

# Кардиопротекторы прямого действия в спорте: настоящее и будущее

Лариса Гунина<sup>1</sup>, Виталий Костенко<sup>2</sup>

## АННОТАЦИЯ

Проблема защиты и поддержания функции миокарда и сердечно-сосудистой системы спортсмена в целом в условиях напряженной мышечной деятельности продолжает оставаться одной из основных в спортивной кардиологии и фармакологии. В связи с ужесточением требований WADA по отношению к кардиопротекторным средствам и запретом наиболее часто используемых в спорте триметазидина и мелдония необходимы новые направления их использования, что и определило цель настоящего обзора научной литературы по этому вопросу.

В работе освещены метаболические и функциональные предпосылки применения на этапах подготовки средств защиты миокарда спортсменов, даны современные классификации этих фармакологических средств. Особый акцент сделан на применение средств метаболитотропной направленности с низкой токсичностью и широким спектром действия на механизмы регуляции энергетического гомеостаза, а также с биохимической точки зрения обосновано использование тех или иных препаратов при физических нагрузках с различным механизмом энергообеспечения. Описаны новые группы кардиопротекторов (ингибиторы калиевых и натриевых каналов, ингибиторы β-окисления жирных кислот, средства на основе натрийуретического пептида), которые уже нашли свое применение в клинической кардиологии.

**Ключевые слова:** спорт, физические нагрузки, метаболизм миокарда, миокардиоцит, перенапряжение сердца, кардиопротекторы.

## ABSTRACT

The problem of protection and maintenance of myocardial function and cardiovascular system on the whole in athletes under conditions of intense muscular activity continues to be one of the major in sports cardiology and pharmacology. Due to tightening of the WADA requirements for the use of cardioprotective agents and prohibition of the most commonly used in sport trimetazidine and meldonium, new directions for their use are required, which determined the purpose of the present review of the scientific literature on the subject.

The paper highlights metabolic and functional prerequisites of application of cardioprotective means at the preparatory stages and presents the current classifications of these pharmacological agents. It is particularly emphasized the use of metabotropic agents with low toxicity and broad spectrum of action on the mechanisms a particular agent energy homeostasis; application of controlling during physical loads with different energy supply mechanism has been substantiated. New groups of cardioprotectors (inhibitors of potassium and sodium channels, inhibitors of fatty acid β-oxidation, natriuretic peptide based agents) are described, which have been already used in clinical cardiology.

**Keywords:** sport, physical loads, myocardium metabolism, myocardiocyte, cardiac overstrain, cardioprotective means.

**Постановка проблемы.** В основе достижения высоких спортивных результатов лежит адекватная перестройка адапционных процессов, которые происходят в организме спортсменов в динамике многолетнего совершенствования. Постоянное воздействие физических нагрузок приводит к развитию определенного уровня функционирования основных лимитирующих для конкретного вида деятельности систем организма. Важнейшей из таких систем практически во всех видах спорта является сердечно-сосудистая, роль которой в обеспечении соответствующего уровня физической работоспособности спортсменов трудно переоценить; именно ее чаще всего считают основной лимитирующей системой у представителей разных видов спорта [54].

Длительные и интенсивные нагрузки у квалифицированных спортсменов приводят к формированию симптомокомплекса патологического «спортивного сердца» (*англ.* heart-strain), понятие о котором еще в 1936 г. ввел в клиническую кардиологию профессор Санкт-Петербургской военно-медицинской академии Г. Ф. Ланг, выделив нормальные (физиологические) и абнормальные аспекты его формирования [41], хотя первое определение «сердце спортсмена», как традиционно считается, принадлежит шведскому врачу и исследователю С. А. Хеншену (Salomon Eberhard Henshen), который еще в 1899 г. опубликовал работу, описав сдвиги со стороны функционирования сердца у элитных норвежских лыжников [87]. Однако нужно уточнить, что одновременно с появлением статьи С. Хеншена в Европе, в Америке вышла работа Е. Дарлинга (Eugene Darling), в которой подобные негативные изменения сердца были отмечены у гребцов с большим стажем из Гарвардского университета [82]. Таким образом, нужно считать, что в Старом и Новом свете такие исследования, необыкновенно актуальные и до сегодняшнего дня, появились одновременно. В наиболее общем виде физиологическое спортивное сердце характеризуется более высокой работоспособностью, способностью удовлетворять запросы организма при выполнении значительных по объему и интенсивности и более

длительных нагрузок. Патологическое же спортивное сердце – это сердце, измененное анатомически и функционально, с пониженной работоспособностью [8, 26].

Физиологическое спортивное сердце отличается максимально экономное его функционирование в покое и при физических нагрузках средней мощности, а также увеличение функции миокарда до значительно более высокого уровня при физических нагрузках, чем у нетренированных людей [5].

Несмотря на высокие функциональные возможности систем организма спортсменов, значительные по объему и интенсивности физические нагрузки, не соответствующие адапционным возможностям организма, создают предпосылку для формирования «кардиальной патологии при занятиях спортом». Мы не случайно говорим о патологии, возникающей при занятиях спортом, а не о «спортивной патологии» (термин, который часто используется в литературе), поскольку, как и другие авторы [3, 4, 13, 32, 88], считаем, что преимущественно не сам спорт (и присущие ему психоэмоциональные и физические нагрузки) несет в себе патологию, а неправильно, нерационально используемые тренировочные средства достижения максимальной работоспособности и внетренировочные средства восстановительного характера. Недооценка значимости этих факторов приводит к тому, что число спортсменов с кардиальной патологией возрастает, и это существенно ухудшает параметры физической работоспособности, качество жизни и снижает показатель спортивного долголетия. К сожалению, соответственно увеличивается и частота внезапной кардиальной смерти спортсменов [92, 100]. Основной причиной внезапной кардиальной смерти спортсменов на сегодня является кардиомиопатия (КМП), включая гипертрофическую и дилатационную, на долю которых приходится около 40 % всех случаев сердечной смерти [92]. Переутомление и недооценка ранних проявлений дисфункции сердечно-сосудистой системы являются одними из основных причин, а часто и единственными, формирования патологии миокарда со снижением физической работоспособности, а иногда и внезапной сердечной смерти.

Исходя из этого, перенапряжение сердечно-сосудистой системы у спортсменов должно быть предметом тщательного изучения с целью разработки методов его ранней диагностики, правильной клинической оценки, рациональных и эффективных методов лечения и, что особенно важно, проведения мер профилактики. Прежде всего это относится к таким факторам, влияя на проявления которых представляется возможным: формирование гипертрофической и дилатационной КМП, возникновение аритмий, опосредованных метаболическими нарушениями, патология ионного обмена.

К развитию перенапряжения чаще всего приводят еженедельный прирост нагрузок более чем на 10 %; увеличение длительности периода интенсивных нагрузок до 3 нед. и более; включение в одну тренировку более одного вида интенсивной развивающей работы; недостаточное восстановление между развивающими тренировками и, наконец, ранняя специализация в детском спорте [61]. Нельзя также исключить влияние таких факторов, как тренировка в болезненном состоянии (особенно после ОРВИ и гриппа), наличие хронических очагов инфекции и использование запрещенных препаратов (анаболических андрогенных стероидов) [1].

Данные последних лет позволяют утверждать, что физические нагрузки – не столько самостоятельная причина, сколько пусковой фактор, способствующий развитию эндогенных экстракардиальных нарушений (вегетативных, эндокринных, иммунных, биохимических и др.) [42, 104]. Именно чрезмерные соревновательные и тренировочные физические нагрузки на фоне интенсификации обмена веществ способствуют активизации патологических процессов в миокарде [62, 102]. Помимо сверхинтенсивных физических нагрузок, в возникновении патологических изменений сердечно-сосудистой системы атлета существенное значение имеет сочетание нагрузок большого объема и/или интенсивности с напряженной умственной деятельностью, свойственной процессу тренировок и соревновательному процессу, особенно у спортсменов высокой квалификации. Огромную роль в этом патологическом процессе в миокарде с последующим развитием КМП играет наличие несанированных очагов хронической инфекции, на фоне которых, при условии продолжения тренировок, изменения в миокарде вследствие физического перенапряжения формируются чаще [14]. Кро-

ме факторов риска, возникающих непосредственно из-за спортивной деятельности (нерациональное использование средств и методов тренировки, отсутствие или недостаточная индивидуализация степени физической нагрузки, приводящей ее к чрезмерности), спортсмены подвержены и другим психотравмирующим влияниям. Это, например, информационный и коммуникативный стрессы, которые создают фон для развития психоэмоциональных нарушений, вызывая перенапряжение психики и нейроэндокринной системы, тем самым срывая регуляцию сердечно-сосудистой системы [56].

Для представителей циклических видов спорта, у которых чаще всего и возникает перенапряжение сердца, характерна эксцентрическая гипертрофия миокарда. Напротив, концентрическая гипертрофия миокарда характерна для видов спорта с преимущественным развитием силы и значительной долей статических нагрузок [78]. При электрокардиографическом исследовании достаточно легко диагностировать основные признаки перенапряжения сердца [80] и, соответственно, назначить фармакологические средства его коррекции. Более обоснованным и логичным является использование таких средств с целью первичной профилактики этого патологического явления при занятиях спортом, что помогает не только сохранить функциональные возможности спортсменов, но и предотвратить ухудшение здоровья и качества их жизни.

Таким образом, при постоянных интенсивных физических нагрузках речь на сегодня идет о планомерном применении средств защиты миокарда – кардиопротекторов. Однако многие из таких фармакологических средств, широко используемых в общей кардиологической практике при умеренных проявлениях дисфункции миокарда, в частности, все препараты триметазидина и мельдония, нельзя применять в спорте высших достижений в связи со вступившими в силу на протяжении 2015–2016 гг. запретами WADA. Мы считаем, что эти запреты не являются обоснованными прежде всего по критерию «вред/польза» [12], которым следует руководствоваться в таких ситуациях, но эта тема является предметом отдельной дискуссии.

**Анализ последних публикаций по теме исследования.** С метаболической точки зрения перенапряжение и последующее формирование патологического

спортивного сердца может сопровождаться многочисленными и разнонаправленными биохимическими сдвигами [60, 66]. Согласно воззрениям одного из ведущих современных спортивных кардиологов профессора А. В. Смоленского [51, 61] и других исследователей [77], к метаболическим сдвигам, влекущим за собой развитие переутомления, перетренированности и перенапряжения, могут относиться различные биохимические перестройки в организме, суммированные нами в таблице (табл. 1). Отсюда вытекает настоятельная необходимость использования в динамике подготовки спортсменов средств защиты миокарда вне тренировочного (фармакологического) характера.

Исходя из данных, приведенных в таблице 1, средства, обладающие кардиопротекторным эффектом, должны влиять как минимум, во-первых, на клеточный метаболизм, во-вторых, на структуру и функцию клеточных мембран, препятствуя их необратимому повреждению во время реперфузии, и, в-третьих, на ионный гомеостаз.

Кардиопротекторы – это фармакологические средства профилактики нарушений и оптимизации функции сердца при нормальных физиологических и патологических условиях. Данный термин, выделяющий целый класс препаратов цитопротекторного и метаболического действия, применяемых для коррекции и восстановления функционального состояния миокарда, появился в медицинской и научной терминологии еще в 1990-х годах [69]. На сегодня сформировалась точка зрения, согласно которой кардиопротекторы – это «лекарственные препараты разных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты, что способствует их выживаемости в условиях ишемии, препятствует формированию метаболического ремоделирования (изменения) миокарда» [7].

