

вопросы
курортологии
физиотерапии
и лечебной
физической
культуры

6' 2015 Том 92

МЕДИА  СФЕРА

Применение сукцинатов в спорте

С.В. ОКОВИТЫЙ, С.В. РАДЬКО

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург, 197376

The application of succine in sports

S.V. OKOVITYI, S.V. RAD'KO

State budgetary educational institution of higher professional education «Sankt-Peterburg Chemico-Pharmaceutical Academy», Russian Ministry of Health, Sankt-Peterburg, Russian Federation, 197376

Важным компонентом снижения физической и умственной работоспособности является развитие в процессе физической нагрузки энергодефицита с последующим формированием неблагоприятных сдвигов в энергетическом обмене. Многообещающим направлением коррекции нарушений умственной и физической работоспособности, возникающих как следствие энергодефицита, является применение фармакологических средств, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот. Одно из наиболее перспективных средств такого типа — янтарная кислота, окисление которой в эндогенных условиях представляет собой физиологический приспособительный механизм, благодаря чему повышается устойчивость организма к недостатку кислорода.

Ключевые слова: янтарная кислота, сукцинат, цитофлавин, физическая работоспособность.

The development of energy deficiency in the course of physical exercises that eventually leads to serious derangement of the energy metabolism is an important component of the deterioration of physical and intellectual working capacity. The most promising approach to the correction of impaired physical and intellectual working capacity associated with energy deficiency consists in the application of pharmaceutical preparations containing intermediate products of the tricarboic acid cycle. Of great promise in this context is succinic acid by virtue of its oxidation in endogenous reactions that constitutes the physiological adaptive mechanism by which resistance of the organism to oxygen deficiency is promoted.

Keywords: succinic acid, succinate, cytoflavin, physical and intellectual working capacity.

Среди спортсменов высокой квалификации, занимающихся циклическими видами спорта, нередко встречается синдром эндогенной интоксикации, возникающий как следствие чрезмерных физических нагрузок и сопровождающийся изменением реологических свойств крови, параметров гемостаза, нарушением микроциркуляции, повреждением биологических мембран, снижением функционального состояния жизненно важных органов и систем организма. Формирующийся при нагрузках дефицит субстратов и кислорода приводит к появлению гипоксии с последующим развитием ишемии, что ограничивает энергопродукцию в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Разрушение белков вследствие развивающейся ишемии сопровождается высвобождением мочевины, креатинина и аммиака, что обуславливает сдвиг кислотно-основного состояния в сторону ацидоза, который способствует агрегации тромбоцитов, эритроцитов и нарушению трофики тканей [1–3].

Подобное образование и накопление эндогенных токсических веществ создает порочный круг, в котором эндогенные токсины являются следствием нарушения обмена веществ в клетке и в то же время сами оказывают повреждающее действие на клеточные структуры и метаболические процессы. Поступление разных эндогенных токсических продуктов приводит к активации симпатико-адреналовой системы с последующим выбросом глюкокортикоидов, катехоламинов, цитокинов, серотонина, гистамина и других биологически активных веществ. При значительных и продолжительных физических и психоэмоциональных нагрузках нарушение функций органов естественной детоксикации приводит к развитию иммуносупрессивного состояния, сопровождающегося инфекционно-воспалительными,

Сведения об авторах:

Оковитый Сергей Владимирович — д.м.н. проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, e-mail: okovityu@mail.ru; Радько Степан Владимирович — аспирант каф. фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, e-mail: stepan.radko@pharminnotech.com

аллергическими, аутоиммунными и другими заболеваниями.

Становится очевидной необходимость разработки диагностических, корригирующих и профилактических мероприятий, препятствующих формированию митохондриальной дисфункции, двигательной гипоксии, эндогенной интоксикации и сохраняющих работоспособность спортсмена на фоне напряженных тренировочных нагрузок, особенно тех, которые направлены на развитие выносливости. В современном спорте высших достижений это можно считать самой важной задачей спортивной медицины и спортивной науки, так как в настоящее время получение высоких спортивных результатов только за счет увеличения объема и интенсивности физических нагрузок практически невозможно [4—6].

