

Запрещенные гормоны и модуляторы метаболизма: механизм действия и отдаленные негативные эффекты у спортсменов

Лариса Гунина

АННОТАЦИЯ

Цель. Формирование современных представлений у спортивных врачей, тренеров и спортсменов о механизмах влияния на организм и побочных действиях фармакологических средств, входящих в раздел S4 Запрещенного списка WADA-2014.

Методы. Анализ данных современной научной и научно-методической литературы, спортивной прессы, сети Internet.

Результаты. Коротко освещены новации, которые будет включать Запрещенный список WADA в 2015 г. Сформировано целостное представление о разнообразных фармакологических средствах, относящихся к разделу S4 Запрещенного списка-2014, описаны механизмы их влияния на физиологические функции организма при физической нагрузке, освещены существующие и возможные в долгосрочной перспективе побочные явления, которые могут привести к ухудшению здоровья спортсмена, вплоть до возникновения летальных исходов. Подчеркнуто, что даже при отсутствии выраженного негативного действия на организм применение таких средств противоречит духу олимпийского спорта.

Заключение. Понимание тонких механизмов влияния на лимитирующие физическую работоспособность органы и системы различных средств метаболической регуляции гомеостаза поможет избежать не только допинговых санкций, но и сохранить спортсмену жизнь и здоровье.

Ключевые слова: спорт, допинг, Запрещенный список, гормоны, метаболические регуляторы, здоровье спортсмена.

ABSTRACT

Objective. Formation of modern notions in sports physicians, coaches and athletes about mechanisms of influence upon the body and side effects of pharmacological means included in S4 section of WADA-2014 Prohibited Medication List.

Methods. Analysis of data of scientific and methodical literature, sports print media, Internet.

Results. Innovations to be included in WADA Prohibited Medication List in 2015 have been briefly presented. Integral notion about various pharmacological means, belonging to S4 section of Prohibited Medication List-2014, has been formed, mechanisms of their impact upon body physiological functions under physical load have been described, existing and potential in the long-term side effects, which may lead to athlete health impairment, including fatality, have been discussed. It has been stressed that even in case of lacking an expressed negative impact on the body, the usage of these means is inconsistent with the Olympic sport spirit.

Conclusion. Understanding subtle mechanisms of influence upon limiting physical work capacity organs and systems of various means of homeostasis metabolic regulation will prevent doping sanctions and preserve athlete's life and health.

Key words: sport, doping, Prohibited Medication List, hormones, metabolic regulators, athlete health.

© Лариса Гунина, 2014

Постановка проблемы. В конце 2013 г. в Страсбурге на внеочередном заседании специалисты по борьбе с допингом из стран-участниц Совета Европы встретились с группой по разработке новой версии Кодекса WADA, которая, была принята советом учредителей WADA на Всемирной конференции по допингу, прошедшей 12–15 ноября 2013 г. в Йоханнесбурге (ЮАР). В силу новый Кодекс WADA вступит 1 января 2015 г. Параллельно изменения будут внесены и в Запрещенный список.

Одним из ужесточений, предлагаемых WADA по отношению к фармакологическим субстанциям и объявленных в прессе в мае 2014 г., станет запрет на ингаляции инертных «благородных» газов ксенона и аргона. Агентство приравняло их к употреблению допинга, запретив к использованию вещества, которые российские спортсмены применяли при подготовке к Олимпийским играм в Пекине и Сочи. Об этом сообщает портал Inside the games.

Согласно исследованию экспертов WADA, вдыхание ксенона может стимулировать увеличение уровня эритропоэтина, который способствует образованию красных кровяных телец, отвечающих за доставку кислорода. Это, в свою очередь, ведет к значительному улучшению результатов спортсмена в дисциплинах, требующих выносливости. Запрет на ингаляционное использование этих газов вступит в силу после 90-дневной задержки для оповещения национальных антидопинговых организаций. Несмотря на отсутствие тестов, выявляющих применение ксенона, необъяснимое увеличение уровня тестостерона или расхождения в биологическом паспорте, предполагающие использование этого газа, впредь будут наказываться.

С учетом ужесточения позиций WADA к фармакологическим субстанциям относительно критериев причисления их к запрещенным, что является чрезвычайно важным для спортсменов, тренеров, спортивных врачей и спортивных фармакологов, а также планируемых последующих изменений в Запрещенном списке [4], вполне обосновано

представить уже существующую информацию про включенные в него субстанции для ознакомления спортивно-медицинской общности и спортсменов с негативными последствиями использования различных, иногда на первый взгляд, безобидных фармакологических средств.

Среди всех разделов Запрещенного списка WADA вряд ли найдется другой, столь насыщенный различными по своей химической структуре и биологическому действию на организм спортсмена субстанциями, как раздел S4 «Гормоны и модуляторы метаболизма». А между тем сюда относят биологически активные вещества, действие которых на организм изучено явно недостаточно, а последствия длительного использования практически неизвестны. С другой стороны, многие из представителей этого раздела широко используются в клинической медицине и не представляют серьезной опасности, поэтому спортсмены часто недооценивают их влияние на фоне физических нагрузок на развитие патологических состояний и заболеваний в долгосрочной перспективе.

Цель исследования – анализ данных научно-методической и справочной фармакологической литературы и сведений сети Internet относительно механизмов влияния на разные физиологические функции организма спортсмена и его работоспособность представителей гормональных субстанций и регуляторов метаболизма.