К сожалению, в спорте и на сегодня, по нашему мнению и согласно со взглядами других исследователей, использование кардиопротекторов происходит бессистемно,

ТАБЛИЦА 1 – Причины возникновения и последующие функциональные перестройки сердечно-сосудистой системы при интенсивных и длительных физических нагрузках

Метаболические показатели	Направленность изменений в биологических жидкостях и тканях	Причины возникновения	Функциональные перестройки
Гемоглобин	Снижение в крови	Уменьшение количества эритропоэтина в депо, недостаток витаминов (С, группы В), пластических субстратов; окислительный стресс	Ухудшение кислородтранспортной функции крови с последующей гипоксией миокарда
Средний объем эритроцитов	Увеличение	Нарушение структуры и функции мембран эритроцитов, формы и размера клеток	Ухудшение кислородтранспортной функции крови с последующей гипоксией миокарда
Креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, миоглобин	Резкое увеличение в крови	Повышение проницаемости клеточных и субклеточных мембран	Деструкция миокардиоцитов с выходом в экстрацеллюлярный матрикс протеолитических ферментов
Аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза	Резкое увеличение в крови	Повышение проницаемости клеточных мембран гепатоцитов	Дисфункция печени с последующими экстракардиальными нарушениями на ЭКГ
Пируват, лактат, мочевины, креатинин	Резкое увеличение в крови	Активация процессов катаболизма пластических и энергетических субстратов	Снижение скорости процессов восстановления
Промежуточные и конечные продукты перекисного окисления липидов	Увеличение в крови	Гиперактивация активных форм кислорода, угнетение собственных антиоксидантных систем	Нарушение структурно-функционального состояния клеточных мембран с последующей дисфункцией мембраносвязанных ферментов, в том числе, в миокарде
Токсические метаболиты (недоокисленные продукты обмена, молекулы средней массы, аммиак)	Резкое увеличение в крови	Повышение проницаемости клеточных и субклеточных мембран	Угнетение иммунной системы, активности ЦНС, сократительной функции миокарда
Контролируемые электролиты (калий, натрий, магний)	Первоначальное резкое повышение в крови с последующим снижением	Выход из разрушенных миоцитов, недостаточная активность компенсаторных реакций при отсутствии адекватного восполнения	Снижение скорости ментальных процессов, нарушение сократительной способности скелетной мускулатуры и миокарда
Глюкоза (гликоген), АТФ и креатинфосфат	Снижение в крови, мышцах, миокарде	Нарушение процессов энергообразования	Снижение сократительной способности скелетных мышц и насосной функции сердца

без учета основных точек приложения действия, а перечень используемых препаратов достаточно узок [55] и преимущественно сводится к метаболическим средствам [47–49, 91, 104]. Поэтому вполне понятно, что запрет WADA на применение таких наиболее широко распространенных субстанций кардиопротекторной направленности, как триметазидин (Предуктал<sup>MR</sup>, Ангиозил-ретард, Тримексал и др.) и мельдоний (Метамакс, Мидолат, Милдроксин, Милдронат и др.), являющихся метаболитотропными препаратами, вызвал бурную реакцию среди спортивных врачей. Хотим оговориться, что в дальнейшем тексте статьи будут приводиться как разрешенные (преобладающее большинство), так и запрещенные (меньшинство) на сегодня субстанции, поскольку у врача может возникать необходимость применения именно последних в силу специфики патологического состояния у конкретного спортсмена, что потребует получения тера-

певтического разрешения на использование (TUE).

На сегодняшний день известно около 2000 молекул, относительно которых в эксперименте установлен прямой защитный механизм действия на сердце, однако в реальную клиническую практику внедрено значительно меньшее число препаратов с кардиопротекторными свойствами [30]. Механизм действия кардиопротекторов разнообразный и многоплановый, поэтому возникла необходимость формирования четкой классификации, разделяющей фармакологические средства данной категории на виды по их биологическим свойствам и иным факторам [69], которую мы представили схематически следующим образом (рис. 1).

Так, существует разделение кардиопротекторов на два больших типа: **прямого** и **непрямого действия**. Активность первых обуславливается как местным (стабилиза-

ция мембран, сосудорасширяющий эффект, влияние на процесс обмена веществ в кардиомиоцитах), так и центральным воздействием (регуляция сосудистого тонуса благодаря влиянию на структурные элементы ЦНС). Вторые же примечательны тем, что способны уменьшать нагрузку на миокард и вследствие этого предупреждать возникновение функциональных изменений сердечной мышцы [33].

В свою очередь, кардиопротекторы прямого действия подразделяются на некоторые группы, внутри которых тоже есть своя классификация.

**I.** Во-первых, это *регуляторы обмена веществ в миокарде*, подразделенные на несколько подгрупп.

1. Средства с воздействием преимущественно на энергетические процессы, среди которых необходимо назвать триметазидин (Триметазидин, Предуктал<sup>MR</sup>, Ангиозил-ретард), мельдоний (Метамакс, Мидолат, Мил-

дроксин, Милдронат), Панангин (*seu* Аспаркам), АТФ-ЛОНГ, Кратал и др.

Метаболический эффект синтетических аналогов природных гетероциклических соединений триметазидина и мельдония проявляется сохранением энергетического потенциала митохондрий, восстановлением синтеза АТФ и затруднением его гидролиза, поддержанием ионного равновесия и сдвига рН внутри клеток. Все это, модулируя обмен липидов, защищает ткани от свободных радикалов и потенцирует антиоксидантный эффект [81]. На примере Милдроната было экспериментально доказано, что политропное фармакологическое действие таких препаратов связано с ингибированием полифосфоинозитидной системы клеточной сигнализации [65] и таким образом имеет отношение к окислительным, энергетическим биохимическим реакциям, прежде всего к синтезу и транспорту АТФ и усвоению глюкозы, переносу жирных кислот, что уменьшает повреждающее действие окислительного стресса на тканевом уровне, в том числе, на уровне миокардиоцитов.

В частности, один из наиболее широко используемых в спорте до вступления в силу запрета WADA препаратов – это Предуктал<sup>MR</sup>, улучшающий метаболизм в миокарде и нейросенсорных органах при гипоксии и ишемии. Он способен предотвращать снижение внутриклеточной концентрации АТФ (благодаря сохранению энергетического метаболизма клеток), замедлять окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацетил-КоА-тиолазы, что способствует повышению окисления глюкозы и обуславливает защиту миокарда от повреждающего влияния негативных факторов. Препарат также снижает выраженность внутриклеточного ацидоза и степень изменений, происходящих в трансмембранном ионном потоке, проявляющемся при ишемии, уменьшает уровень инфильтрации и миграции полинуклеарных нейтрофилов в реперфузионных и ишемических тканях сердца и способствует снижению размера очага повреждения миокарда. Цитопротекторный эффект триметазидина обусловлен повышением энергетического потенциала и снижением потребности миокарда в кислороде [68]. Важными для спортивной кардиологии факторами являются способности Предуктала<sup>MR</sup> и Ангиозила-ретард увеличивать коронарный резерв, тем самым способствуя замедлению развития

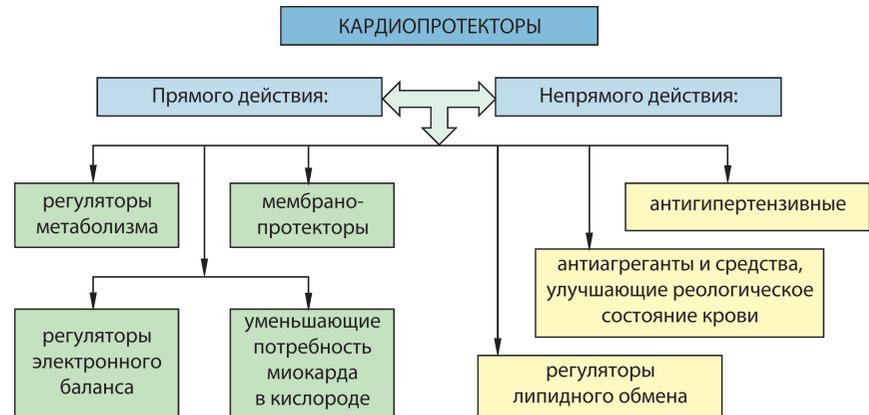


РИСУНОК 1 – Классификация кардиопротекторов

тканевой гипоксии, вызванной интенсивными физическими нагрузками, и повышать сократительную способность миокарда [73]. Данное свойство фармакологических средств на основе триметазидина особенно актуально для спортсменов, поскольку они регулярно сталкиваются с психологическими и физическими стрессами во время тренировок и соревнований. Общими побочными явлениями от приема обоих препаратов являются нечастые аллергические реакции, нарушения со стороны органов пищеварения в виде тошноты, рвоты и гастралгии. Поэтому средства на основе триметазидина не рекомендуются использовать при наличии в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастрит с повышенной кислотностью, гастродуоденит и др.). Нельзя принимать эти препараты при нарушениях функции печени и почек, а также юным спортсменам до 18 лет.

Потребность в современных средствах коррекции реакций организма на стресс и перенапряжение, в том числе перенапряжение сердца, может решаться также включением в фармакотерапевтические схемы препаратов на основе композиций из микроэлементов, витаминов и аминокислот [34]. Среди средств такого типа (Витам, Кардонат и др.) широко известен таурин (продукт денатурации цистеина, т.е. серосодержащая аминокислота) и его фитометаболическая комбинация препарат Кратал, содержащая густой экстракт боярышника. Активное изучение фармакодинамики, фармакокинетики и токсичности Кратала выявило его способность нормализовать синаптическую передачу (тормозная нейромедиаторная функция), регулировать свойства мембран клеток, оптимизируя энергетический и элек-

тролитный обмена, повышать активность иммунной системы и сопротивляемость организма к внешним негативным факторам, улучшать сократительную способность миокарда и стабилизировать сердечный ритм, стимулировать регенераторные свойства тканей при их повреждениях и дегенеративных процессах, понижать токсичность других медикаментов [33]. Такая многогранная фармакологическая активность обеспечила широкие показания к применению Кратала, в том числе и в качестве стресспротектора при нарушениях метаболизма миокарда, включая интенсивные физические нагрузки [45]. Нашел этот препарат свое место в спортивной кардиологии и как ангиопротектор, хотя эти данные немногочисленны [53].

Особое место по эффективности и практически полному отсутствию токсического действия среди этих препаратов занимает АТФ-лонг. Это первый оригинальный отечественный препарат группы прямых кардиопротекторов нового класса лекарственных средств – разнолигандных координационных соединений с макроэргическими фосфатами, оказывающий выраженное кардиопротекторное, энергосберегающее, мембраностабилизирующее, метаболическое действие при острых и хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также при ее перенапряжении и дисфункции у спортсменов. Препарат был получен путем направленного синтеза с учетом результатов многочисленных работ, касающихся защитного действия АТФ, аминокислот, макроэлементов на органы и ткани в период ишемии. Молекула АТФ-лонг синтезирована таким образом, что входящие в ее состав макроэргический фосфат АТФ, ион магния, аминокислота гистидин и ионы калия скоординирова-

ны так, что молекула легко встраивается в различные звенья метаболических процессов, имеет сродство к рецепторам мембран клеток, что определяет ее многостороннее фармакологическое действие [43]. Благодаря оригинальной структуре молекулы она имеет характерное только для нее фармакологическое действие, не присущее в отдельности каждому из ее химических компонентов (АТФ, гистидин,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ), что позволяет препарату оказывать корректирующее воздействие на различные структуры и функции на системном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Так, ионы магния, являющегося естественным антагонистом ионов кальция, обеспечивают отрицательный инотропный эффект на сердечную мышцу, тем самым снижая потребление ею кислорода, уменьшают периферическое сопротивление за счет снижения тонуса гладкомышечных структур сосудов; магний также ингибирует процессы дезаминирования и дефосфорилирования. Ионы калия поддерживают осмотический и кислотно-основной гомеостаз клетки, участвуют в обеспечении трансмембранной разницы потенциалов, активизируют синтез АТФ, креатинфосфата.

Аминокислота гистидин является природной ловушкой свободных радикалов и обеспечивает ингибирование процессов перекисного окисления липидов, тем самым защищая структурные компоненты мембран от переокисления и гидролиза, предотвращая их деградацию. Неорганический фосфор, образующийся после гидролиза АТФ, вместе с имидазольным кольцом гистидина увеличивают емкость клеточного буфера, обеспечивая тем самым более стойкое сохранение структурных элементов клеточной мембраны в условиях ишемии. Сохранение мембранных структур клетки происходит за счет того, что при увеличении клеточного рН имидазольные и фосфатные группы, которые входят в микроокружение мембран, будут освобождать протоны, а при снижении рН наоборот, связывать их, и таким образом, локальное значение рН вокруг мембранных структур будет поддерживаться в пределах физиологических значений, невзирая на изменения внутриклеточного рН, тем самым повышая степень сохранения клеточных структур в условиях гипоксии, в том числе, гипоксии нагрузки [86]. Благодаря вышеизложенным факторам лекарственный препарат АТФ-лонг более эффективен по целому ряду показателей, чем известная

динатриевая соль АТФ, применяющаяся в настоящее время для лечения ряда патологий сердечно-сосудистой системы.

АТФ-лонг является первым таблетированным препаратом в мире, содержащим в своей структуре макроэргический фосфат (АТФ). Выпускается в виде сублингвальных таблеток в двух дозах – 10 и 20 мг активного вещества, что очень удобно для спортсменов в реальных условиях тренировочного процесса. Применение АТФ-лонг сублингвально (под язык) позволяет получить первичный эффект через 20–30 с, что практически равно по скорости наступления действия внутривенному введению препаратов. Большим преимуществом, по сравнению с другими подобными препаратами, является отсутствие токсичности и побочного действия, что присуще именно метаболитотропным субстанциям [45]. Результаты углубленных экспериментальных исследований обосновали [9], а данные относительно практического применения АТФ-лонг показали весьма высокую активность этого препарата у спортсменов [21].