Переход от состояния покоя к интенсивной мышечной деятельности и резкое усиление расхода энергии мышечными клетками сопровождается, как известно, гипоксией, возникающей вследствие несоответствия между возможностями энергопродуцирующих систем энергопотребностям клетки, а также несоразмерности потребности кислорода и возможностями его доставки системами кровоснабжения и внешнего дыхания. При этом дыхательная цепь митохондрий не успевает освободиться от избытка ионов водорода и электронов, что приводит к увеличению восстановленности дыхательных переносчиков и ограничению окисления субстратов.

На основании анализа открытой системы регуляции кислотно-основного состояния крови и ее связи с системой генерации кислотных эквивалентов в мышцах при интенсивных физических нагрузках была выдвинута гипотеза, что в организме человека имеется резерв неиспользуемой активности митохондриального энергообеспечения, и проблема повышения физической работоспособности при развитии метаболического ацидоза может решаться путем поддержания энергии митохондрий за счет обеспечения субстратом, способным окисляться и обеспечивать аэробный ресинтез аденозинтрифосфата (АТФ) в условиях рабочей гипоксии [7].

Одним из путей покрытия энергодефицита в мышечной ткани в условиях недостатка кислорода является восстановительный синтез янтарной кислоты (ЯК), сопровождающийся образованием АТФ. Полное окисление одной молекулы ЯК в реакции окислительного фосфорилирования может давать 5 молекул АТФ. Таким образом, энергетическая ценность сукцината более чем в 2 раза превышает энергию, получаемую путем анаэробного гликолиза. И хотя это значительно меньше, чем энергия, получаемая в полном цикле аэробного метаболизма глюкозы, данная способность представляется достаточно важной в условиях сохраняющейся, частично

купированной гипоксии или в раннем постгипоксическом периоде [8].

Янтарная (сукциновая) кислота относится к группе двухосновных предельных кислот. Ее концентрация в тканях составляет 500—800 мкмоль/л, в плазме крови в физиологических условиях — 2—20 мкмоль/л [9, 10]. ЯК является субстратом цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), участвующим в клеточном дыхании и образовании АТФ. Также она представляет собой один из компонентов антиоксидантной системы, обладает противовоспалительным действием, принимает участие в детоксикации ксенобиотиков и имеет нейротропную активность [11].

ЯК и ее соли (сукцинаты) находят широкое применение в медицине как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных препаратов [12]. При приеме внутрь ЯК поступает из желудочно-кишечного тракта в кровь и ткани, где быстро включается в энергетический обмен организма. Имеются данные о том, что она снижает содержание уровня лактата в организме и способствует его более быстрому выведению, что увеличивает работоспособность спортсменов и ускоряет восстановление мышц после физических нагрузок [13]. ЯК — малотоксичное соединение, которое не оказывает мутагенного и тератогенного действия [14, 15].

Помимо своего антигипоксического действия через субстратный механизм, ЯК работает и через активацию специфических рецепторов (SUCNR1). Модуляция активности SUCNR1-рецепторов через изменение концентрации сукцината является одним из способов контроля секреции метаболических гормонов или регуляции метаболической активности определенных клеток [16, 17]. То есть, по сути, действие сукцината можно назвать гормоноподобным (в дополнение к своим функциям энергодающего субстрата) [18, 19].

Влияние на систему крови

Метаболическая активность эритроцитов обеспечивается за счет обмена с внешней средой через плазматическую мембрану. Во время окислительного стресса, который возникает при интенсивных физических нагрузках, в мембранах эритроцитов наблюдается конформация белкового-липидного бислоя с его уплотнением, что приводит к снижению трансмембранной функции и формированию так называемой «жесткости» мембраны [20—22]. Одновременно происходит изменение формы и размера эритроцитов, что связано с накоплением в мембране токсических продуктов обмена [23, 24]. Кроме того, следует учитывать, что зрелые эритроциты не способны синтезировать белок. Они теряют митохондрии, вследствие чего не могут метаболизировать пируват в цикле лимонной кислоты [25].

Изменение реологического состояния крови, ухудшение микроциркуляции и замедление тка-

невого кровотока приводит к снижению оксигенации мышц и функциональных резервов спортсменов [26].

В экспериментах на животных было установлено, что использование ЯК оказывает стимулирующее влияние на гемопоэз — через 20—30 сут после начала применения препарата количество эритроцитов и гемоглобина возрастало соответственно на 3,96 и 15,8%. Численность лейкоцитов увеличивалась на 6,6% [27]. Этот эффект опосредуется через SUCNR1-рецепторы, которые экспрессируются в гемопоэтических клетках-предшественниках и нескольких типах клеток крови и иммунных клетках. В гемопоэтических клетках-предшественниках активированные введение сукцината SUCNR1-рецепторы индуцируют пролиферацию и предотвращают апоптоз клеток, что приводит к повышению уровня гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов [28].