Результаты исследования. Согласно положениям, изложенным в разделе S4, в спорте запрещены, прежде всего, различные антиэстрогенные субстанции: ингибиторы ароматазы (фермента, катализирующего биотрансформацию холестерина в эстрогены, т.е. реакцию ароматизации), модуляторы рецепторов эстрогена (SERMs), другие антиэстрогенные субстанции [3].

Очень часто применение антиэстрогенов в спорте сочетается с приемом анаболических стероидов. Это обусловлено метаболизмом эндогенных и экзогенных анаболических стероидных гормонов в организме. Появление вследствие посту-

пления извне экзогенных стероидов и/или накопление из-за сниженной функциональной способности печени чрезмерно высоких концентраций эндогенных анаболических стероидных гормонов (тестостерона) приводит к тому, что его избыток не успевает полностью метаболизироваться при прохождении физиологического пути. В этом случае часть анаболических стероидных гормонов проходит через обходной путь метаболизма — ароматизацию, при которой гормон превращается в эстроген с помощью фермента ароматазы. Именно для торможения преобразования тестостерона, который усиливает синтез белков и способствует тем самым гипертрофии скелетных мышц, а также для снижения содержания в организме эстрогенов и укорочения продолжительности их действия, недобросовестные спортсмены в погоне за результатом могут использовать вещества с антиэстрогенной активностью.

Ингибиторы ароматазы, точнее ее ингибиторы и инактиваторы, были созданы как противоопухолевые препараты. Они обычно применяются в терапии злокачественных новообразований молочной железы преимущественно с высокой активностью эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани. По механизму действия представители этого класса антиэстрогенных веществ делятся на конкурентные, вызывающие временную блокаду фермента, и «суицидные», необратимо связывающиеся с активными центрами ароматазы. Последние имеют исключительно стероидную структуру, а конкурентные блокаторы ароматазы могут быть как стероидными, так и нестероидными. Нестероидные препараты, в свою очередь, могут обладать как селективным (блокируют только ароматазу), так и неселективным действием (угнетают синтез других гормонов, кроме эстрогенов, в частности, глюко- и минералокортикоидов). Различия в механизме действия блокаторов ароматазы обусловлены их ингибирующим или инактивирующим влиянием.

К препаратам этого класса относят аминоглютетимид, тестололактон, анастрозол и его гомологи, экземестан и его гомологи и др. Преимущественно ингибиторы ароматазы обратимо или необратимо блокируют ферменты, которые стимулируют превращение холестерина в прегненолон. Таким образом уменьшается уровень главного предшественника эстрогенов — андросте-

недиона, одновременно подавляется образование глюко- и минералокортикоидов. Кроме того, например, аминоглютетимид блокирует периферическую ароматизацию андростендиона в эстрон. В силовых видах спорта этот препарат из Запрещенного списка WADA несанкционированно применяется атлетами как блокатор избыточного синтеза кортизола и для предупреждения явлений феминизации при приеме различных эфиров тестостерона. Кроме того, тот же аминоглютетимид, первый нестероидный ингибитор ароматазы, созданный в 1973 г., обладает высокой токсичностью и негативно влияет на многие физиологические характеристики организма: повышает артериальное давление, ухудшает функцию щитовидной железы и картину периферической крови. Использование его может приводить к появлению сыпи и надпочечниковой недостаточности; препарат обладает также седативным эффектом [29], поэтому применение в тех видах спорта, где требуются острота реакции и хорошая координация движений, является абсолютно необоснованным, не говоря уже о вреде для здоровья.

В литературе имеются указания, что около 40 % атлетов, занимавшихся бодибилдингом и ранее применявших аминоглютетимид и тестололактон, испытывают побочные явления летаргического характера [2]. В настоящее время в связи с высокой токсичностью (подавление функции щитовидной железы, спутанность сознания, атаксия, летаргия, диарея, ахилия, гипотония и др.) эти два препарата, к счастью, в спорте практически не употребляются.

Нестероидный ингибитор ароматазы фазрозол, например, приблизительно в 500 раз интенсивнее блокирует ароматазу. Его использование снижает содержание в крови эндогенного эстрогена на 25–30 %, не оказывая при этом влияния на менструальный цикл и овуляцию. Его токсическое действие на гепатобилиарную и нервную систему, костную ткань, иммунитет, пусть и выраженное на 13–18 % реже, чем при использовании антиароматазных препаратов первого поколения, сохраняется. По данным некоторых авторов, при использовании этого препарата частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы составляет от 5,2 до 7,4 % [47, 51].

Примерно тот же спектр побочных эффектов присущ и стероидному ингибитору ароматазы форместану (лентарону), который

необратимо блокирует ароматазу и обладает высокой степенью селективности. Это аналог андростендиона, который в норме является физиологическим субстратом для ароматазы [40]. Возникающие при его приеме побочные явления в основном умеренной выраженности — ощущения приливов, сонливость, сыпь, транзиторная лейкопения, отечность лица; описаны также асептические процессы в месте инъекции препарата.

Что касается нового нестероидного блокатора ароматазы третьей генерации ворозола, то, по сравнению с летрозолом, он обладает практически идентичным влиянием на уровень эстрогенов в крови, но спустя три месяца после начала приема приводит к статистически достоверному повышению в сыроворотке крови маркеров резорбции костей. Более того, у 30 % женщин в промежутке от одного до шести месяцев и до трех лет регистрируется существенное снижение плотности костной ткани. Самым неблагоприятным из побочных эффектов данного препарата является установленное повышение содержания эстрогенов в крови, превышающее их снижение под влиянием блокирования ароматазы [22].