2. Кардиопротекторные анаболические средства, к которым относятся метилурацил, инозин (Рибоксин, Адексор, Дибикор, Инозие-Ф), калия оротат и др.

Инозин и широко распространенный в спорте фармакологический препарат на его основе Рибоксин по клинко-фармакологической группе относится к числу средств, способных улучшать метаболизм тканей, прежде всего, миокарда, в условиях гипоксии и ишемии. Инозин является производным нуклеозида пурина – предшественника АТФ, что и обуславливает биохимический механизм включения препарата в реакции метаболической защиты миокарда. Проникая внутрь клетки, он способен повышать энергетический баланс миокарда, оказывать антиаритмическое и антигипоксическое воздействие и улучшать коронарное кровообращение. Инозин также способствует активации ксантиндегидрогеназы, стимулирует производство нуклеотидов и уменьшает агрегацию форменных элементов крови, снижая ее вязкость, активизирует репарацию тканей (в частности, слизистой оболочки пищеварительного тракта и миокарда).

Рибоксин как препарат на основе инозина может принимать непосредственное участие в обмене глюкозы и способствовать активации обмена при наблюдающихся условиях гипоксии и недостатке АТФ, активи-

ровать метаболизм пировиноградной кислоты, которая необходима для нормального тканевого дыхания, повышать активность ряда ферментов в цикле Кребса, а также увеличивать силу сокращений сердца и способствовать полному расслаблению миокарда в диастоле, увеличивая таким образом ударный объем. Ранее широко употребляемый в практике спортивной подготовки как эргогенное средство Рибоксин постепенно сдал свои позиции в связи с наличием у него выраженных побочных явлений, таких, как гиперемия, отеки лица, накопление в крови и тканях мочевой кислоты с последующим возникновением подагры и др.; возможны также аллергические реакции в виде крапивницы, кожного зуда [36, 50]. Среди препаратов на основе инозина, несомненно, лидирующее положение на сегодня занимает японский препарат Инозие-Ф, представляющий собой инозин в таблетированной форме, достаточно часто применяемый за рубежом и обладающий антиаритмическим, разрешенным анаболическим, антигипоксическим действием [36, 50].

3. Антиоксидантные метаболитотропные средства, пожалуй, являются самыми многочисленными в группе препаратов с регуляторным действием на миокардиоциты (Эссливер, Липин, Ритмокор, Тиотриазолин, кислота аскорбиновая, токоферола ацетат и др.). Целесообразность и эффективность использования антиоксидантов природного [97] и синтетического [79] происхождения в качестве кардиопротекторов показана в спорте достаточно давно.

Препараты на основе эссенциальных жирных кислот (Эссенциале, Эссливер, Липин и др.) по своему первоначальному предназначению являются гепатопротекторами, поскольку обладают свойством нормализовать мембрану клеток печени, непосредственно встраиваясь в их мембрану [36, 60]. Их кардиопротекторное действие выражено значительно слабее и реального практического значения в спортивной кардиологии они не имеют; кроме того, использование таких фармакологических средств в качестве кардиопротекторов экономически неоправданно в связи с высокой ценой и большой суточной дозировкой (2 раза в день по три капсулы) [55].

Среди представителей данной группы своей многовекторностью воздействия выделяется украинский оригинальный комбинированный препарат Ритмокор,

действующим началом которого является 2,3,4,5,6-пентагидроксикапроновая (глюконовая) кислота в виде магниевой и калиевой солей. До последнего времени Ритмокор преимущественно использовался при лечении сердечно-сосудистой и неврологической патологии [39]. Препарат обладает многогранным позитивным действием, проявляя себя как антиоксидант и мембраностабилизатор, что и обуславливает его выраженное кардиопротекторное и эргогенное действие у спортсменов [35]. Предпосылкой применения у спортсменов препарата стало наличие у него антиоксидантного и мембранотропного действия [95], поскольку на этих метаболических звеньях – первичных и универсальных в цепи нарушений гомеостаза организма – базируются и патогенетические методы его (гомеостаза) коррекции. В экспериментальных исследованиях с искусственными монослойными мембранами на основе дистеароилфосфатидилолина показано, что в механизме реализации фармакологического эффекта Ритмокора важную роль играет его действие на основные сигнальные системы клетки – аденилатциклязную та полифосфоинозитидную [57]. Кроме того, было установлено позитивное действие данного препарата на структуру и функцию эритроцитарных мембран с последующим улучшением кислородтранспортной функции крови спортсменов [17], что также является косвенным фактором улучшения работы сердца, особенно при аэробном обеспечении мышечной деятельности [18]. Метаболическая активность препарата в плане улучшения энергообразования обусловлена активацией пентозного шунта окисления глюкозы, являющегося поставщиком энергетических эквивалентов как для гликолиза [99], так и для аэробного окисления [105]. Ритмокор в качестве кардиопротектора у спортсменов назначают перорально в течение как минимум 14 дней, причем в первые пять дней по 0,72 г (две капсулы) трижды в сутки, а с шестого дня – по 0,36 г с такой же кратностью приема.

В настоящее время в клинической практике широко используется разработанный в Украине в 1990-х годах синтетический антиоксидант Тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат), для которого характерна высокая цитопротекторная активность независимо от тканевого типа клеток, модулирующее действие в условиях нормы и развития патологии, что является

отражением универсального механизма его действия [28]. Прежде всего, препарат оказывает в условиях ишемии положительное влияние на энергетический обмен. За счет активации малат-аспаратного шунта он обеспечивает окислительную продукцию энергии, повышая уровень АТФ, снабжая протонами транспортную цепь, усиливая утилизацию восстановительных пиридин-нуклеотидов и окислительного углеводного метаболизма. Тиотриазолин тормозит образование активных форм кислорода в биоэнергетических реакциях, снижает патологический синтез липидов и значительно стимулирует синтез протеинов [44]. Это указывает на усиление процессов адаптации в клетках, обеспечивающее перестройку метаболизма ткани в условиях гипоксии без повышения потребности в кислороде и образования свободных радикалов [28]. Уменьшая концентрацию таких активных форм кислорода, как супероксидный анион-радикал кислорода и пероксинитрит, Тиотриазолин снижает степень окислительной модификации ряда белковых структур антиоксидантных ферментов, сохраняет тиосульфидное равновесие и способствует синтезу ряда факторов, повышающих устойчивость клетки к экстремальным воздействиям [16]. В этом заключается тесная связь защитного антиоксидантного действия метаболитных средств с их энергообеспечивающими свойствами [33]. Тиотриазолин предупреждает иницирование активных форм кислорода путем реактивации антирадикальных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Антиоксидантные свойства Тиотриазолина проявляются благодаря наличию в его структуре молекулы тиола серы, который обладает окислительно-восстановительными свойствами, и третичного азота, который связывает избыток ионов водорода. Действие Тиотриазолина реализуется на всех этапах развития гипоксических и ишемических повреждений на уровне клеток миокарда и центральной нервной системы [70]. Данный препарат благодаря уникальной структуре молекулы имеет свойства как прямого, так и непрямого кардиопротектора, т.е. действует непосредственно как метаболический препарат, нормализуя энергетические процессы в кардиомиоците, и опосредованно, оказывая антиагрегантный эффект и улучшая реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы [46]. Кроме

того, при изучении антиаритмогенного действия препарата установлено, что Тиотриазолин повышает концентрацию ионов  $\text{Na}^+$  в плазме и предупреждает ее повышение в эритроцитах и миокарде в условиях экспериментальной аритмии, уменьшает калий-натриевый коэффициент в плазме, увеличивает содержание ионов  $\text{K}^+$  и калий-натриевый коэффициент в эритроцитах и миокарде [11]. Вышеизложенное обосновывает целесообразность использования Тиотриазолина в практике спортивной подготовки и спортивной кардиологии.

4. Стимуляторы пируват-дегидрогеназы: L-карнитин (Элькар, Кардонат), дихлорацетат (в последние годы в связи с достаточно высокой токсичностью практически в спорте не используется). L-карнитин – это биологически активное вещество (по химической природе – аминокислота  $\gamma$ -бутиробетамин), играющее в организме чрезвычайно важную роль в обмене веществ и энергии. Следует отметить, что D-стереоизомер карнитина не только не обладает биологической активностью, но и является токсичным [85]. Основная физиологическая роль L-карнитина – транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии через внутреннюю мембрану этих субклеточных структур непосредственно в кристы, где и происходит метаболизм этих веществ с выделением энергии [98]. Как показали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 2007 г. в Италии, назначение L-карнитина в суточной дозе 2 г в течение шести месяцев приводило к повышению умственной и физической активности. Испытуемые отмечали улучшение настроения, повышение выносливости и работоспособности, поднятие общего тонуса [76].

Дефицит L-карнитина, считающегося витаминоподобным соединением, в организме обычно сопровождается мышечной слабостью, гипотонией, нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы и печени, а также ЦНС в виде быстрой утомляемости, сонливости или раздражительности [37]. Недостаточность карнитина особенно быстро формируется у спортсменов, поскольку при интенсивных физических нагрузках часто возникает дефицит данного метаболита [84]. Поскольку L-карнитин способствует  $\beta$ -окислению жирных кислот в скелетных мышцах и тем самым участвует в аэробном образовании энергии, он улуч-

шает обеспечение потребности клеток в кислороде [29], является важным компонентом оптимизации энергетического баланса и роста общей выносливости организма спортсменов [40]. Кроме активации анаэробного метаболизма в митохондриях, механизмы кардиопротекторного действия L-карнитина, согласно данным современной научной литературы, включают уменьшение токсического влияния свободных жирных кислот на кардиомиоцит (за счет угнетения процессов свободнорадикального окисления), стабилизацию мембран митохондрий, торможение апоптоза (программируемой клеточной смерти), улучшение эндотелийзависимой вазодилатации и микроциркуляции [75]. В случае применения экзогенного L-карнитина после ликвидации ишемии кардиомиоциты переключаются на более выгодное окисление свободных жирных кислот: происходит их обратный ток из цитозоля в митохондрии по карнитинового челночному механизму [101].

L-карнитин способствует улучшению детоксикационной функции печени, синтеза белка и гликогена, более активному расщеплению молочной и пировиноградной кислот (за счет поддержки соотношения коэнзимов КоА/ацилКоА) [103]. Такое действие L-карнитина у спортсменов вносит вклад в снижение в крови и скелетных мышцах избытка лактата, который рассматривается как одна из наиболее существенных причин развития утомления и последующего перенапряжения, в том числе, и сердечно-сосудистой системы. Соответственно, с теоретических позиций, использование L-карнитина у спортсменов позволяет уменьшить долю анаэробного лактатного энергообразования и увеличить вклад более эффективной аэробной энергопродукции, повышая активность дыхательной цепи в мышцах и работоспособность при интенсивных физических нагрузках [2].

На сегодня L-карнитин широко применяется в спорте как эргогенное средство в виде диетических добавок моно- и поликомпонентного состава (Арнебия L-карнитин, QNT, Карни-плас) [40] и препаратов (Элькар, Кардонат) у представителей разных видов спорта [22, 23], а также в качестве медикаментозных средств в спортивной медицине и кардиологии [71]. Показано, что назначение L-карнитина (в виде препарата Элькар) юным спортсменам – представителям игровых и сложнокоординационных видов

спорта – в дозе 50–75 мг · кг<sup>-1</sup> в сутки на протяжении четырех недель способствует позитивному влиянию на общее самочувствие и состояние сердечно-сосудистой системы, уменьшению лабораторно-инструментальных проявлений дистрофии миокарда стрессорного и физического перенапряжения [2]. При изучении курсового влияния L-карнитина (в виде диетической добавки в суточной дозе 2 г в течение трех недель) на активность маркерных ферментов миокардиоцитов у спортсменов, которые тренируются в основном на развитие выносливости, отмечалось достоверное снижение доли лиц ( $p = 0,006$ ) с гиперферментемией кардиального генеза (МВ-фракция креатинфосфокиназы) [15].

Особо хотелось бы остановиться на препарате Кардонат в связи с высокой сбалансированностью его состава, поскольку молекула L-карнитина, имеющая невысокую молекулярную массу, самостоятельно в клетку практически проникать не может [89] и требует наличия «транспортёров» в виде витаминов группы В и незаменимых аминокислот (глутаминовая, лизин, аспарагиновая) [85]. Коэнзимы витаминов, основная биохимическая роль которых заключается в переносе химических групп в динамике различных биохимических реакций, играют также важную роль в организме [68] и входят в состав Кардоната. Высокая эффективность действия препарата определяется синергическим действием его компонентов. В состав каждой капсулы входят L-карнитин – 100 мг, предшественник L-карнитина аминокислота лизин – 50 мг, а также коферментные формы витаминов группы В: цианокобаламина в виде кобамамида – 1 мг, тиамин в виде кокарбоксилазы – 50 мг и пиридоксина в виде пиридоксаль-5-фосфата – 50 мг. Данный комбинированный препарат обеспечивает возможности для эндогенного синтеза самого L-карнитина [38].