Применение ЯК у спортсменов способствует положительным изменениям как клеточного состава крови, так и эритроцитарных индексов. Происходит достоверное повышение количества эритроцитов, которое свидетельствует об ускорении процессов эритропоэза во время физических нагрузок. Эти изменения являются особенно важными для процессов микроциркуляции и обеспечения кислородом работающих мышц [29].

Антигипоксические эффекты

Антигипоксическая активность ЯК давно и хорошо изучена. Однако антигипоксический эффект сукцината может быть связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной цепи митохондрий — цитохромоксидазы [30]. Интересной в терапевтическом плане представляется потенциальная буферная активность натриевых солей ЯК. Именно способность сукцината к внутриклеточному окислению с заменой одной молекулы водорода на натрий с образованием бикарбоната может быть уникальной с точки зрения возможностей купирования внутриклеточного метаболического ацидоза — одного из серьезнейших последствий перенесенной гипоксии практически любой этиологии [31—34].

Большой интерес представляет потенцирующая активность ЯК, добавляемой к различным традиционно применяемым препаратам для увеличения их антигипоксического действия. Так, при исследовании совместного воздействия ЯК и цитохрома С на явления энергодифицита в клетках при недостаточности снабжения кислородом у животных, получавших комбинацию, выявили повышение содержания гликогена и АТФ на 25%, отсутствие изменений активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ)

и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижение уровня лактата на 17,7% по сравнению с контролем. У группы, не получавшей препарат, было отмечено повышение активности Г6ФДГ и ЛДГ на 146 и 113% соответственно, лактата — на 216% относительно контроля, в то время как содержание АТФ снизилось на 16,8% [35].

Исследование оценки эффективности фенотропила сукцината в условиях информационно-физического стресса (чередование двух видов нагрузки: физической — плавание с грузом 10% от массы тела, время «до предела» и информационной — формирование пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте) продемонстрировало способность препарата устранять стрессорные нарушения, что может быть критически важным в некоторых видах спорта, например в биатлоне [36].

Влияние на процессы восстановления

Возникающий во время работы избыток ЯК может играть важную роль в обеспечении процессов восстановления после окончания физической нагрузки. Расход накопившейся ЯК наиболее интенсивен в течение первого получаса отдыха, когда усиливается синтез креатинфосфата и выведение молочной кислоты. Возрастают концентрации ЯК отмечается через 1 час после завершения нагрузки, одновременно с суперкомпенсацией содержания креатинфосфата и гликогена [37].

В исследованиях, проведенных с участием гандболистов высокой квалификации в период учебно-тренировочного сбора, выявили положительные эффекты оксиметилэтилпиридина сукцината на процессы восстановления. Кроме того, наблюдали сохранение функциональной подготовленности у спортсменов старшей возрастной группы вместе с улучшением спортивных результатов в ходе теста субмаксимальной зоны мощности [38].

Интересные факты получили при применении одного из производных ЯК — сукцината аммония, стимулирующего образование глутамата, который в процессе декарбоксилируется до гамма-аминомасляной кислоты и затем переаминируется в гамма-оксибутират. Было установлено, что поступление в организм сукцината аммония может оказывать двоякий эффект. В большинстве случаев (около 70%) он действует активирующе, т.е. способствует бодрости и работоспособности. Но приблизительно 30% пациентов воспринимают сукцинат аммония в качестве успокаивающего средства, которое снимает стрессовое напряжение, иногда вплоть до легкой заторможенности и даже засыпания. В результате проведенных клинических испытаний установили, что прием сукцината аммония содействует ликвидации избыточной тревожности, успокаивает и поднимает активность [39]. Ранее анксиолитический

эффект ЯК был продемонстрирован в опытах на животных [40].

Независимо от того, каким был первоначальный эффект сукцината аммония, он в обеих ситуациях вызывает ускорение восстановления после интенсивной нагрузки. При этом принятый внутрь препарат полностью подвергается окислительным превращениям до углекислого газа в 6—8 раз быстрее, чем глюкоза [41]. Начиная с дозы 50 мг/кг, он оказывает дозозависимое противосудорожное действие [42].