Среди необратимых новейших ингибиторов ароматазы стероидного характера можно назвать Ergopharm 6-OXO. Это структурный аналог препаратов первой генерации (3,6,17-андростентрион). Действие его сходно с форместаном, но влияние на повышение уровня тестостерона в крови выражено вдвое сильнее. Эффективность его для клиники пока не исследована.

К числу ингибиторов ароматазы относится и недавно синтезированная корпорацией MHP субстанция T-Bomb II, обладающая эффектом вторичного мессенджера. Механизм блокирования ароматазы, фармакодинамика и фармакокинетика данного вещества пока изучены недостаточно, а доклинические и клинические испытания к настоящему моменту не окончены [51], что делает несанкционированное использование субстанции особо опасным.

При длительном приеме даже самых современных представителей этого класса антиэстрогенных препаратов — ингибиторов ароматазы — возможно развитие остеопороза, урогенитальной атрофии и вазомоторной нестабильности, а также тромботических осложнений, иногда с летальным исходом при развитии тромбоэмболии легочной артерии [23].

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERMs). К их числу относят, по сути, три препарата – тамоксифен (а также его аналоги и дженерики: тамифен, нолвадекс, нолвадекс-форте, билем, интам, йе-ноксифен, цеמיד, валодекс, зитазониум), ралоксифен (Evista®) и торемифен (Фарестон®). В последнее время к числу *SERMs* отнесены также более современные, пока мало исследованные, аналоги тамоксифена (идоксифен, кеоксифен, дролоксифен). Все упомянутые препараты этого класса по своей структуре являются нестероидными веществами. К стероидным представителям относится только фулвестрант (Фазлодекс). Поэтому с фармакологической точки зрения абсолютно неправильно, что в разделе S4 Запрещенного списка он отнесен к классу «других антиэстрогенных субстанций», поскольку это классический представитель селективных модуляторов рецепторов эстрогена [1].

Наиболее «старый» (синтезирован в 1971 г.) селективный модулятор эстрогеновых рецепторов тамоксифен широко известен среди представителей класса *SERMs*, он обладает и самым широким спектром побочных явлений [26]. Хотя следует отметить, что негативные проявления той или иной выраженности наблюдаются после приема всех без исключения препаратов этого класса. Основные биологические эффекты тамоксифена проявляются в органах эндокринной системы. У мужчин при приеме препарата в высоких дозах (а в спорте несанкционированно используются именно такие) снижается масса яичек, семенных пузырьков и предстательной железы, что в дальнейшем может привести к бесплодию и импотенции [35]. У женщин детородного возраста его прием в высоких дозах может препятствовать имплантации яйцеклетки в стенку матки и появлению врожденных дефектов плода (тератогенный эффект) [6].

Тамоксифен может вызывать снижение содержания глюкозы в крови и уровня лейкоцитов, а также доза-зависимое уменьшение активности щелочной фосфатазы, отвечающей за формирование костной ткани. После многократного приема препарата наблюдается нарушение функциональной активности печени, прежде всего страдает ее детоксикационное звено [15]. Имеют место наблюдения, свидетельствующие об увеличении при его использовании частоты развития ишемической болезни сердца, инфаркта

миокарда и тромбоэмболии легочной артерии [19, 39]. При длительном применении тамоксифена в четыре (!) раза чаще, чем у лиц, не принимавших его, регистрируется развитие рака печени и эндометрия, что обусловлено значительным и длительным увеличением уровня стероидных гормонов [48]. При этом прирост массы тела при использовании тамоксифена вместе со стероидами в конечном итоге отстает от такового у спортсменов, не принимающих подобного рода препараты [7].

Представитель одного из последних поколений *SERMs* – ралоксифен – при длительном применении повышает риск возникновения тромбоэмболических осложнений, особенно в течение первых четырех месяцев приема. Использование его может в следствие изменения гормонального фона сопровождаться приливами, судорогами нижних конечностей, а также появлением периферических отеков.

Новый представитель третьей генерации препаратов класса *SERMs* торемифен (Фарестон®), благодаря стабилизации структурной формулы тамоксифена посредством присоединения атома хлора, имеет большую устойчивость молекулярной структуры к метаболическим изменениям в организме, в том числе в гипероксидации. В то же время при длительном его применении зафиксированы случаи развития злокачественных опухолей и их быстрое прогрессирование [7]. Препарат вызывает нарушение функции печени, о чем свидетельствует повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови [12]. Побочные эффекты от приема торемифена по сравнению с тамоксифеном менее выражены, продолжительны и опосредованы, в основном, гормональным механизмом действия [37].

Негативные эффекты, возникающие после приема «чистого» антиэстрогена последней генерации – фулвестранта – однотипны для всех представителей класса *SERMs* [18]. Довольно часто возникает тошнота, иногда – рвота, запор, диарея, кожная сыпь, повышенная потливость, головная боль, боль в спине и брюшной полости. Изредка появляются гриппоподобный синдром, бессонница, депрессия, парестезии, фарингит, диспноэ, кашель [1].

Для оценки механизмов действия и эффективности использования препаратов класса *SERMs* следует учитывать не только их способность связываться с рецепторами, но

и существенное влияние на гормональный гомеостаз спортсмена, что очень часто игнорируется в погоне за результатом. Важно, что эти препараты в клинических условиях используются преимущественно у женщин в период постменопаузы, а также у мужчин, больных раком грудной железы с заведомо измененным гормональным фоном. Поэтому прием антиэстрогенных препаратов класса *SERMs* женщинами-спортсменками детородного возраста, а также мужчинами, может принести непоправимый вред организму. Все сказанное выше свидетельствует о негативности бесконтрольного приема данных препаратов и полностью оправдывает отнесение подобного рода субстанций к запрещенным.