Кардонат является фармакологическим препаратом, который характеризуется широким спектром терапевтического действия и не имеет аналогов [10]. Анализ данных, полученных с использованием субъективных критериев оценки влияния Кардоната на организм спортсменов (анкетирование и физикальное обследование), указывает на высокий профиль безопасности применения препарата и его эффективности в практике спортивной подготовки и обеспечения гомеостатического равновесия [23]. Резуль-

таты единичных исследований использования в спортивной медицине Кардоната как представителя метаболических полипротекторов указывают на его несомненную эффективность в комплексном лечении физического переутомления, астении и перенапряжения сердца у спортсменов [63].

5. Регуляторы поступления глюкозы, к которым относится глюкозо-инсулино-кальцевая смесь, достаточно широко и сегодня применяемая в клинической кардиологии, однако, эта лекарственная форма неудобна для использования у спортсменов в связи с внутривенным способом введения (относится к запрещенным методам: Класс М2. Химические и физические манипуляции) и запретом WADA на применение инсулина (Класс S4. Гормоны и метаболические модуляторы); поэтому при необходимости ее использования для оказания кардиологической помощи в спорте следует получить TUE.

6. Ингибиторы β-окисления жирных кислот, к которым, прежде всего, относится уже упоминавшийся триметазидин, а также современный представитель данной подгруппы фармакологических средств – ранолазин (Ранекса®), регулирующий поздний натриевый и кальцевый ток через мембрану [107]. В основе действия этого инновационного препарата лежат механизмы уменьшения проявлений ишемии миокарда. Ранолазин, действующее вещество оригинального препарата Ранекса®, является мощным ингибитором позднего натриевого тока. Путем селективного торможения этого процесса ранолазин предотвращает перегрузку кардиомиоцитов ионами натрия, тем самым блокируя обратный натриево-кальцевый обмен и, соответственно, накопление ионов кальция в клетке. Это способствует улучшению механической и электрической функций миокарда через улучшение диастолического расслабления и коронарного кровотока без влияния на параметры гемодинамики и независимо от них. Благодаря такому механизму действия препарат разрывает порочный круг ишемии, восстанавливая баланс между доставкой и потреблением кислорода миокардом. Механизм действия ранолазина уникален и принципиально нов, что выгодно отличает его от других классов кардиопротекторных препаратов. Высокая эффективность и параметры профиля безопасности ранолазина были изучены в крупных многоцентровых клинических исследованиях

ТАБЛИЦА 2 – Классификация миокардиальных цитопротекторов в зависимости от их основного метаболического вектора

Вид метаболизма	Группы средств и биохимическое звено их воздействия	Препараты, диетические добавки
Энергетический	Макроэргии и их компоненты	АТФ-лонг, Рибоксин, Инозин, Инозие-Ф, Неотон (Фосфокреатин)
	Субстраты цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса)	Янтарная кислота и ее производные, Мексидол, Мексикор, Лимонтар и др.; БАД Янтавит, ЯнтарИн-Спорт и др.
	Компоненты дыхательной цепи	Никотинамид, Цитохром С, Коэнзим Q (убихинон) и др.
Углеводный	Метаболиты гликолиза и пентозофосфатного цикла	Глицеральдегид-3 фосфат (в эксперименте), Ритмокор, инулины
Липидный	Субстраты обмена липидов	Эссенциале, Липин, Эсливер
	Модуляторы липидного обмена	Триметазидин, Мельдоний (милдронат); L-карнитин (Кардонат, Элькар; Арнебия L-карнитин, QNT, Карни-Плас и др.)
	Антиоксиданты	Тиотриазолин, Кверцетин; биофлавоноиды, Эноант
	Мембраностабилизаторы	Полиненасыщенные жирные кислоты (Эпадол, Норвесол, Омакор, Атероблок, Омега-3, Омега-6, ВитрумКардио-Омега3 и др.)
Белковый	Пуриновые и пиримидиновые основания	Метилурацил, Калия оротат, Натрия нуклеинат
	Аминокислоты и их препараты, дипептиды	Таурин, Кратал, Глицин, Метионин, Даларгин, Неопент и др.
	Гамма-аминомасляная кислота и ее производные	Ноотропил, Пирацетам, Аминалон, Пикамилон, Пантогам и др.

(MARISA, CARISA, ROLE, ERICA, MERLIN-TIMI, TERISA), в которых приняли участие более 8 тыс. пациентов. Ранолазин оказывает эффективное антиангинальное и антиишемическое действие, достоверно повышает толерантность к физической нагрузке у кардиологических пациентов [107]. Вполне вероятно, что и в спортивной кардиологии этот препарат ждет большое будущее.

7. Ингибиторы карнитин-пальмитоолинтрансферазы: Этомоксир, Оксфеницин, Пергексидин, Аминокарнитин. Нужно отметить, что в практике спортивной кардиологии представители последней подгруппы сегодня практически не используются, но имеют широкие перспективы для своего применения в связи с позитивным действием на процессы энергообеспечения кардиомиоцитов [47, 49].

Однако существует и другая классификация средств этой подгруппы, относящихся к прямым кардиопротекторам – фармакологическим средствам регуляции обмена веществ в миокарде (миокардиальных цитопротекторов), предложенная украинскими фармакологами членом-корреспондентом НАН Украины и НАМН Украины И. С. Чекма-

ном и профессором Л. Т. Киричек и построенная на учете основных направлений действия данных препаратов (табл. 2) [цит. по: 45; с изменениями и дополнениями автора].

К сожалению, широта спектра и разноплановость метаболических влияний не позволяют четко систематизировать метаболитотропные и метаболитные кардиопротекторы. Данный класс препаратов очень разнообразен как по химической структуре (составу), так и по механизму действия, фармакокинетике и фармакодинамике отдельных медикаментозных средств [67]. Поэтому, с нашей точки зрения, большинство из них часто вполне обоснованно рассматривается в соответствии с преобладающей направленностью действия на то или иное метаболическое звено (табл. 3).

В большинстве клинических ситуаций кардиопротекторы метаболического действия играют вспомогательную роль, но если нарушения метаболизма являются основным патогенетическим механизмом, что наглядно продемонстрировано на примере хронического перенапряжения сердечно-сосудистой системы спортсменов, то именно эти препараты становятся основой профилактики и коррекции функциональных нарушений [2, 3].

Приведенные данные показывают немногочисленные, к сожалению, разрешенные в спорте на сегодня возможности использования метаболических кардиопротекторов, которые заключаются, во-первых, во влиянии на звено биотрансформации L-карнитина, что в конечном итоге не только защищает миокардиоцит, но и способствует активизации процессов энергообразования при аэробных нагрузках, а, во-вторых, в ускорении биосинтетических процессов в митохондриях под влиянием янтарной кислоты (сукцината), что приводит к увеличению образования АТФ, а также в стабилизации клеточных и субклеточных мембран в кардиомиоците.

II. Во-вторых, к прямым кардиопротекторам относятся **средства, оказывающие воздействие на электролитный баланс в клетках сердечной мышцы**. Это активаторы калиевых каналов (препараты, способствующие открытию  $K^+$ -каналов гладкомышечных клеток, что приводит к выходу ионов калия во внеклеточное пространство), обладающие периферическим вазодилатирующим эффектом и снижающие нагрузку на сердце, которые также подразделяются на три подгруппы.

1. Средства и препараты, открывающие АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы. Это представители новой группы кардиопротекторов, которые способствуют открытию  $K^+$ -каналов гладкомышечных клеток, что приводит к выходу ионов калия во внеклеточное пространство; обладают периферическим вазодилатирующим эффектом: никорандил (Икорел, Никогед), миноксидил, пинацидил (Алерана). В частности, имеющийся на украинском фармацевтическом рынке препарат Икорел представляет собой никотинамидный эфир и является новым вазодилататором с двойным механизмом действия, который заключается в том, что лекарственные препараты на основе никорандила оказывают следующие эффекты. Во-первых, никорандил активизирует открытие кальциевых каналов, что сопровождается гиперполяризацией клеточных мембран гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, вызывая ее релаксацию, что, в свою очередь, приводит к расширению артериальных сосудов. Этот сосудорасширяющий эффект вызывает снижение постнагрузки на миокард [50]. Во-вторых, никорандил повышает уровень внутриклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата, что вызывает релаксацию гладких

ТАБЛИЦА 3 – Классификация метаболических и метаболитотропных препаратов по основной направленности влияния на биохимические реакции в миокарде [цит. по: 67]

Группа	Препарат	Механизм действия
Регуляторы поступления субстратов в кардиомиоциты	Глюкозо-инсулино-калиевая смесь	Стимуляция транспорта глюкозы в кардиомиоциты, активация гликолиза, снижение концентрации жирных кислот в крови и их доступности для кардиомиоцитов
	Глюкагоно-подобный пептид	Стимуляция транспорта глюкозы в кардиомиоциты
Ингибиторы карнитинпальмитол-трансферазы (КПТ)	Пергексидин	Ингибирование КПТ-1 и КПТ-2
	Этомоксир, Оксфеницин	Ингибирование КПТ-1
	Аминокарнитин	Ингибирование КПТ-2
Ингибиторы β-окисления жирных кислот	Триметазидин	Ингибирование β-окисления жирных кислот, блокирование длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы, активация фосфатидилинозитолсинтетазы
Стимуляторы пируватдегидрогеназы	Дихлорацетат	Активация фермента пируватдегидрогеназы
	L-карнитин	Элиминация из митохондрий ацетил-КоА, стимуляция пируватдегидрогеназы, ингибирование КПТ-1
Препараты с другими механизмами действия	Мельдоний	Ингибирование бутиробетаингидроксилазы, уменьшение синтеза эндогенного карнитина в печени и его доступности для кардиомиоцитов
	Инозин	Метаболизм рибозо-5-фосфата, активация обмена глюкозы через пентозный цикл, повышение активности ряда ферментов цикла Кребса
	Кокарбоксилаза	Уменьшение содержания α-кетокислот и проявлений ацидоза
	Фосфокреатин	Физиологические эффекты креатинфосфата
	Коэнзим Q10	Перенос электронов в митохондриях, антиоксидантный эффект

мышечных клеток, особенно в венозных сосудах, и может быть обусловлено присутствием нитратного радикала в молекуле никорандила. Сосудорасширяющее действие никорандила в отношении венозных сосудов приводит к снижению преднагрузки желудочков сердца. В-третьих, никорандил обладает прямым сосудорасширяющим эффектом как в отношении нормальных, так и патологических коронарных артерий без индуцирования синдрома «обкрадывания» коронарных артерий [36]. Более того, снижение конечно-диастолического давления в левом желудочке и напряжения стенки артериальных сосудов индуцирует снижение экстравакулярных параметров коронарной резистентности. Эти гемодинамические эффекты фармакологических средств на основе никорандила повышают интенсивность кровотока в стенозированных коронарных

артериях и улучшают снабжение кислородом миокарда. Никорандил обладает высокой спазмолитической активностью, выявленной как в системе *in vitro*, так и *in vivo* [50]. Этот лекарственный препарат уменьшает выраженность спазма коронарных сосудов, индуцированного метахолином и норадреналином (норэпинефрином). Непосредственного эффекта на сократимость миокарда никорандил не оказывает. При экстраполяции на спортивную деятельность это означает, что использование кардиопротекторов подобного типа может существенно смягчить проявления спазма коронарных артерий, вызванного физическим и психоэмоциональным стрессом (с биохимической точки зрения проявляющимися, прежде всего, как оксидативный стресс) [24, 58, 83], что приводит к улучшению коронарного кровотока и увеличению насосной функции миокар-

да. К сожалению, на сегодня мы практически не нашли работ, подтверждающих использование никорандила в практике подготовки спортсменов.

2. Выборочные (селективные) блокаторы медленных кальциевых каналов. К этим препаратам принадлежат блокаторы первого и второго поколения: верапамил (Изоптин, Финоптин), нифедипин (Адалат, Коринфар), амлодипин (Норваск), дилтиазем (Диазем, Клентиазем), фелодипин (Плендил), ранолазин (Ранекса) – субстанция, регулирующая поздний кальциевый ток через мембрану, и др.