Определение скорости протекания нервных процессов в высших отделах центральной нервной системы (ЦНС) у спортсменов, применявших сукцинат натрия, показало улучшение лабильности и функциональной подвижности нервных процессов, согласованности сенсорных и моторных отделов ЦНС, работы сенсорных единиц и регуляции их активности со стороны нервной системы [43].

Адаптогенное действие

ЯК и ее производные являются естественными метаболитами организма, стимулирующими обмен веществ, что объясняется ее модифицирующим воздействием на клеточное дыхание, транспорт микроэлементов, продукцию белков. В результате таких модификаций оптимизируются параметры работы тканей и, по сути, проявляется адаптогенное действие ЯК и сукцинатов — увеличивается сопротивление организма неблагоприятным факторам внешней среды.

Серия экспериментов, где искусственным путем вызывали изменения, связанные с уменьшением числа митохондрий, снижением концентрации комплексов дыхательной цепи и энергетических субстратов, показала, что избыточное содержание сукцината оказывает стимулирующее действие на интенсивность клеточного дыхания [44].

В ряде исследований выявили адаптогенные и стресспротективные свойства (2-диметиламино) этилового эфира ЯК. Так, при помещении животных на 6 ч в холодовую камеру (–15/–17 °С), применение сукцинатсодержащего препарата увеличивало их выживаемость. На модели двигательного стресса с использованием методики лишения экспериментальных животных сна, пищи и воды в медленно вращающемся барабане препарат показал выраженное защитное действие в отношении как показателей функциональной активности ЦНС, так и развития целого ряда патофизиологических проявлений стресс-синдрома [45].

Адаптогенное действие малата моно (2-диметиламино) этилового эфира ЯК также было подтверждено на крысах на модели экстремальной ситуации, связанной со статическим мышечным напряжением, и в плавательном тесте [46].

В исследованиях, изучавших влияние на спортсменов комбинированного препарата Цитофлавин (ЯК, 1000 мг + никотинамид, 100 мг + рибофлавина мононуклеотид, 20 мг + инозин, 200 мг) отмечали достоверный рост адаптации к физической нагрузке, тренированности организма и его энергетического обеспечения. Также наблюдали улучшение психоэмоционального состояния спортсменов и интегрального показателя «спортивной формы» [47]. Основное антигипоксическое действие ЯК в Цитофлавине дополняется рибофлавином, который за счет своих коферментных свойств увеличивает активность сукцинатдегидрогеназы и обладает непрямым антиоксидантным действием (за счет восстановления окисленного глутатиона). Предполагается, что входящий в состав препарата никотинамид активирует никотинамидадениндинуклеотид (НАД)-зависимые ферментные системы, однако этот эффект менее выражен, чем у НАД. За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и гуанозинтрифосфат — ГТФ), но и вторичных мессенджеров (циклический аденозинмонофосфат — цАМФ и гуанозинмонофосфат — цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина в некоторой степени подавлять активность ксантиноксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода [48].

Это позволяет сделать вывод, что применение сукцинатсодержащих препаратов способствует сохранению оптимального уровня функционирования организма путем увеличения компенсаторных возможностей организма и повышения адаптационных способностей в условиях стресса.

Антиоксидантное действие

Постоянство обмена субстратов между цитозолем и митохондриальным матриксом необходимо для осуществления корректного метаболизма митохондрий. Транспорт водорастворимых метаболитов осуществляется через потенциалзависимые анионные каналы. Повышение внутриклеточной концентрации сукцината создает условия, напоминающие физиологический процесс анаплероза, и, следовательно, сопровождается открытием потенциалзависимых анионных каналов и восстановлением (или интенсификацией) метаболических процессов, что позволяет отнести ЯК к антиоксидантам направленного митохондриального действия [49, 50].

Действие ЯК на клетку как антиоксиданта заключается в снижении интенсивности протекания перекисного окисления липидов, повышении содержания восстановленного глутатиона, восстановлении тиолдисульфидного статуса клетки, увеличе-

нии активности антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы) [51].