К третьему классу раздела S4 «другие антиэстрогенные субстанции» запрещенных в спорте антиэстрогенных препаратов относятся вещества различной химической структуры, которые принадлежат к разным группам фармакологических средств и способны тем или иным образом снижать уровень эстрогенов в крови. К ним прежде всего относят тамоксифеноподобный препарат кломифен и его аналоги, а также циклофенил и провирон. Как уже упоминалось, отнесение в список запрещенных препаратов фулвестранта является абсолютно неоправданным.

Кломифен относится к антиэстрогенным препаратам, поскольку также специфично связывается с эстрогензависимыми рецепторами в гипоталамусе и яичниках [15]. В небольших дозах, благодаря механизму отрицательной обратной связи, он и его аналоги усиливают секрецию гонадотропинов (пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) и стимулируют овуляцию, при малом содержании в организме эндогенных эстрогенов оказывает умеренный эстрогенный эффект. Однако при высокой концентрации собственных эстрогенов кломифен, напротив, обладает антиэстрогенным влиянием [13]. Прием кломифена у женщин в течение шести циклов даже в терапевтических дозах (по 50 мг в течение пяти дней) может привести к нарушению зрения, меноррагий и синдрома гиперстимуляции яичников (при отмене препарата); кроме того, препарат достаточно нейротоксичный, что выражается в появлении бессонницы, головной боли, головокружений [20].

Циклофенил (Fertodur, Neoclym, Rehibin, Sexovid) является неанаболече-

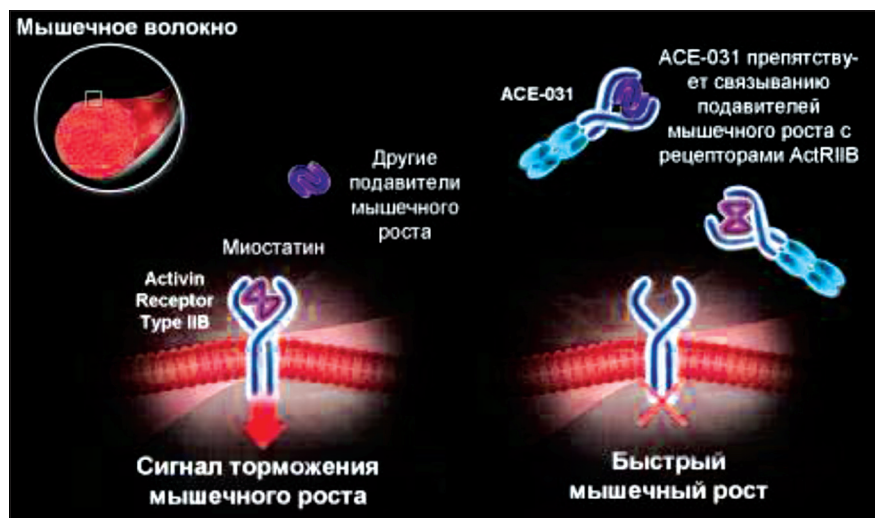


РИСУНОК 1 – Влияние ингибитора миостатина ACE-031 на рост мышечной массы

ским андрогенным стероидом, не зарегистрированным в Украине. Препарат в основном применяется для усиления естественной выработки тестостерона при его недостаточности. Популярная литература для спортсменов и сеть Интернет часто неверно описывают его как нестероидный препарат, что не подтверждается данными серьезных научно-методических исследований [8]. Результатом использования циклофенила, как и приема провирона, является замедление процессов задержки жидкости в тканях вследствие приема анаболических стероидов и уменьшения провлений гинекомастии [41].

К четвертому классу раздела S4 отнесены «агенты, изменяющие функции миостатина, ингибиторы миостатина». Миостатин (также известен как фактор дифференциации роста 8 или GDF-8) – синтезируемый внутри организма пептид, который подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани. Он образуется в мышцах и затем выделяется в кровь, оказывая действие на мышцы за счет связывания с рецепторами типа II (activin type II receptor). Исследования на животных показывают, что блокирование действия миостатина приводит к значительному увеличению сухой мышечной массы с практически полным отсутствием жировой прослойки. Роль самого миостатина в гомеостазе зрелых мышечных волокон в полной мере пока не выяснена, но имеется ряд работ по исследованию уровня синтеза как мРНК миостатина, так и самого миостатина в мышцах во взрослом состоянии на животных моделях и у человека при раз-

личных физиологических состояниях. Что касается ингибиторов миостатина, то они блокируют действие миостатина, специфического белка, ответственного за регуляцию и ограничение роста мышечной ткани. Если его действие заблокировать, то мышцы будут оставаться «накачанными», как будто спортсмен ежедневно продолжает ходить в тренажерный зал, хотя на самом деле давно прекратил свои тренировки [44, 51].

Установлено, что миостатин по своей структуре относится к белкам типа TGF- β (от англ. Transforming Growth Factor-beta – трансформирующий фактор роста- β), которые представляют собой секретируемые факторы, необходимые как в ходе эмбриогенеза, так и во взрослом состоянии для тканевого гомеостаза. Считается, что основная масса синтезированного миостатина проявляет свое действие таким образом, что этот фактор действует внутри и в районе ближайшего окружения синтезовавшей его клетки, но недавно в экспериментах *in vivo* доказана возможность проявления его активности эндокринным образом, т.е. системное воздействие локально синтезированного миостатина на все мышечные группы [27].