3. Ингибиторы Na<sup>+</sup>-каналов и H<sup>+</sup>-каналов (Карипозид, Амилорид, вновь ранолазин (ранекса), являющийся также регулятором позднего натриевого тока, и предотвращающий перегрузку кардиомиоцитов ионами натрия, и др.).

**III. В-третьих, к группе прямых кардиопротекторов относятся фармакологические препараты, стабилизирующие и/или защищающие мембрану клеток миокарда (мембраностабилизаторы или мембранопротекторы).**

1. К данной подгруппе преимущественно относятся средства с антиоксидантным действием: витамин Е (токоферола ацетат), Метионин, фосфокреатин (Неотон), эссенциальные фосфолипиды (Эссливер, Эссенциале, Липин), средства на основе янтарной кислоты и ее производных, Корвитин. Нужно отметить, что это вносит некоторую путаницу в достаточно четкую систему классификации прямых кардиопротекторов, поскольку метаболитотропные антиоксидантные препараты (витамины А и Е, Липин, Ритмокор, Тиотризолин и др.), которые принадлежат к четвертой подгруппе метаболических регуляторов, также оказывают выраженный мембранопротекторный эффект. К счастью, путаница эта легко объяснима с точки зрения многовекторности фармакологических субстанций, согласно которой один и тот же препарат в системе классификации может относиться к разным классам и группам [36, 50].

Собственно янтарная кислота, являющаяся компонентом цикла Кребса, при экзогенном введении в клетку в связи с низким проникновением ее через биомембрану (плазмолемму) не является достаточно терапевтически эффективной [89], в то время как ряд авторов ошибочно постулирует высокий терапевтический эффект сукцината в спорте

[74]. Поэтому в клинической фармакологии и фармакологии спорта должны использоваться именно соли и производные янтарной кислоты, а также композиции на ее основе [59, 90]. Согласно результатам проведенного ранее квантово-фармакологического исследования с использованием программы PASS Inet относительно соответствия структуры молекулы ее биологическим свойствам, самой янтарной кислоте [52] и такому производному янтарной кислоты, как ее диметиламиноэтиловый эфир [72], присущи разные виды фармакологической активности, в частности, антиоксидантная, антиагрегантная, антигипоксическая, антитоксическая, иммуномодулирующая, гепато- и кардиопротекторная. Прогноз указывает также на свойство янтарной кислоты регулировать обмен липидов. Указанные свойства являются очень полезными для улучшения метаболизма миокарда при физических нагрузках, и потому создаются условия для дальнейшего рассмотрения янтарной кислоты как эргогенного и кардиопротекторного средства с необходимостью изучения тонких механизмов его влияния на физическую работоспособность [52], что и было показано в дальнейших исследованиях [19].

Один из широко используемых в медицине и спортивной кардиологии производных янтарной кислоты препарат Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) имеет ноотропное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее, церебропротективное, адаптогенное действие, что повышает резистентность организма к экстремальным факторам, таким, как физическая нагрузка, гипоксия, смена часовых поясов и температурного режима, при одновременной высокой биодоступности и очень незначительных побочных эффектах [36, 50]. Препарат тормозит перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантной системы, активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшает энергетический обмен в клетке, способствует поддержанию уровня макроэргов, в том числе, и при стрессовой гипоксии. Мексидол активизирует внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот, ферментативные процессы цикла Кребса, способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению АТФ. Препарат восстанавливает структуру и функции мембран, оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы, транспортные

системы нейромедиаторов, рецепторные комплексы (ГАМК-бензодиазепиновый, ацетилхолиновый) и улучшает синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга. Как кардиопротекторное средство Мексидол в спорте показал высокую эффективность не только в отношении кардиопротекции, но и как эргогенное средство [55].

Достаточно широко в спортивной медицине применяются и диетические добавки на основе янтарной кислоты и ее солей (прежде всего натрия сукцината) [6, 27]. Хорошо изучено влияние подобной добавки украинского производства «ЯнтарИн-Спорт», содержащей 1 г сукцината натрия, аспаригиновую кислоту и витамины группы В, применение которой у спортсменов показало наличие антиоксидантных и мембранопротекторных свойств, что определило высокий эргогенный и кардиопротекторный эффект данного фармакологического средства [20].

Эссенциальные фосфолипиды (Эсливер, Эссенциале, Липин), обычно считающиеся гепатопротекторными препаратами метаболического типа, также проявляют и мембраностабилизирующее действие на уровне мембран миокардиоцитов, которое выражено весьма слабо [45]. Этот факт определяет нецелесообразность использования данных препаратов как прямых кардиопротекторов в спортивной медицине и практике подготовки спортсменов.

Общность метаболического биохимизма, взаимосвязь между разными видами обмена веществ и универсальность окислительно-энергетического процесса лежат в основе терапевтической эффективности метаболических лекарств, среди которых антиоксиданты наиболее способны объединять все эти процессы и восстанавливать метаболический гомеостаз организма. Именно поэтому препараты метаболического действия антиоксидантного типа относятся к средствам патогенетической терапии с неспецифическим выражением первичных фармакологических реакций [33].

2. Некоторые исследователи к подгруппе мембранопротекторов группы прямых кардиопротекторов причисляют и антиаритмические средства (Афобазол, Дизопирамид, Пропафенон и др.), прежде всего те, антиаритмический эффект которых базируется на блокаде кальциевых [106] и калиевых каналов [94]. К таким кардиопротекторным средствам принадлежит и современный препарат Соталол (украинский Соритмик) —

комбинация D- и L-изомеров, вследствие чего он сочетает свойства неселективного блокатора  $\beta$ -адренорецепторов и блокаторов калиевых каналов.

IV. В-четвертых, к кардиопротекторам прямого действия принадлежит фармакологические **средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде**. Их представителями являются различные по механизму опосредованного действия на миокард препараты.

1. Бета-адреноблокаторы Бетаксоллол, Эсмолол, карведилол (Кориол), биспролол (Конкор, Бипрол, Бисогамма), метопролол сукцинат (Беталок), небиволол (Небилет, Бинелол) и др.  $\beta$ -блокаторы внесены в Запрещенный список-2016 [31] и в ряде видов спорта запрещены в соревновательный период, а также вне соревнований, что определяет определенную опасность использования их спортсменами с точки зрения антидопингового законодательства. Кроме того, этим мощным фармакологическим средствам в определенной степени присущ «синдром отмены», который выражается в негативной реакции организма, возникающей в ответ на прекращение действия лекарственного препарата; нередко синдром отмены проявляется возникновением ухудшения проявлений дисфункции сердечно-сосудистой системы.

2. Органические нитраты Нитроглицерин, Изосорбида динитрат, Кардикет, современные спреи пролонгированного действия (Изомак, Изокет, Изо-Лонг и др.), хотя и могут приводить к расширению коронарных сосудов, но бесконтрольно в практике подготовки у спортсменов использоваться не должны. Одним из проявлений синдрома отмены нитратов, также присущему и этой группе препаратов кардиопротекторного действия, может быть появление эпизодов бессимптомной гипоксии/ишемии миокарда [93].

3. Перспективными для спортивной кардиологии могут стать препараты/средства натрийуретического пептида, самым распространенным представителем которых является Несиритид (Nesiritide). Это рекомбинантный препарат натрийуретического пептида типа В (BNP), который выделяется в желудочках сердца. Он снижает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  в почечных канальцах, увеличивая таким образом натрийурез и скорость клубочковой фильтрации, расширяет афферентные артериолы в ткани почечных канальцев

и суживая – эфферентные, расслабляет гладкие мышцы сосудов и снижает артериальное давление, что в итоге уменьшает нагрузку на сердце. Однако на сегодня данных, свидетельствующих о доказательной эффективности использования таких препаратов у спортсменов, в научной литературе не найдено.

**Заключение.** Таким образом, несмотря на репрессивность тактики WADA в отношении использования фармакологических

субстанций, способных поддержать на высоком уровне системы жизнеобеспечения и стимулирования эргогенных способностей организма спортсмена, в распоряжении спортивного кардиолога при необходимости остается достаточный арсенал медикаментозных средств, показавших свою эффективность для профилактики и лечения проявлений патологического спортивного сердца. Достаточно широк и перечень тех препаратов, которые доказали целесоо-

бразность своего использования в клинической кардиологии, а их свойства открывают путь к проведению экспериментальных исследований в качестве спортивных кардиопротекторов, а также с целью оценки эффективности данных субстанций в практике подготовки спортсменов в качестве фармакологических средств защиты миокарда и обеспечения его адекватного функционирования в условиях напряженной мышечной деятельности.

## Литература

- Акилов М. В. Методические рекомендации по проблемам подготовки спортсменов Украины к Играм XXIX Олимпиады 2008 года в Пекине / М. В. Акилов, В. И. Бобровник, Л. М. Гунина [та співавт.] // Наука в олимп. спорте. – 2007. – № 3, спецвып. – 170 с.
- Балькова Л. А. Обоснование использования L-карнитина в спортивной медицине / Л. А. Балькова, С. А. Иванский, О. А. Пиксайкина, Ю. А. Ефимова // Спорт. медицина: наука практика. – 2011. – № 1. – С. 22–29.
- Безуглая В. Перенапряжение сердечно-сосудистой системы у спортсменов: причины, проявления, диагностика, профилактика / В. Безуглая. – Наука в олимп. спорте. – 2016. – № 1. – С. 25–32.
- Белоцерковский З. Б. Сердечная деятельность и функциональная подготовленность у спортсменов / З. Б. Белоцерковский, Б. Г. Любина. – М.: Сов. спорт, 2012. – 548 с.
- Березов В. М. «Спортивное сердце» и клинические методы его оценки / В. М. Березов // Архив клин. и эксперим. медицины. – 2003. – Т. 12, № 1. – С. 99–101.
- Богданова Л. А. Клинический опыт применения препаратов янтарной кислоты (Янтавита и Митомина) / Л. А. Богданова, Е. М. Жеребкер, Н. И. Косьяков, Е. И. Маевский // Рос. биомед. журн. – 2001. – Т. 21. – С. 127–128.
- Богущ А. В. Влияние применения кардиоцитопротекторов при кардиохирургических вмешательствах на развитие миокардиальной дисфункции в послеоперационном периоде / А. В. Богущ, А. Ю. Сморгалов, Ю. Д. Бричкин, Е. В. Сандалкин // Мед. альм. – 2015. – № 3 (38). – С. 120–124.
- Бурякина Т. А. Клинико-диагностические особенности кардиологического обследования спортсменов / Т. А. Бурякина, Д. А. Затеишиков // Труд. пациент. – 2011. – Т. 9, № 2–3. – С. 34–41.
- Вдовенко Н. В. Мембранотропні властивості препарату «АТФ-ЛОНГ» / Н. В. Вдовенко, О. М. Ляхов, С. Є. Могилевич, С. А. Олійник // Сучасні проблеми науки та освіти: матеріали V Міжнар. міждисципл. наук.-практ. конф. – Х.: Видав. центр Харк. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна, 2004. – С. 74.
- Волосовец О. П. Досвід застосування Кардонату в сучасній практиці дитячої кардіоревматології / О. П. Волосовец, С. П. Кривопустов, Т. С. Мороз // Соврем. педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 147–152.
- Волошин Н. А. Клиническое применение тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. А. Волошин, В. А. Визир, И. Н. Волошина // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 21–22 (230–231) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4162>.
- Всемирный Антидопинговый кодекс. – М.: РУСАДА, 2004. – 155 с.
- Гаврилова Е. А. Современные представления об адаптации аппарата кровообращения к физическим нагрузкам / Е. А. Гаврилова, А. О. Шеренков, В. В. Давыдов // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2007. – № 4. – С. 133–139.
- Гаврилова Е. А. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия / Е. А. Гаврилова. – М.: Сов. спорт, 2007. – 198 с.
- Гаврилова Е. А. Изучение влияния L-карнитина на функциональные показатели спортсменов / Е. А. Гаврилова, О. А. Чурганов // Леч. физкультура и спорт. мед. – 2012. – № 9 (105). – С. 23–28.
- Губський Ю. І. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при шемічних патологіях / Ю. І. Губський, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко [та співавт.] // Пробл. токсикол. – 2004. – № 1. – С. 7–13.
- Гунина Л. М. Изменения показателей крови под влиянием препарата Ритмокор при интенсивной физической нагрузке / Л. М. Гунина // Заг. патологія та патол. фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 259–264.