Активное окисление ЯК способно поддерживать высокую степень восстановленности коэнзима Q10, предупреждая накопление его семихинон (полувосстановленной) формы, которая является генератором супероксид-аниона [52, 53]. По антиоксидантной активности сукцинат сопоставим с синтетическим антиоксидантом ионолом. В одном из исследований был проведен скрининг собственной восстановительной силы сукцината и ряда его солей (по способности переводить Fe^{3+} в Fe^{2+}), которая отражает возможность веществ отдавать электроны, проявляя антиоксидантные свойства. Анализ антирадикальной активности показал, что ЯК независимо от концентрации проявляет низкую антирадикальную активность. В 2—3 раза большую активность проявляют соли ЯК, особенно активна калиевая соль в концентрации 0,001% [54].

Воздействуя на эндогенный рецептор SUCNR1, сукцинат оказывает активирующее влияние на лимфопоз, увеличивает фагоцитарную, бактерицидную и лизоцимную активность сыворотки крови, что приводит к повышению сопротивляемости неблагоприятным воздействиям, в том числе и к возбудителям инфекционных заболеваний. Это чрезвычайно важно для спортсменов в циклических видах спорта с преодолением больших дистанций (бег, плавание, велоспорт, гребля, лыжных спорт), так как в результате длительного ацидоза в крови снижаются иммуноглобулины, что приводит к значимому понижению иммунитета. Исследование, проведенное на животных показало, что ЯК — перспективный геропротектор класса антиоксидантов, так как увеличивает максимальную продолжительность жизни и значительно снижает риск развития спонтанных опухолей [55].

В экспериментах на крысах, которым вводили бактериальный липополисахарид, моделируя экспериментальную эндотоксемию, было продемонстрировано, что диметилловый эфир ЯК является мощным стимулятором глюконеогенеза в гепатоцитах, предотвращающим гликогенолиз, который, возможно, защищает клетки печени от метаболических последствий эндотоксемии [56].

Протективное действие на сердечно-сосудистую систему

В исследованиях, проведенных с участием детей 12—18 лет, описан кардиопротекторный эффект этилметилгидроксипиридина сукцината. Поскольку наиболее выраженные и потенциально опасные изменения у спортсменов формируются именно со стороны сердечно-сосудистой системы, этот эффект представляет собой особый интерес. Препарат не только предотвращал развитие неблагоприятных изменений в миокарде, но и позволял корректировать уже имеющиеся клинически манифестные стресс-индуцированные и гипоксически-ишемические повреждения. Это позволило предположить, что использование этилметилгидроксипиридина сукцината будет особенно перспективно у молодых практически здоровых спортсменов для профилактики стресс-индуцированного оксидативного повреждения мышц и сердечно-сосудистой системы, а также для ускорения восстановления организма после интенсивных нагрузок [57].

Заключение

ЯК, представляющая собой универсальный внутриклеточный метаболит, принимает активное участие в обменных реакциях организма, что позволяет широко применять ее для регуляции физиологического состояния спортсменов. Путем улучшения реологических свойств крови, увеличения содержания эритроцитов, ЯК стимулирует процесс поступления кислорода в клетки и кровоснабжения тканей в целом. За счет своих актопротекторных и адаптогенных свойств она облегчает стресс, восстанавливает энергообмен, нормализует процесс образования новых клеток, обладает общеукрепляющими и восстанавливающими свойствами. ЯК может быть использована для профилактики синдрома эндогенной интоксикации, состояния пониженной иммунологической реактивности и формирования статуса повышенной резистентности организма к различным неблагоприятным факторам. Поэтому ЯК можно рассматривать как перспективный препарат в спортивной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акулич Н.В., Кручинский Н.Г. *Гомеостазис: анализ концепции с позиции межклеточных взаимодействий*. Могилев: МоГУ им. А.А. Кулешова; 2004.
2. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов. *Лабораторная диагностика*. 2006;34(1):3-13.
3. Уманский М.А., Пинчук Л.Б., Пинчук В.Г. *Синдром эндогенной интоксикации*. Киев: Наук. думка; 1979.
4. Майкели Л., Дженкинс М. *Энциклопедия спортивной медицины*. СПб.: Лань; 1997.
5. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. *Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях*. СПб.: Наука; 1998.
6. Meeusen R, Duclos M, Foster C et al. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome: Joint consensus statement