Очевидно, что искусственное ингибирование активности миостатина повлечет за собой революционные изменения в медицине и спорте и, возможно, будет широко использоваться в терапевтических целях [33]. С 2008 г. применение ингибиторов миостатина в спорте запрещено, хотя до настоящего времени побочные эффекты от применения этих субстанций у человека практически не

описаны.

Одним из блокаторов миостатина является MYO-029 (Stamulumab), основой которого служат рекомбинантные (созданные генно-инженерным путем) антитела, которые связываются с миостатином и блокируют его эффекты. К этому классу запрещенных субстанций принадлежат и так называемые. «Элементы рецепторов ACVR2B» (раствор элементов рецепторов к миостатину). Молекулярные элементы ACVR2B имеют участок, схожий с активным центром рецептора, и связываются со свободным миостатином, блокируя его способность активировать рецепторы. Данный препарат был создан в 2005 г. под руководством С. Дж. Ли – профессора медицинского колледжа университета Джона Хопкинса в Балтиморе (США) [32].

ACE-031 – еще один представитель препаратов класса блокаторов миостатина, он представляет собой раствор экстрацеллюлярных частей рецепторов ActRIIB, соединенных с Fc фрагментом иммуноглобулина G. Путем блокирования сигнала через рецептор ActRIIB препарат увеличивает мышечную массу и силу (рис. 1).

Предварительные испытания ACE-031 продемонстрировали высокую эффективность на экспериментальных моделях с животными. Клинические испытания ACE-031 для лечения миодистрофии были прекращены в мае 2013 г. в связи с развитием побочных эффектов (дилатация сосудов кожи, кровотечения из носа и десен) [52], и в настоящий момент в продаже доступны кустарные средства от китайского производителя.

В качестве еще одного блокатора миостатина предложены модифицированные пропептиды миостатина, в частности мутированный пропептид миостатина D76A. Механизм действия этих препаратов весьма интересен – до тех пор, пока «незрелый» миостатин (предшественник миостатина) не подвергнется модификации (отщепление бипептидного фрагмента) под влиянием протеолитического фермента металлопротеиназы, он не будет оказывать свое действие. При использовании мутированных пропептидов миостатина типа D76A происходит необратимое или частично необратимое связывание с металлопротеиназой, после чего посттрансляционный процессинг промиостатина (предшественника) прекращается, т.е. не образуется активный миостатин [27].

В настоящее время нет возможности адекватно оценить такой критерий рациональности включения в Запрещенный список, как соотношение «вред–польза» при полноценном применении препаратов или диетических добавок, действующих как антагонисты миостатина, поскольку, во-первых, явно недостаточна доказательная база. Многие исследования дают диаметрально противоположные выводы, поэтому пока достоверных данных в этой области очень мало [11]. Во-вторых, сейчас еще рано судить о безопасности выключения действия миостатина. Возможно, это может приводить к отсроченным осложнениям разного рода, к примеру, гипертрофия миокарда. Также последние работы показали, что интенсивный мышечный рост приводит к увеличению частоты травм связочного аппарата, который остается на таком же уровне развития и рассчитан на относительно меньшие нагрузки. В-третьих, ингибиторам миостатина свойственна низкая селективность, поскольку этот фактор ограничения роста мышечной ткани является частью обширной метаболической системы, где многие элементы имеют схожее строение и дублируют функцию других [10]. Применяя препараты, ингибирующие действие миостатина, можно получить сбой в работе других элементов метаболической системы [36]. Иными словами, учитывая довольно широкий диапазон компетенции данной метаболической системы, помимо мышечного роста, существует вероятность многочисленных серьезных побочных эффектов со стороны всех систем органов и тканей [44].

К числу агентов, изменяющих функции миостатина, относятся не только перечисленные фармакологические препараты, но и различные диетические добавки (ДД), производители которых рекламируют их как «абсолютно безопасные и эффективные» блокаторы миостатина. Myo-Blast, по заявлению производителя, содержит самую высокую дозу наиболее мощного средства миостатин-нейтрализующего средства, известного как Myozar CSP3. Это экстракт, полученный из экзотического морского растения (*Cystoseira sariensis*), сначала был обнаружен исследователями – биохимиками Университета Лас-Пальмас в Испании и позиционируется создателями «как средство для роста новых мышечных клеток». Однако в самой большой в мире научной базе данных в области медицины PubMed подобная

субстанция не обнаружена, поэтому говорить о серьезности заявлений производителей пока не приходится.

Косвенным образом к средствам, блокирующим активность миостатина, некоторые исследователи относят креатин [46], хотя данные относительно его собственной эффективности на прирост аэробной работоспособности даже при длительном применении достаточно разноречивы [25], а также протеины [43] и даже никотин. В частности, в результате исследования, проведенного учеными Ноттингемского университета, установлено, что активность синтеза мышечных белков у курильщиков оказалась значительно ниже, чем у некурящих. Кроме того, в организме любителей никотина уровень белка миостатина и фермента MAFbx гораздо выше. Первый из них просто задерживает мышечный рост, а второй – расщепляет белки мышц [49].

К пятому классу «Модуляторы метаболизма» раздела S4 относят инсулины и агонисты (позитивные модуляторы действия) дельта-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (PPAR δ), например, GW 1516, и агонисты блока PPAR δ – аденозинмонофосфат активируемой протеинкиназы (AMPK), например, AICAR. Относительно инсулинов можно сказать, что в редакции Запрещенного списка-2014 они перенесены из раздела S2 «Пептидные гормоны, факторы роста и подобные вещества» в раздел S4 в качестве метаболического модулятора, хотя по химической структуре инсулины являются пептидными гормонами.