## References

- Akilov MV, Bobrovnik VI, Gunina LM. Methodical recommendations on issues of Ukrainian athletes' preparation for the XXIX Olympic Games of 2008 in Peking. *Nauka v Olimpiyskom sporte*. 2007;3:170.
- Balykova LA, Ivyan'skyi SA, Piksaykina OA, Yefimova YA. Substantiation of L-carnitine usage in sports medicine. *Sportivnaya meditsina: nauka praktika*. 2011;1:22–9.
- Bezuglaya V. Cardiovascular system overstrain in athletes: causes, manifestations, diagnostics, prevention. *Nauka v Olimpiyskom sporte*. 2016;1:25–32.
- Belotserkovsky ZB, Lyubina BG. Cardiac activity and functional fitness of athletes. *Moscow: Sov. sport*; 2012. 548 p.
- Berezov VM. «Athletic heart» and clinical methods of its assessment. *Arkhiv klin. i eksperimen. meditsiny*. 2003;12(1):99–101.
- Bogdanova LA, Zhrebker EM, Kosyakov NI, Mayevsky EI. Clinical experience of using succinic acid preparations (Yantavit and Mitomine). *Ros. biomed. zhurnal*. 2001; 21:127–8.
- Bogush AV, Smorkalov AY, Brichkin YD, Sandalkin EV. Impact of cardiocytoprotectors' application during cardio-surgical interference upon myocardium dysfunction development at postoperative period. *Med. almanakh*. 2015;3(38):120–4.
- Buryakina TA, Zateyshchikov DA. Clinico-diagnostical peculiarities of cardiological examination of athletes. *Trud. patsiyent*. 2011;9(2–3):34–41.
- Vdovenko NV, Lyakhov OM, Mohylevych SI, Oliynyk SA. Membrane trophic features of «ATF-LONG» preparation. In: Current problems of science and education. Materials of the V International interdisciplinary scientific and practical conference; 2004; Kharkiv. Kharkiv: Vydavnychiy tsentr Kharkiv nats. Universytetu imeni V.N. Karazin; 2004. p. 74.
- Volosovets OP, Kryvopustov SP, Moroz TS. Experience of Cardonate usage in modern practice of children cardiorheumatology. *Sovremennaya pediatriya*. 2007;3:147–52.
- Voloshin NA, Vizir VA, Voloshina IN. Clinical usage of tiotriazololins for cardiovascular system disease treatment. *Novosti, meditsiny i farmatsiyi*. [Internet]. 2016 [cited 28 December 2016]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4162>
- World Anti-Doping Code. *Moscow: RUSADA*; 2004. 155 p.
- Gavrilova YA, Sherenkov AO, Davydov VV. Modern views of circulation adaptation to physical loads. *Ros. Medico-biologicheskyy vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*. 2007; 4:133–9.
- Gavrilova YA. Athletic heart. Stress cardiomyopathy. *Moscow: Sov. Sport*; 2007. 198 p.
- Gavrilova YA, Churganov OA. Study of L-carnitine impact on athletes' functional indices. *Lechebnaya fizkultura i sport. meditsina*. 2012;9(105):23–8.
- Hubskiy II, Belenichev IF, Kovalenko SI. Main ways for creating active oxygen forms in norm and during ischemic pathologies. *Problemy toksykologii*. 2004;1:7–13.
- Gunina LM. Changes of blood indices under the influence of «Ritmokor» during intensive physical load. *Zahalna patolohiia ta patolohichna fiziolohiia*. 2012;7(4):259–64.
- Gunina LM, Oleynik S. Improvement of hemodynamics indices and oxygenation due to «Ritmokor» (with membrane protective and antioxidant action) during intensive physical loads. *Modern Olympic sport and sport for all: proceedings of the X International scientific congress*. Gdansk: Izdatel'stvo akademiyi fizvospitaniya i sporta imeni Endzheyha Snyadetskogo; 2006. p. 99–103.
- Gunina LM. Influence of succinic acid upon physical performance of athletes. *Dopovidi NAN Ukrainy*. 2013;3:180–4.

18. Гунина Л. Улучшение показателей гемодинамики и степени оксигенации под влиянием «Ритмокор» (с мембранопротекторным и антиоксидантным действием) при интенсивных физических нагрузках / Л. Гунина, С. Олейник // Современный олимпийский спорт и спорт для всех: материалы X Междунар. науч. конгр. – Гданьск: Изд-во Акад. физ. восп. и спорта им. Енджея Снядецкого, 2006. – С. 99–103.
19. Гунина Л. М. Влияние янтарной кислоты и ее производных на физическую работоспособность спортсменов / Л. М. Гунина // Доп. НАН України. – 2013. – № 3. – С. 180–184.
20. Гунина Л. Обоснование применения диетической добавки «ЯнтарИн-Спорт» в практике подготовки спортсменов высокой квалификации / Л. Гунина // Наука в олимп. спорте. – 2011. – № 1–2. – С. 60–65.
21. Гунина Л. М. Механізми реалізації ергогенних властивостей антиоксидантних засобів за інтенсивних фізичних навантажень у кваліфікованих спортсменів: автореф. дис. ... д-ра біол. наук / Л. М. Гунина. – К., 2015. – 36 с.
22. Гунина Л. М. Обґрунтування можливості застосування метаболічного препарату «Кардонат» у веслувальників високої кваліфікації / Л. М. Гунина, С. В. Олишевський, О. О. Чердиченко та ін. // Спорт. медицина. – 2010. – № 1–2. – С. 92–97.
23. Гунина Л. М. Вплив метаболічного поліпротектора Кардонат на показники спеціальної тренованості та гомеостазу у важкоатлетів високої кваліфікації / Л. М. Гунина, С. В. Олишевський, П. В. Петрик // Ліки України. – 2010. – № 4 (140). – С. 83–88.
24. Гунина Л. М. Метаболічні аспекти впливу фізичних навантажень: оксидативний стрес та адаптація / Л. М. Гунина, О. В. Носач // Укр. журн. клін. та лаборатор. медицини. – 2012. – № 4. – С. 237–243.
25. Гунина Л. М. Вплив сукцината натрію на еритроцити за окисного стресу при інтенсивних фізичних навантаженнях / Л. М. Гунина // Фізіол. журн. – 2011. – Т. 56, № 6. – С. 71–79.
26. Дембо А. Г. Спортивная кардиология: руководство для врачей / А. Г. Дембо, Э. В. Земцовский. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
27. Деримедведь Л. В. БАДы на основе янтарной кислоты. Фармакологический анализ / Л. В. Деримедведь, В. А. Тимченко // Провизор. – 2002. – Вып. 13. – С. 10–13.
28. Дунаев В. В. Фармакобиохимические аспекты противоишемического действия препарата тиаприазолин в условиях эксперимента / В. В. Дунаев, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, В. Р. Стец // Акт. питання фармацевт. та мед. науки і практики: зб. наук. ст. – 2002. – Вып. 8. – С. 73–81.
29. Ефимова Е. В. Ацетил-L-карнитин: биологические свойства и клиническое применение (обзор) / Е. В. Ефимова, Т. А. Гуськова, В. М. Копелевич, В. И. Гунар // Химико-фармацевт. журн. – 2002. – Т. 36, № 3. – С. 3–7.
30. Житникова Л. М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л. М. Житникова // Рос. мед. журн. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 137–143.
31. Заборонений список Всесвітнього антидопінгового агентства-2016. Міжнародний стандарт. – К.: Нац. антидопінг. центр України, 2016. – 27 с.
32. Земцовский Э. В. Спортивная кардиология. – СПб.: Гиппократ, 1995. – 447 с.
33. Киричек Л. Т. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции / Л. Т. Киричек, М. Г. Щербань // Междунар. мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 103–108.
34. Коваленко М. М. Амінокислоти як лікарські засоби: тез. доп. IV Національного з'їзду фармакологів України, Київ, 2011 р. / М. М. Коваленко // Фармакол. та лікар. токсикол. – 2011. – № 5 (24). – С. 161–162.
35. Коваль И. Влияние комплексного приема препаратов «Алактон» и «Ритмокор» на физическую работоспособность и восстановительные процессы в организме спортсменов, специализирующихся в академической гребле / И. Коваль, Н. Вдовенко, И. Батурина, В. Кутняк // Наука в олимп. спорте. – 2005.
36. КОМПЕНДИУМ-2015 – лекарственные препараты: справочник / под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2015. – 879 с.
37. Копелевич В. М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению / В. М. Копелевич // Укр. біохім. журн. – 2005. – Т. 77 (4). – С. 30–50.
38. Копелевич В. М. Чудо карнитина / В. М. Копелевич. – М.: Генезис, 2003. – 80 с.
39. Коркушко О. В. Эффективность и безопасность Ритмокор – у пожилых больных с ишемической болезнью сердца и экстрасистолической аритмией / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Э. О. Асанов // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 3–4. – С. 1–4.
40. Кулиничков О. С. Фармакологическая помощь спортсмену. Коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат / О. С. Кулиничков. – М.: Сов. спорт, 2006. – 240 с.
41. Ланг Г. Ф. Вопросы кардиологии / Г. Ф. Ланг. – М.; Л.: Медгиз, 1936. – 189 с.
42. Линде Е. В. Роль «спортивных полиморфизмов» в генезе стрессиндуцированной трансформации «спортивного сердца» / Е. В. Линде, З. Г. Орджоникидзе // ЛФК и массаж. – 2011. – № 11. – С. 11–17.
43. Gunina LM. Substantiation of using «YantarIn-Sport» nutritional supplement in preparation practice of highly skilled athletes. *Nauka v Olimpiyskom sporte*. 2011; 1–2:60–5.
44. Gunina LM. Mechanisms of realization of ergogenic properties of antioxidants during intensive physical loads in skilled athletes [author's abstract for Doctoral degree in Biology]. Kyiv; 2015. 36 p.
45. Gunina LM, Olisheskyi SV, Cherednichenko OO, Golovashchenko RV, Yushkovska OG. Substantiation of using «Cardonate» metabolic preparation by elite rowers. *Sportivnaya meditsina*. 2010;1–2:92–7.
46. Gunina LM, Olisheskyi SV, Petryk PV. Influence of Cardonate metabolic polyprotector on indices of special fitness and homeostasis in elite weightlifters. *Liky Ukrainy*. 2010; 4(140):83–8.
47. Gunina LM, Nosach OV. Metabolic aspects of physical load impact: oxidative stress and adaptation. *Ukr. Zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*. 2012; 4:237–43.
48. Gunina LM. Sodium succinate influence on erythrocytes under oxide stress during intensive physical loads. *Fizioloh. zhurnal*. 2011;56(6):71–9.
49. Dembo AG, Zemtsovsky EV. *Sports cardiology: guide for physicians*. Moscow: Meditsina; 1989. 464 p.
50. Derimmedved LV, Timchenko VA. Dietary supplements on the basis of succinic acid. *Pharmacological analysis. Provisor*. 2002;13:10–3.
51. Dunayev VV, Belenichev IF, Mazur IA, Stets VR. Pharmacobiochemical aspects of anti-ischemic action of tiatriazoloni under experimental conditions. *Akt. Pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky i praktyky*. 2002;8:73–81.
52. Yefimova EV, Guskova TA, Kopelevich VM, Gunar VI. Acetyl-L-carnitine: biological properties and clinical application (review). *Khimiko-farmatsevtichesky zhurnal*. 2002; 36(3):3–7.
53. Zhitnikova LM. Metabolic therapy or cardiocytoprotection as a necessary component for combined therapy of cardiovascular diseases. *Ros. med. zhurnal*. 2012; 20(4):137–43.
54. Banned list of the World Anti-Doping Agency-2016. International standard. Kyiv: Nats. Antydopinhovoyi tsentru Ukrainy; 2016. 27 p.
55. Zemtsovsky EV. *Sports cardiology*. Saint Petersburg: Hippokrat; 1995. 447 p.
56. Kirichek LT, Shcherban MG. Metabolite and metabolitotropic preparations within the system of stress protection. *Mezhdunarodny med. zhurnal*. 2012;2:103–8.
57. Kovalenko MM. Amino acids as medical means. In theses of report of the IV National Meeting of Ukrainian pharmacologists; 2011; Kyiv: Farmakol. ta likar. Toksykol; 2011; 5(24):161–2.
58. Koval I, Vdovenko N, Baturina I, Kutnyak V. Influence of complex intake of «Alakton» and «Ritmokor» upon physical work capacity and recovery of athletes specialized in rowing. *Nauka v Olimpiyskom sporte*. 2005.
59. Kovalenko VN, editor. *KOMPENDIUM-2015 – medical preparations: guide*. Kiev: Morion; 2015. 879 p.
60. Kopelevich VM. Vitamin like compounds L-carnitine and acetyl-L-carnitin: from biochemical studies to medical usage. *Ukr. biokhimichniy zhurnal*. 2005;77(4):30–50.
61. Kopelevich VM. *Miracle picture*. Moscow: Genезis; 2003. 80 p.
62. Korkushko OV, Shatilo VB, Asanov AO. Efficiency and safety of Ritmokor – in aged patients with ischemic heart disease and extra systolic arrhythmia. *Krovoobih ta hemostaz*. 2005; 3–4:1–4.
63. Kulenkov OS. Pharmacological support of athlete. Correction of factors restricting sports result. Moscow: Sov. sport; 2006. 240 p.
64. Lung GF. *Issues of cardiology*. Moscow-Leningrad: Medgiz; 1936. 189 p.
65. Linde EV, Ordzhonikidze ZG. Role of «sports polymorphisms» in the genesis of stress induced transformation of «athletic heart». *LFK i massazh*. 2011;11:11–7.
66. Lipkan GN, Mkhitryan LS, Kutnyak VN. ATF-long – representative of a new class of cardioprotectors. *Zhurnal prakt. likaria*. 1999;4:56–8.
67. Lukanchuk VD, Lysenko AE, Savchenko LV, Bibik EY. Pharmacology of means regulating peroxidate-antioxidant state of the body. *Lugansk*; 1999. 40 p.
68. Mazur IA, Chekman IS, Belenichev IF. *Metabolitotropic preparations*. Zaporozhye; 2007. 309 p.
69. Makarenko OV. Pharmacoeconomical assessment of the use tiotriazoline<sup>®</sup> cardiological preparation. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2014;8(63):53–7.
70. Makarova GA. Pharmacological support for sports activity: real efficiency and controversial issues. Moscow: Sov. sport; 2013. 231 p.