- of the European College of Sport Science (ECSS) and the American College of Sports Medicine (ACSM). *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(1):186-205.
7. Рямова К.А., Розенфельд А.С. Поддержание работоспособности и относительного постоянства pH среды средствами субстратной поддержки митохондриального аппарата. *Вестник Южно-Уральского государственного университета.* 2014;14(4):14-19.
8. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. *Фармакологическая коррекция утомления.* М.: Медицина; 1984.
9. Ariza AC, Deen PMT, Robben JH. The succinate receptor a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Frontiers in Endocrinology.* 2012;22(3):1-8.
10. Kushnir MM et al. Analysis of dicarboxylic acids by tandem mass spectrometry. High-throughput quantitative measurement of methylamonic acid in serum, plasma, and urine. *Clin Chem.* 2001;47(11):1993-2002.
11. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н. и др. *Очерки спортивной фармакологии.* Том 4. Векторы энергосбережения. Под ред. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В. М., СПб.: Айсинг; 2014.
12. Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. *Нефрология.* 2014;4:12-24.
13. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н. и др. *Очерки спортивной фармакологии.* Том 2. Векторы фармакопротекции. Под ред. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В. М., СПб.: Айсинг; 2014.
14. Афанасьев В.В. *Клиническая фармакология реамберина (очерк).* СПб.: Б.и.; 2005.
15. Андреева Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии. *Медицинский альманах.* 2009;4(9):193-197.
16. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. *Хим.-фарм. журнал.* 2015;49(9):24-28.
17. Шустов Е.Б., Оковитый С.В. Экс-орфанные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств. *Биомедицина.* 2015;2:15-29.
18. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. *Вопр. биол. мед. и фарм. химии.* 2002;1:7-12.
19. Blad CC, Tang C, Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2012;11(8):603-619.
20. Гунина М.Л., Гуменюк Р.С., Парфенюк Н.С., Конончук Е.Н. Влияние коррекции гематологических показателей на физическую работоспособность спортсменов. *Спорт. медицина.* 2009;1-2:11-16.
21. Bordbar A, Jamshidi N, Pallson B. A proteomically delivered knowledge-base of erythrocyte metabolism that can be used to stimulate its physiological and pathological states. *BMC Syst Biol.* 2001;5(1):108-110.
22. Mastaloudis A, Morrow JD, Hopkins DW et al. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Radical Biology and Medicine.* 2004;36(10):1329-1341.
23. Miller MW, Battaglia LF. Biological and environmental factors affecting ultrasound-induced hemolysis in vitro: 3. Antioxidant (Trolox) inclusion. 2003. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(1):103-112.
24. Sumida S, Tanaka K, Kitao H, Nakadomo F. Exercise-induced lipid peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation. *Int J Biochem.* 1989;21(8):835-838.
25. Lang KS, Roll B, Myssina S, Schittenhelm M et al. Enhanced erythrocyte apoptosis in sickle cell anemia, thalassemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Cell Physiol Biochem.* 2002;12(5-6):365-372.
26. Гунина М.Л. Роль профилактики и коррекции функциональной анемии в повышении физической работоспособности спортсменов. *Физиологический журнал.* 2007;57(4):91-97.
27. Шабиев Л.Ф., Гарипов Т.В., Гасанов А.С. Влияние препаратов «янтарная кислота», «янтарос» и «янтарос плюс» на морфологический состав крови норок. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана.* 2012;209:349-352.
28. Deen PMT, Robben JH. Succinate receptors in the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2011;22(8):1416-1422.
29. Гунина М.Л. Вплив сукцинату натрію на еритроцити за окисного стресу при фізичних навантаженнях. *Фізіологічний журнал.* 2011;57(6):71-79.
30. Лукьянова Л.Д. *Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции. Перфторорганические соединения в биологии и медицине.* Пушино: 2001.
31. Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического поражения. *Рос. физиол журнал им Сеченова.* 2008;94(10):1171-1180.
32. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Теплов В.М., Смирнов Д.Б., Кырнышев А.Г. Механизмы развития полиорганной недостаточности при шокогенной травме: клинический подход к проблеме. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2011;170(6):93-97.
33. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Hyperlactatemia and metabolic acidosis during hemofiltration using lactate buffered fluids. *Nephron.* 1991;59(3):461-465.
34. Zander R. Physiology and clinical aspects of the extracellular bicarbonate pool: plea for cognizant use of HCO₃. *Infusionsther. Transfusionsmed.* 1993;20(5):217-235.
35. Kostnikova IV, Ovchinnikov IV. The effect of succinate combined with cyt chrome C on postischemic disorders in the skeletal muscle of the extremities. *Eksp Klin Farmakol.* 1995;58(2):42-43.
36. Сережникова Т.К., Савотруева М.А., Тюренков И.Н. и др. Психомодулирующее действие сукцината фенотропила в условиях информационно-физического стресса. *Современные наукоемкие технологии.* 2010;9:212.
37. Кондрашова М.Н., Чаговец Н.Р. *Янтарная кислота в скелетных мышцах при интенсивной деятельности и в период отдыха.* Доклады АН СССР. 1971.
38. Хребтова А.Ю., Шаламова Н.А. Адаптогенная и актопротекторная активность сукцинатов: опыт применения оксиметилэтилпиридина сукцината Мексидола в гандболе. *Теория и практика физической культуры.* 2015;5:48-51.
39. Песков А.Б., Маевский Е.И., Учитель М.Л. *Оценка эффективности «малых воздействий» в клинике внутренних болезней.* Ульяновск: УлГУ; 2006.
40. Chen SW, Xin Q, Kong WX et al. Anxiolytic-like effect of succinic acid in mice. *Life Sciences.* 2003;73(25):3257-3264.
41. Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В., Кондрашова М.Н. *Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий.* Пушино: Б.и.; 2001.
42. Глушков Р.Г., Андреева Н.И., Южаков С.Д. и др. Потенциальный лекарственный препарат, содержащий винцепотин и янтарную кислоту. *Химико-фармацевтический журнал.* 2011;45(4):9-11.
43. Чернев О.В. Застосування сукцинату натрію та його вплив на психофункціональний стан спортсменів після фізичних навантажень. *Вісник проблем біології і медицини.* 2014;2(4):291-294.
44. Огнева И.В., Веселова О.М. Изменения клеточного дыхания волокон постуральных мышц крысы в условиях длительной гравитационной загрузки при добавлении в рацион сукцината. *Биофизика.* 2011;56(1):122-128.
45. Сукцинат моно [(2-диметилацно)-этилового эфира] янтарной кислоты, обладающий адаптогенным и стресспро-