Инсулин состоит из двух полипептидных цепочек – А и В, содержащих соответственно 21 и 30 аминокислот, соединенных между собой двумя дисульфидными связями. Молекулярная масса мономера инсулина составляет 5733,5. Синтезируется инсулин β -клетками островкового аппарата Лангерганса поджелудочной железы и, возможно, околоушными слюнными железами. Освобожденный из поджелудочной железы инсулин циркулирует в крови в свободной и в связанной с белками форме. Свободный гормон стимулирует усвоение глюкозы как мышечной, так и жировой тканью, а связанный гормон действует специфически лишь на жировую ткань. Инактивация инсулина происходит в печени и в других инсулиночувствительных органах и тканях. Повышая проницаемость клеточных мембран, инсулин способствует проникновению глюкозы

в цитоплазму клеток, где она подвергается воздействию фермента. Он ингибирует активность глюкозо-6-фосфатазы, которая катализирует гликогенолиз [9].

При оценке реакции на вводимый извне гормон, кроме уровня самого инсулина, очень большое значение имеет чувствительность тканей к этому веществу. Известно, что простые сахара не должны присутствовать в диете квалифицированного спортсмена. Это особенно важно, поскольку многие люди имеют проблемы с метаболизмом инсулина, ничего не подозревая об этом [9]. Причиной может быть метаболическое нарушение, известное как «инсулиновая резистентность», или нечувствительность к инсулину, которое проявляется в том, что организм вырабатывает достаточное количество гормона в ответ на повышенные уровни глюкозы в крови, но не реагирует должным образом на сам инсулин. Избыток его воспринимается организмом как токсический фактор, и чтобы защитить себя, организм преобразовывает избыток углеводов калорий в триацилглицеролы (триглицериды), которые затем запасаются как жир [24].

Индивидуальная реакция на инсулин варьирует в очень широких пределах – от легкой или средней гипогликемии до внезапного начала развития гипогликемической комы, которая может убить спортсмена не через несколько лет, а спустя несколько часов после инъекции [9]. Перечень признаков, которые могут указывать на начало гипогликемии, таков: чувство голода, сонливость, замутненное видение, депрессивное настроение, головокружение, потоотделение, сильное сердцебиение, покалывающая боль в руках, ногах, на губах или языке, светобоязнь, неспособность сконцентрироваться, головная боль, беспокойный сон, беспокойство, бред, раздражительность. Выраженная гипогликемия – опасное состояние, которое может потребовать медицинского вмешательства, а в случае отсутствия квалифицированной медицинской помощи – привести к смерти спортсмена [5].

Что касается метаболических модуляторов – агонистов PPAR δ и AMPK, названных соответственно GW-1516 и AICAR, то они с полным правом могут быть отнесены к генному допингу, что вполне целесообразно с учетом механизма их действия. Экс-глава антидопинговой службы Росспорта РУСАДА профессор Николай Дурманов в интервью изданию «Infox.ru» в 2011 г. осветил для ши-

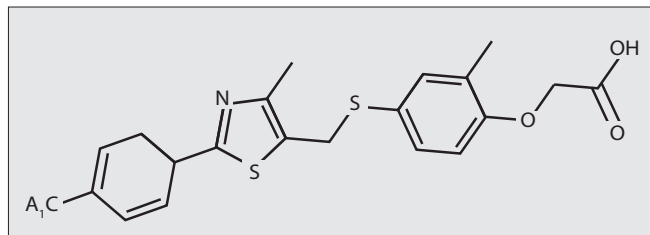


РИСУНОК 2 – Структура субстанции GW-1516

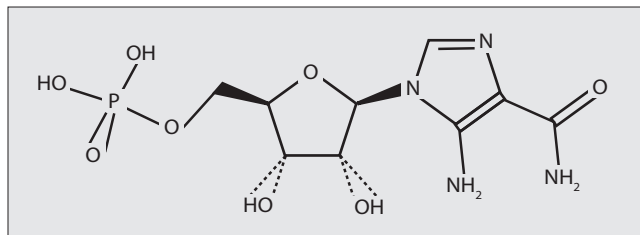


РИСУНОК 3 – Структура субстанции AICAR

рокой общественности огромную опасность использования таких препаратов, рассказав, чем являются GW-1516 и AICAR, и почему такие допинги могут оказаться смертельными для организма спортсмена. А еще ранее, в 2009 г., он в интервью изданию «Ski Ru» уже подчеркивал, что «...GW-1516 и AICAR перестраивают работу генов в организме человека. Мыши, обработанные этими препаратами, бегают на 60–70 % дольше и дальше, чем их обычные собратья. Эти вещества влияют на гены мышечных клеток, и опыты на животных показали, что они якобы значительно увеличивают выносливость организма, многократно превосходя по своему действию все имеющиеся «традиционные» допинги. Ученые крайне озабочены тем фактом, что разрекламированные «магические» свойства этих препаратов приведут к их быстрому распространению в спортивном мире».

Когда сведения о веществах AICAR и GW-1516 появились в научной литературе, средства массовой информации назвали их «таблетками зарядки». В самом обобщенном виде механизм их действия связан с воздействием на процессы выработки энергии. В частности, новые субстанции повышают образование и последующее окисление жиров (липидов), служащих одним из важных источников энергии при физической нагрузке, и увеличивают скорость кровотока, что обеспечивает стабильный транспорт липидов к местам их метаболизма. Кроме того, и AICAR, и GW-1516 связаны с процессами метаболизма углеводов — главной энергетической субстанцией при длительной физической нагрузке.