43. Липкан Г. Н. АТФ-лонг — представитель нового класса кардиотропных препаратов / Г. Н. Липкан, Л. С. Мхитрян, В. Н. Кутняк // Журн. практ. лікаря. — 1999. — № 4. — С. 56—58.
44. Лукьянчук В. Д. Фармакология средств, регулирующих пероксидантно-антиоксидантное состояние организма / В. Д. Лукьянчук, А. Е. Лысенко, Л. В. Савченко, Е. Ю. Бибик. — Луганск, 1999. — 40 с.
45. Мазур И. А. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и соавт.]. — Запорожье, 2007. — 309 с.
46. Макаренко О. В. Фармакоэкономическая оценка использования кардиологического препарата тиотриазолин® / О. В. Макаренко // Медицина неотлож. состояний. — 2014. — № 8 (63). — С. 53—57.
47. Макарова Г. А. Фармакологическое обеспечение спортивной деятельности: реальная эффективность и спорные вопросы / Г. А. Макарова. — М.: Сов. спорт, 2013. — 231 с.
48. Маликов Н. В. Современные проблемы адаптации: [монография] / Н. В. Маликов, Н. В. Богдановская. — Запорожье: ЗНУ, 2007. — 252 с.
49. Маркелова И. А. Применение метаболической терапии для оптимизации толерантности юных спортсменов к физическим нагрузкам / И. А. Маркелова, Л. А. Балькова, С. А. Ивянский [и др.] // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 2. — С. 51—55.
50. Машковский М. Д. Лекарственные средства; 16-е издание, перераб. и дополн. / М. Д. Машковский. — М.: Новая волна, 2012. — 1265 с.
51. Михайлова А. В. Перенапряжение спортивного сердца / А. В. Михайлова, А. В. Смоленский // Лечеб. физкультура и спорт. медицина. — 2009. — № 12 (72). — С. 26—32.
52. Небесна Т. Ю. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей та прогнозування спектра фармакологічної активності янтарної кислоти / Т. Ю. Небесна, Л. М. Гунина, І. С. Чекман та ін. // Вісн. пробл. біології і медицини. — 2009. — Вип. 1. — С. 101—107.
53. Олейник С. А. Антигипоксиканты в спортивной медицине и практике спортивной подготовки / С. А. Олейник, Н. А. Горчакова, Л. М. Гунина // Спорт. медицина. — 2008. — № 1. — С. 66—73.
54. Платонов. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения: в 2 т. / В. Н. Платонов. — К.: Олимп. лит., 2015. — Т. 2. — С. 1014—1060.
55. Платонов В. Н. Допинг в спорте и проблемы фармакологического обеспечения подготовки спортсменов / В. Н. Платонов, С. А. Олейник, Л. М. Гунина. — М.: Сов. спорт, 2010. — 306 с.
56. Платонов В. Перетренированность в спорте / В. Платонов // Наука в олимп. спорте. — 2015. — № 1. — С. 19—34.
57. Прокопенко Р. А. Взаємодія модулаторів фосфоліпідної та аденілатцикласної сигнальних систем клітини з фосфоліпідними моношарами / Р. А. Прокопенко, О. М. Ляхов, С. Є. Могилевич, О. І. Луйк // Доп. НАН України. — 2001. — № 3. — С. 189—193.
58. Рожкова Е. А. Окислительный стресс — универсальный патогенетический механизм развития состояния физического перенапряжения организма спортсмена: обзор научной литературы / Е. А. Рожкова, Р. Д. Сейфулла, С. К. Волков // Спорт. медицина. — 2010. — № 1—2. — С. 29—36.
59. Савина Н. Лекарства-метаболиты: Глицин, Лимонтар, Биотредин: изд. 2-е, перераб. и допол. / Н. Савина. — М.: МНПК «Биотики», 2006. — 31 с.
60. Сазонова Т. Г. Роль HSP70 и Ca<sup>2+</sup>-насоса саркоплазматического ретикула миокарда в кардиопротекторных эффектах адаптации к физической нагрузке у крыс / Т. Г. Сазонова, Н. Е. Голанцова, И. Ю. Малышев и др. // Рос. физиол. журн. — 1998. — № 11. — С. 1214—1222.
61. Смоленский А. В. Кардиальные факторы, лимитирующие физическую работоспособность спортсменов / А. В. Смоленский, А. В. Михайлова // ЛФК и массаж. — 2009. — № 7. — С. 22—26.
62. Смоленский А. В. Состояния повышенного риска сердечно-сосудистой патологии в практике спортивной медицины / А. В. Смоленский, Е. Ю. Андриянова, А. В. Михайлова. — М.: Физическая культура, 2005. — 152 с.
63. Соколова Н. И. Влияние метаболической терапии на функциональное состояние спортсменов / Н. И. Соколова, Н. М. Владимирова, О. Е. Темкина, Ю. Н. Василенко // Новости медицины и фармации. — 2005. — № 9 (169). — С. 6—7.
64. Усачева Е. В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии / Е. В. Усачева // Рос. мед. журн. — 2016. — № 9. — С. 546—559.
65. Французова С. Б. Фармакодинамика милдроната / С. Б. Французова, В. П. Яненко, А. С. Зотов // Журн. АМН України. — 1997. — № 3. — С. 612—624.
48. Malikov NV, Bogdanovskaya NV. Modern issues of adaptation. Zaporozhye: ZNU; 2007. 252 p.
49. Markelova IA, Balykova LA, Iyvansky SA. Application of metabolic therapy for tolerance optimization to physical loads in young athletes. *Pediatrya*. 2008;87(2):51—5.
50. Mashkovsky MD. Medicinal preparations. 16th ed. Moscow: Novaya volna; 2012. 1265 p.
51. Mikhailova AV, Smolensky AV. Athletic heart overexertion. *Lechebnaya fizkultura i sport. meditsina*. 2009;12(72):26—32.
52. Nebesna TI, Hunina LM, Chekman IS. Study of quantum pharmacological properties and prediction of spectrum of pharmacological activity of succinic acid. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2009;1:101—7.
53. Oleynik SA, Gorchakova NA, Gunina IM. Antihypoxicants in sports medicine and sports preparation practice. *Sportivnaya meditsina*. 2008;1:66—73.
54. Platonov VN. System of athletes' preparation in the Olympic sport. General theory and its practical applications. Kiev: Olimpiyskaya literatura; 2015. Vol. 2; p. 1014—60.
55. Platonov VN, Oleynik SA, Gunina LM. Doping in sport and problems of athletes' pharmacological support. Moscow: Sov. sport; 2010. 306 p.
56. Platonov VN. Overtraining in sport. *Nauka v Olimpiyskom sporte*. 2015;1:19—34.
57. Prokopenko RA, Liakhov OM, Mohylevych SI, Luyk OI. Interrelation between modulators of phospholipid and adenilate-cyclase signal cellular systems and phospholipid monospheres. *Dop. NAN Ukrainy*. 2001;3:189—93.
58. Rozhkov EA, Sayfulla RD, Volkov SK. Oxidative stress — universal pathogenetic mechanism of development of the state of physical overstrain of athlete body: scientific literature review. *Sportivnaya meditsina*. 2010;1—2:29—36.
59. Savina N. Drugs-metabolites: glycin, limontar, biotredin. 2nd ed. Moscow: MNPК Biotiki; 2006. 31 p.
60. Sazontova TG, Golantsova NE, Malyshev IV, Pshennikova MG, Prodius PA. Role of HSP70 and Ca<sup>2+</sup>-pump of sarcoplasmic reticulum of myocardium in cardioprotective effects of rat adaptation to physical loads. *Ros. fiziologicheskij zhurnal*. 1998; 11:1214—22.
61. Smolensky AV, Mikhailova AV. Cardial factors limiting athletes' physical work capacity. *LFK i massazh*. 2009;7:22—6.
62. Smolensky AV, Mikhailova AV, Andriyanova EY. State of increased risk of cardiovascular pathology in sports medicine practice. Moscow: Fizkultura i sport; 2005. 152 p.
63. Sokolova NI, Vladimirova NM, Temkina OE, Vasilenko YN. Metabolic therapy impact on athletes' functional state. *Novosti meditsiny i farmatsiyi*. 2005;9(169):6—7.
64. Usacheva EY. Myths and reality of cardioprotective therapy. *Ros. meditsinskiy zhurnal*. 2016;9:546—59.
65. Frantsuzova SB, lanenko VP, Zotov AS. Pharmacodynamics of mildronate. *Zhurnal. AMN Ukrainy*. 1997;3:612—24.
66. Khara MR. Role of metabolic disorders in pathogenesis of myocardium by catecholamines. *Zdobytky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2008;1:11—8.
67. Chazov EI, Belenkov YN, editors. Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases: guide for practical physicians. Moscow: LiTtera; 2005. 972 p.
68. Chekman IS, Gorchakova NA, Frantsuzova SB, Nagornaya EA. Metabolite and metabolitotrophic preparations in the system of cardio- and organ protection. Kyiv: Naukova dumka; 2009. 155 p.
69. Chekman IS, Gorchakova NA, Frantsuzova SB. Cardioprotectors. Kyiv: Naukova dumka; 2005. 204 p.
70. Shishkova VN. Main pathogenic mechanisms of ischemic damage development and possibility of their correction in patients with combined cardiovascular pathology. *Farmateka*. 2015;13(306):64—9.
71. Iakovleva II, Chekman IS, Nebesna TI. Study of quantum pharmacological properties of dimethylaminoethyl ether of succinic acid and prediction of its pharmacological properties on the basis of molecule structure. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2008; 1:160—8.
72. Iakovleva LV, Bezchasniuk OM, Ulesov OV. L-carnitine: properties, preparations, application. *Ukr. Zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*. 2011;6(2):17—24.
73. Yalymov AA, Zadionchenko VS, Shekhyan GG. Application of myocardial meldonium cytoprotector in ischemic disease treatment with comorbidity. *Consilium medicum*. 2013;15(10):52—6.
74. Sokolova NI, Zhuk VL, editors. Succinic acid: preparations and experience of usage in sports medicine: methodical recommendations. Donetsk; 2007. 20 p.
75. Alvarez de Sotomayor M, Bueno R, Pérez-Guerrero C, Herrera MD. Effect of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on endothelial function of small mesenteric arteries from SHR. *J. Vasc. Res*. 2007;44(5):354—64.