- тективным действием: пат. 1433957 СССР, МПК С07 с 69/40, 87/127, А61К 31/22/ Лозинский М.О., Бобков А.Г., Шиванюк А.Ф. и др.; патентообладатель — Институт органической химии АН УССР, Институт фармакологии АМН СССР. опуб. 30.10.1988.
46. Малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, який має адаптогенні та стреспротекторні властивості: пат. 84789 Украина, МПК С07с 69/40, А61К 31/194, А61Р 37/04/ Семенов С.В., Олійник С.А., Шевченко В.Е.; заявл. 25.11.2008.
47. Косинец В.А., Столбицкий В. В., Штурич И.П. Опыт применения цитофлавина в спортивном питании. *Клиническая медицина*. 2012;7:56-58.
48. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанта в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;90(9):69-74.
49. Белоусов Ю.Б. *Современный подход к цитопротекторной терапии. Методическое пособие для врачей*. М.: Б.и.; 2010.
50. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободно-радикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антигипоксантами. *Лечащий врач*. 2003;4:35-37.
51. Ливанов Г.А. *Роль нарушений системы антиоксидантной защиты в формировании критических состояний у пациентов с острыми отравлениями веществами с угнетающим действием на ЦНС и возможности их коррекции препаратов реамберина. Реамберин: реальность и перспективы: сб. научн. статей*. СПб.: Б.и.; 2002:34-44.
52. Василев С.Ц., Сафонов А.Б. Роль янтарной кислоты в терапии митохондриальных болезней у детей. *Педиатрия*. 2000;2:88-91.
53. Розенфельд А.С., Маевский Е.И. *Теоретико-методологические аспекты действия сукцината при физических нагрузках и гипоксии*. Екатеринбург: Б.и.; 2007.
54. Никитина Е.В., Романова Н.К. Янтарная кислота и ее соли как индивидуальные антиоксиданты и генопротекторы. *Вестник Казанского технологического университета*. 2010;10:375-381.
55. Анисимов В.Н. Средства профилактики преждевременного старения. *Успехи геронтологии*. 2000;4:55-74.
56. Malaisse WJ et al. Protective Effects of Succinic Acid Dimethyl Ester Infusion in Experimental Endotoxemia. *Nutrition*. 1997;13(4):330-341.
57. Балыкова Л.А., Ивянский С.А. Опыт использования цитопротектора Мексикор в детско-юношеском спорте. *Поликлиника*. 2011;4:74-77.

Поступила 01.10.2015