Оба упомянутых средства (никак нельзя назвать их препаратами, поскольку они еще не имеют торгового зарегистрированного названия), последствия действия которых были описаны в онлайн-режиме в научном журнале «Cell» 31 июля 2008 г., по состоянию на 1 января 2009 г. уже были внесены в пункт М 3 «Генный допинг» Запрещенного

списка ВАДА. И хотя ранее подразумевалось, что при использовании генного допинга используются инъекционные формы, названные вещества могут употребляться в виде таблеток. Что представляют собою GW-1516 и AICAR?

GW-1516, реже называемый GW-501516 или GSK-516 (в русскоязычной литературе — иногда ГСК 1516), является агонистом активатора пролиферирующего пероксисомного дельта-рецептора (PPAR — от англ. Peroxisome proliferator-activated receptor-δ) (рис. 2). Пероксисомы — клеточные органеллы, с помощью которых организм избавляется от токсических веществ. Все PPARs, и форма δ — не исключение, в молекулярном плане тесно связаны с определенными ДНК-структурами (нуклеотидными последовательностями) разных генов, что и дает возможность PPAR влиять на их транскрипцию и экспрессию [21].

PPARδ, которые находятся в равной мере во всех тканях организма, играют важную роль в метаболизме свободных жирных кислот, триацилглицеролов и холестерина в организме, т.е. принимают участие в регуляции жирового обмена [16]. В модельных исследованиях с изолированными человеческими клетками на фоне стимуляции избыточной экспрессии PPAR до сегодняшнего дня невыяснено, приводит ли активация PPARδ к нежелательным эффектам со стороны сердца у людей, как это отмечалось в эксперименте на животных. В данный момент отсутствуют также какие-либо убедительные научные свидетельства о том, что терапия агонистами PPARδ способна увеличить риск развития хронической сердечной недостаточности у человека [31]. Тесты для обнаружения GW-1516 в моче были разработаны и предоставлены в распоряжение МОК и WADA еще в 2008 г. [50].

Другим, запрещенным еще в 2009 г. как генный допинг, видом модуляторов метаболизма является AICA ribonucleotide или AICAR (aminoimidazole carboxamide

ribonucleotide) — интермедиат (промежуточный продукт) генерирования инозинмонофосфата, выступающего в качестве агониста AMP-активированной протеинкиназы [14, 17] (рис. 3). Субстанция AICAR стимулирует поглощение в скелетных мышцах глюкозы и увеличивает экспрессию р38-митоген-активированной протеинкиназы типов α и β [34], а также предотвращает процесс апоптоза (неконтролируемой клеточной смерти) путем торможения образования свободных радикалов, прежде всего химически активного атомарного кислорода, внутри клетки [30].

В 2008 г. исследователи Института Солка под руководством профессора Дж. Кима обнаружили, что AICAR, в зависимости от интенсивности нагрузки, при использовании его в течение четырех недель у экспериментальных мышей значительно повышает их работоспособность на тредмиле в упражнениях на выносливость путем, по-видимому, преобразования быстро сокращающихся мышечных волокон в более энергоэффективные, липидогенерирующие, медленно сокращающиеся мышечные волокна. В эксперименте на крысиных и человеческих клетках установлено, что AMP-активированная протеинкиназа регулирует стимулированную при гиперкапнии накоплением CO₂ альвеолярную эпителиальную дисфункцию и, соответственно, улучшает легочную вентиляцию [45]. Как показывают недавние исследования, проведенные на изолированных клетках миокарда и мышечных клетках, AMPK также стимулирует поглощение глюкозы этими структурами [42].

Исследователи сделали вывод, что при совместном применении двух агонистов, возможно, удастся достичь эффекта тренировки без фактических физических нагрузок [38]. В связи с этим руководители исследования срочно разработали и передали в распоряжение МОК и WADA тесты для обнаружения AICAR в моче спортсменов [50].

Такие действия специалистов никак не могут быть объяснены только желанием создать запрещенную в спорте субстанцию; скорее было обнаружено побочное действие веществ, тестируемых для создания новых терапевтических препаратов, которое выразилось в триггерных изменениях в организме, свойственных физической нагрузке, и улучшающих процессы энергообеспечения, особенно за счет липидов, а также повышения чувствительности к инсулину [28]. К настоящему времени профессор Р. Эванс и его сотрудники совместно с WADA и Медицинской комиссией МОК разработали систему сертификации тестов, способных уловить присутствие метаболитов этих новых метаболитических регулято-

ров AICAR и GW-1516 у спортсменов, в том числе и в ретроспективе [8].

Несмотря на отсутствие на сегодняшний день объективных данных относительно вредного для организма действия этих двух субстанций, они являются запрещенными. С 2009 г. имеются тест-системы для их обнаружения, но до времени написания данного обзора в мире в использовании такого допинга были уличены всего два спортсмена российской команды – пробы конькобежца Сергея Лисина и велогонщика Валерия Кайкова показали наличие GW-1516 [53].

Выводы. Запрещенный список формируют субстанции, которые должны быть однозначно запрещены в практике спортивной подготовки. Однако многие проблемы в

этой сложной и многогранной сфере спорта еще остаются нерешенными и требуют незаангажированного изучения для решения вопроса о целесообразности столь строгих запретов. К разделу S4 Запрещенного списка WADA «Гормоны и модуляторы метаболизма» относится значительное количество различных по химической природе, биологическим свойствам и влиянию на организм спортсмена и физическую работоспособность веществ, применение которых в масштабе реального времени или в перспективе может вызвать серьезные заболевания, вплоть до необратимых последствий, что необходимо учитывать с целью понимания опасности несанкционированного использования таких препаратов.