66. Хара М. Р. Роль метаболічних порушень у патогенезі пошкодження міокарда катехоламінами / М. Р. Хара // Збуктки клініч. і експерим. мед. — 2008. — № 1. — С. 11–18.
67. Чазов Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: рук. для практикующих врачей / под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. — М.: Литера, 2005. — 972 с.
68. Чекман И. С. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, Е. А. Нагорная. — К.: Наук. думка, 2009. — 155 с.
69. Чекман И. С. Кардиопротекторы / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова [и соавт.]. — К.: Наук. думка, 2005. — 204 с.
70. Шишкова В. Н. Основные патогенетические механизмы развития ишемических повреждений и возможность их коррекции у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией / В. Н. Шишкова // Фарматека. — 2015. — № 13 (306). — С. 64–69.
71. Яковлева И. Ю. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей диметил-ламіноетилового ефіру янтарної кислоти (яктону) і прогнозування його фармакологічних властивостей на основі структури молекули / І. Ю. Яковлева, І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна [та співавт.] // Вісн. пробл. біології і медицини. — 2008. — Вип. 1. — С. 160–168.
72. Яковлева Л. В. L-карнітин: властивості, препарати, медичне застосування / Л. В. Яковлева, О. М. Безчаснюк, О. В. Улесов [та співавт.] // Укр. журн. клініч. та лаб. мед. — 2011. — Т. 6, № 2. — С. 17–24.
73. Ялымов А. А. Применение миокардиального цитопротектора мельдония в терапии ишемической болезни сердца с коморбиднойотяаженностью / А. А. Ялымов, В. С. Задонченко, Г. Г. Шехян // Consilium medicum. — 2013. — № 15 (10). — С. 52–56.
74. Янтарная кислота: препараты и опыт ее применения в спортивной медицине: метод. реком. / сост. Н. И. Соколова, В. Л. Жук. — Донецк, 2007. — 20 с.
75. Alvarez de Sotomayor M. Effect of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on endothelial function of small mesenteric arteries from SHR / M. Alvarez de Sotomayor, R. Bueno, C. Pérez-Guerrero, M. D. Herrera // J. Vasc. Res. — 2007. — Vol. 44, N 5. — P. 354–364.
76. Basso C. Prevention of sudden cardiac death in the young and in athletes: dream or reality? / C. Basso, D. Corrado, G. Thiene // Cardiovasc. Pathol. — 2010. — Vol. 19, N 4. — P. 207–217.
77. Bloomer R. J. Racial differences in postprandial oxidative stress with and without acute exercise / R. J. Bloomer, B. Cole, K. H. Fisher-Wellman // Int. J. Sport Nutrition & Exercise Metabol. — 2009. — Vol. 19, N 5. — P. 457–472.
78. Cavallaro V. Effects of sustained training on left ventricular structure and function in top level rowers / V. Cavallaro, M. Petetta, B. Betocchi // Eur. Heart J. — 1993. — Vol. 14. — P. 898–903.
79. Cordeiro R. M. Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: Distribution, mobility and permeation / R. M. Cordeiro // Biochim. Biophys. Acta. — 2014. — Vol. 1838, N 1. — P. 438–444.
80. Corrado D. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete / D. Corrado, A. Pelliccia, H. Heidbuchel // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 31 (2). — P. 243–259.
81. Dambrova M. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity / M. Dambrova, M. Makrecka-Kuka, R. Vilskersts // Pharmacol Res. — 2016 [Electronic resource] pii:S1043-6618(15)30171-7.
82. Darling E. A. The effects of training: a study of the Harvard University crews. Boston Med Surg J. 1899;161:229–233.
83. Djordjevic D. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players // D. Djordjevic, D. Cubrilo, M. Macura [et al.] // Mol. Cell. Biochem. — 2011. — Vol. 351, N 1–2. — P. 251–259.
84. Eric P. B. Supplemental carnitine and exercise / P. B. Eric // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 72, N 2. — P. 618–623.
85. Ferrari R. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review / R. Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1033. — P. 79–91.
86. Fouré A. Impaired mitochondrial function and reduced energy cost as a result of muscle damage / A. Fouré, J. Wegrzyk, Y. Le Fur et al. // Med. Sci. Sports Exerc. — 2015. — Vol. 47, N 6. — P. 1135–1144. doi: 10.1249/MSS.0000000000000523.
87. Henschen S. Skidlauf und skidwettbewerb: eine medizinische sportstudie. Mitt Med Klin Upsala. — 1899.
88. Kindermann W. Die physiologische herzhypertrophie (sportherz) / W. Kindermann, J. Scharhag // Dtsch. Z. für Sportmed. — 2014. — N 12. — S. 327–332 (Article in Dutch).
89. Lehninger's Principles of Biochemistry / ed. by D. L. Nelson, M. M. Cox. — N.-Y.: Worth Publishing, 2000. — 1152 p.
90. MacDonald M. J. Glyceraldehyde phosphate and methyl esters of succinic acid. Two «new» potent insulin secretagogues / M. J. MacDonald, F. A. Fahien // Diabetes. — 2008. — Vol. 57, N 7. — P. 997–999.
91. Thiene G, Carturan E, Corrado D, Basso C. Prevention of sudden cardiac death in the young and in athletes: dream or reality?. Cardiovascular Pathology. 2010;19(4):207–17.
92. Bloomer R, Cole B, Fisher-Wellman K. Racial Differences in Postprandial Oxidative Stress with and Without Acute Exercise. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism. 2009;19(5):457–72.
93. Cavallaro V, Petretta M, Betocchi S, Salvatore C, Morgano G, Binachi V, et al. Effects of sustained training on left ventricular structure and function in top level rowers. European Heart Journal. 1993;14(7):898–903.
94. Cordeiro R. Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: Distribution, mobility and permeation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. 2014;1838(1):438–44.
95. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. Eur. Heart J. 2011;31(2):243–59.
96. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacological Research. 2016;113:771–80.
97. Darling EA. The effects of training: a study of the Harvard University crews. Boston Med Surg J. 1899;161:229–33.
98. Djordjevic D, Cubrilo D, Macura M, Barudic N, Djuric D, Jakovljevic V. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players. Molecular and Cellular Biochemistry. 2011;351(1-2):251–59.
99. Eric PB. Supplemental carnitine and exercise. Am. J. Clin. Nutr. 2000;72(2):618–23.
100. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G, Mele D, Fucili A, Ceconi C. Therapeutic Effects of L-Carnitine and Propionyl-L-carnitine on Cardiovascular Diseases: A Review. Annals of the New York Academy of Sciences. 2004;1033(1):79–91.
101. Fouré A, Wegrzyk J, Le Fur Y, Mattei J, Boudinet H, Vilmen C, et al. Impaired Mitochondrial Function and Reduced Energy Cost as a Result of Muscle Damage. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2015;47(6):1135–44.
102. Henschen S. Skidlauf und skidwettbewerb: eine medizinische sportstudie. Mitt Med Klin Upsala. 1899.
103. Kindermann WScharhag J. Die physiologische Herzhypertrophie (Sportherz). Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. 2014;2014(12):327–32.
104. Nelson DL, Cox MM, editors. Lehninger's Principles of Biochemistry. N.-Y.: Worth Publishing; 2000. 1152 p.
105. MacDonald MJ, Fahien FA. Glyceraldehyde phosphate and methyl esters of succinic acid. Two «new» potent insulin secretagogues. Diabetes. 2008;57(7):997–9.
106. Mangus BC, Miller MG. Pharmacology application in athletic training. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2005. 235 p.
107. Maron BPelliccia A. The Heart of Trained Athletes: Cardiac Remodeling and the Risks of Sports, Including Sudden Death. Circulation. 2006;114(15):1633–44.
108. Martsevich S, Koutishenko N, Metelitsa V. Abrupt cessation of short-term continuous treatment with isosorbide dinitrate may cause a rebound increase in silent myocardial ischaemia in patients with stable angina pectoris. Heart. 1996;75(5):447–50.
109. McCauley M, Vallabhajosyula S, Darbar D. Proarrhythmic and Torsadogenic Effects of Potassium Channel Blockers in Patients. Cardiac Electrophysiology Clinics. 2016; 8(2):481–93.
110. Oliynyk SA, Gunina LM. The effect of Rithmocar on the state of erythrocyte membranes and athlete's adaptation to intensive training loads. Acta kinesiologicalae Universitatis Tartuensis. 2008;13:100–1.
111. Pandareesh MAnand T. Ergogenic effect of dietary L-carnitine and fat supplementation against exercise induced physical fatigue in Wistar rats. Journal of Physiology and Biochemistry. 2013;69(4):799–809.
112. Panza V, Wazlawik E, Ricardo Schütz G, Comin L, Hecht K, da Silva E. Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men. Nutrition. 2008; 24(5):433–42.
113. Pistone G, Marino A, Leotta C, Dell Arte S, Finocchiaro G, Malaguarnera M. Levocarnitine Administration in Elderly Subjects with Rapid Muscle Fatigue. Drugs & Aging. 2003;20(10):761–67.
114. Puchulu-Campanella E, Chu H, Anstee D, Galan J, Tao W, Low P. Identification of the Components of a Glycolytic Enzyme Metabolite on the Human Red Blood Cell Membrane. Journal of Biological Chemistry. 2012;288(2):848–58.
115. Schmied C, Borjesson M. Sudden cardiac death in athletes. J. Intern. Med. 2014; 275(2):93–103.
116. Scott D, Heese B, Garg U. Quantification of free carnitine and acylcarnitines in plasma or serum using HPLC/MS/MS. Methods Mol. Biol. 2016;1378:11–9.

91. Mangus Brent C. Pharmacology application in athletic training / Brent C. Mangus, Michael G. Miller. — Philadelphia: F. A. Davis Company, 2005. — 235 p.
92. Maron B. J. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death / B. J. Maron, A. Pelliccia // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114, N 15. — P. 1633–1644.
93. Martsevich S. Yu. Abrupt cessation of short-term continuous treatment with isosorbide dinitrate may cause a rebound increase in silent myocardial ischaemia in patients with stable angina pectoris / S. Yu. Martsevich, N. P. Koutishenko, V. I. Metelitsa // *Heart*. — 1996. — Vol. 75. — P. 447–450.
94. McCauley M. Proarrhythmic and Torsadogenic Effects of Potassium Channel Blockers in Patients / M. McCauley, S. Vallabhajosyula, D. Darbar // *Card. Electrophysiol. Clin.* — 2016. — Vol. 8, N 22. — P. 481–493. doi: 10.1016/j.ccep.2016.02.009.
95. Oliynyk S. A. The effect of Rithmocer on the state of erythrocyte membranes and athlete's adaptation to intensive training loads / S. A. Oliynyk, L. M. Gunina. // *Acta kinesiologiae Universitatis Tartuensis*. — 2008. — Vol. 13 (Suppl.). — P. 100–101.
96. Pandareesh M. D. Ergogenic effect of dietary L-carnitine and fat supplementation against exercise induced physical fatigue in Wistar rats / M. D. Pandareesh, T. Anand // *J Physiol Biochem*. — 2013. — Vol. 69, N 4. — P. 799–809.
97. Panza V. S. Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men / V. S. Panza, E. Wazlawik, G. Ricardo Schütz, L. Comin // *Nutrition*. — 2008. — Vol. 24, N 5. — P. 433–442.
98. Pistone G. Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue / G. Pistone, A. Marino, C. Leotta [et al.] // *Drugs Aging*. — 2003. — Vol. 20. — P. 761–767.
99. Puchulu-Campanella E. Identification of the components of a glycolytic enzyme metabolon on the human red blood cell membrane / E. Puchulu-Campanella, H. Chu, D. J. Anstee [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288, N 2. — P. 848–858.
100. Schmied C. Sudden cardiac death in athletes / C. Schmied, M. Borjesson // *J. Intern. Med.* — 2014. — Vol. 275, N 2. — P. 93–103.
101. Scott D. Quantification of free carnitine and acylcarnitines in plasma or serum using HPLC/MS/MS / D. Scott, B. Heese, U. Garg // *Methods Mol. Biol.* — 2016. — Vol. 1378. — P. 11–19.
102. Serra-Grima R. Marked ventricular repolarization abnormalities in highly trained athletes electrocardiograms: clinical and prognostic implications / R. Serra-Grima, M. Estorch, I. Carrió et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36, N 4. — P. 1310–1316.
103. Skagen K. The Carnitine-butirobetaine-trimethylamine-N-oxide pathway and its association with cardiovascular mortality in patients with carotid atherosclerosis / K. Skagen, M. Trøseid, T. Ueland [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2016. — Vol. 247. — P. 64–69.
104. Stephens F.B. Metabolic limitations to performance / F.B. Stephens, P.L. Greenhaff. — *The Olympic textbook of science in sport* / Ed. by R. J. Maughan. — Wiley-Blackwell, 2009. — P. 324–339.
105. Vogt M. Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions / M. Vogt, A. Puntchart, J. Geiser [et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 2001. — Vol. 91, N 1. — P. 173–182.
106. Zemzemi N. Effects of L-type calcium channel and human ether-a-go-go related gene blockers on the electrical activity of the human heart: a simulation study / N. Zemzemi, B. Rodriguez // *Europace*. — 2015. — Vol. 17, N 2. — P. 326–333. doi: 10.1093/europace/euu122.
107. <http://www.lvrach.ru/2013/08/15435788/> [Электронный ресурс] Ранекса — новая вежа в лечении стабильной стенокардии. Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал.

<sup>1</sup>Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup>Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина  
gunina-sport@yandex.ru

Поступила 28.09.2016