава 1. Основные понятия фармакодинамики **15**

Виды действия лекарств 15

Характеристики фармакодинамического эффекта 17

Типовые механизмы действия лекарственных веществ 18

Взаимодействие лекарственных средств 24

Дозы препаратов и клинические эффекты 30

Лекарства и реакции 31

Глава 2. Фармакогенетика **37**

Фармакотерапия некоторых наследственных заболеваний 37

Изменения эффектов лекарств 38

Часть II. ВЕКТОРЫ ЭНЕРГООБМЕНА **43**

Глава 3. Опасности угнетения энергообмена **45**

Энергодефицит и утомление 46

Роль оксида азота в формировании энергодефицита и утомления 55

Взаимодействие белков и липидов 59

Перекисное окисление липидов 61

Гипоксия, шапероны и фолдинг белков 68

Глава 4. Антигипоксанты в спортивной фармакологии **71**

Векторы действия антигипоксантов 71

Классификации антигипоксантов 74

Повышение резистентности к кислородному голоданию 76

Глава 5. Фармакология клеточного дыхания и интермедиатов цикла Кребса 105
Убихинон 107
Цитохром С 107
Энергостим 109
Аденозинтрифосфорная кислота 110
Фосфокреатин (Неотон) 112
Субстраты цикла Кребса 113
Макроэргические субстраты 117

Глава 6. Антигипоксанты психоэнергизирующего действия 123
Механизмы действия психоэнергизирующих антигипоксантов 124

Глава 7. Антиоксиданты 133
Негативные эффекты свободных радикалов 133
Классификация антиоксидантов 136
Токоферол 136
Ионол (дибунол) 138
Эмоксипин 139
Ферменты антиоксидантной защиты 140
Липотропные антиоксиданты 142
Унитиол 146
Фуллерены 146

Глава 8. Актопротекторы как стимуляторы работоспособности не истощающего действия 151
Между Сциллой и Харибдой: от антигипоксантов к адаптогенам 151
Коррекция утомления 155

Глава 9. Дополнительные средства метаболического действия в спорте 161
Витамины и спорт 161

Микроэлементы и металлолигандный гомеостаз 166
Неклассифицированные и новые метаболики 171

Глава 10. Пиримидины как метаболики и психогармонизаторы 177
О пиримидиновых рецепторах 177
Клинико-экспериментальные аспекты психофармакологии пиримидинов 183
Пиримидины в спорте 191

Глава 11. Средства экономизирующего действия и физическая работоспособность в обычных и экстремальных условиях 193
Влияние фармакологических средств на устойчивость лабораторных животных к неблагоприятным условиям внешней среды 194
Влияние антигипоксантов на здоровых добровольцев при длительном пребывании на «высоте» 3000 м 200
Эффекты антигипоксантов, установленные на здоровых добровольцах на «высотах» 4000-6000 м 205
Утомление при длительной физической работе и его фармакологическая коррекция 214
Фармакологическая коррекция в условиях гипертермии 219

ЧАСТЬ III. ВЕКТОРЫ СТРЕСС-ПРОТЕКЦИИ 225
Глава 12. Стресс у спортсменов 227
Спортивный стресс – особенности формирования 227
Стресс-лимитирующие системы 236

Глава 13. Фармакологическая коррекция стресса 241
Фармакология психоэмоционального стресса 245
Адаптогены и психостимуляторы против стресса 255

Глава 14. Антистрессорные эффекты фитопрепаратов 257
Оптимизация выбора фитопрепаратов в спорте 268

Глава 15. Персонализация фармакокоррекции спортивного стресса 281

Глава 16. Поиск противострессовых фармакологических средств 291

Эффекты оксо-пиримидинов и оксазолонов 292

Эустресс, копинг и преодоление дистресса 297

ЧАСТЬ IV. ВЕКТОРЫ ИММУНОПРОТЕКЦИИ 301

Глава 17. Введение в фармакоиммунологию спорта 303

Глава 18. Особенности иммунодефицитов у спортсменов 315

Глава 19. Поиск мишеней для фармакологической коррекции иммунодефицитов у спортсменов 323

Глава 20. Иммунологический паспорт спортсмена 335

Глава 21. Основные подходы к профилактике и коррекции нарушений иммунитета у спортсменов 339

Неспецифические иммуностимулирующие средства коррекции функционального состояния спортсменов 341

Глава 22. Иммуностимуляторы в заместительной терапии 349

Глава 23. Средства стимуляции неспецифического иммунитета 355

Стимуляторы моноцитарно-макрофагального звена 356

Стимуляторы Т-клеточного звена 370

Стимуляторы В-клеточного звена 377

Индукторы интерферонов 379

Глава 24. Иммуностимуляторы разных групп 387

Иммуностимуляторы комплексного (специфического + неспецифического) действия 387

Специфические иммуностимуляторы пассивного действия 389

Специфическая активная иммуностимуляция 390
Гомеопатические препараты
с иммуностимулирующим действием 393
Средства восстановления нормальной микрофлоры 396

ЛИТЕРАТУРА 401

Содержание 439

Николай Николаевич Каркищенко
Владимир Викторович Уйба
Владислав Николаевич Каркищенко
Евгений Борисович Шустов
Котенко Константин Валентинович
Оковитый Сергей Владимирович

ОЧЕРКИ СПОРТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
Том 2. Векторы фармакопротекции

Формат 60/90 1/16. Бумага ЛА 100 гр/м^2. Печать офсетная.
Усл.-печ.л. 18,0. Тираж 1500 экз. Заказ №
Подписано в печать 25.11.2013
Подготовка макета: ООО «Айсинг» ИЦ «ФАРМ-индекс»
199406, Санкт-Петербург, Средний пр., 99/18 лит. А
Тел. (812)327-05-12
Отпечатано в типографии ООО «Таро»
199106 г. Санкт Петербург, В.О. 24 линия д. 1