■ Литература

1. Гунина Л. М. Антиэстрогенные препараты у клиници та спорті: класифікація, структура, механізм дії, побічні ефекти. 1. Вибіркові модулятори рецепторів естрогену / Л. М. Гунина, С. А. Олійник, І. В. Досенко, А. В. Савоста // Спорт. медицина. — 2007. — № 1. — С. 84–89.
2. Гунина Л. М. Антиэстрогенные препараты у клиници та спорті: класифікація, структура, механізм дії, побічні ефекти. 2. Блокатори ароматази /Л. М. Гунина, С. А. Олійник, І. В. Досенко, А. В. Савоста // Спорт. медицина. — 2007. — № 2. — С. 92–98.
3. Запрещенный список-2014 / Международный стандарт.— М.: Русада, 2014. — 28 с.
4. Иконникова Е. Комментарии к Запрещенному списку / Е. Иконникова, П. Хорькин; под ред. А. Деревоедова — М.: Транслит, 2010. — 32 с.
5. Макарова Г. А. Спортивная медицина: учебник / Г. А. Макарова. — М.: Сов. спорт, 2003. — 480 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — [15-е изд.]. — М.: Новая волна, 2006. — 1206 с.
7. Остапенко Л. А. Анаболические средства в современном силовом спорте / Л. А. Остапенко, М. В. Клецов. — М.: Изд-во исследоват. отдела ЗАО ЕАМ «Спорт-Сервис», 2007. — 288 с.
8. Платонов В. Н. Допинг и проблемы фармакологического обеспечения подготовки спортсменов / В. Н. Платонов, С. А. Олейник, Л. М. Гунина. — М.: Сов. спорт, 2010. — 306 с.
9. Эндокринная система: спорт и двигательная активность / [под ред. У.Дж. Кремера и А. Д. Рогола; пер. с англ.] — К.: Олимп. лит., 2008. — 600 с.
10. Azzazy H. M. Doping in the recombinant era: strategies and counterstrategies / H. M. Azzazy, M. M. Mansour, R. H. Christenson // Clinical Biochemistry. — 2005. — Vol. 38. — P. 959–965.
11. Baoutina A. Potential use of gene transfer in athletic performance enhancement / A. Baoutina, I. E. Alexander, J. E. Rasko, K. R. Emslie // Molecular Therapy. — 2007. — Vol. 15. — P. 1751–1766.
12. Baum M. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses / M. Baum, A. Buzdar, J. Cuzick [et al.] // Cancer. — 2013. — Vol. 108. — P. 1802–1810.
13. Braverman A. S. Premenopausal serum estradiol levels may persist after chemotherapy-induced amenorrhoea in breast cancer // A. S. Braverman, A. Sawhney, A. Tendler [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 21. — P. 42 (abstr. 164).
14. Chen K. H. The AMPK Agonist AICAR Inhibits TGF-β1 Induced Activation of Kidney Myofibroblasts / K. H. Chen, H. H. Hsu, C. C. Lee [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, N 9. — e106554.
15. Chlebowski R.T. Estrogen deficiency symptom management in breast cancer survivors in the changing context of menopausal hormone therapy / R. T. Chlebowski, J. A. Kim, N. F. Col // Semin. Oncol. — 2013. — V. 317. — P. 776–788.

■ References:

1. Gunina L. M. Antiestrogen preparations in clinics and sport: classification, structure, mechanism of action, side effects. 1. Selective modulators of estrogen receptors / L. M. Gunina, S. A. Oliyynik, I. V. Dosenko, A. V. Savosta // Sport. meditsina. — 2007. — N 1. — P. 84–89.
2. Gunina L. M. Antiestrogen preparations in clinics and sport: classification, structure, mechanism of action, side effects. 2. Aromatase blockers / L. M. Gunina, S. A. Oliyynik, I. V. Dosenko, A. V. Savosta // Sport. meditsina. — 2007. — N 2. — P. 92–98.
3. Prohibited Medication List-2014/ International standard.— Moscow: Rusada, 2014. — 28 p.
4. Ikonnikov E. Comments to Prohibited Medication List / E. Ikonnikova, P. Khorkin; edited by A. Derevoyedov — Moscow: Translit, 2010. — 32 p.
5. Makarova G. A. Sports medicine: textbook / G. A. Makarova. — Moscow: Sov. sport, 2003. — 480 p.
6. Mashkovsky M. D. Medications / M. D. Mashkovsky. — [15th edition.]. — Moscow: Novaya volna, 2006. — 1206 p.
7. Ostapenko L. A. Anabolic means in modern strength sport / L. A. Ostapenko, M. V. Klestov. — Moscow: Publishing House of Research Department of ZAO EAM «Sport-Servis», 2007. — 288 p.
8. Platonov V.N. Doping and problems of pharmacological support of athletes' preparation / V. N. Platonov, S. A. Oleynik, L. M. Gunina. — Moscow: Sov. sport, 2010. — 306 p.
9. Endocrine system: sport and motor activity / [edited by W.J. Kramer and A. D. Rogole; translated from English] — Kiev: Olimpiyskaya literatura, 2008. — 600 p.
10. Azzazy H. M. Doping in the recombinant era: strategies and counterstrategies / H. M. Azzazy, M. M. Mansour, R. H. Christenson // Clinical Biochemistry. — 2005. — Vol. 38. — P. 959–965.
11. Baoutina A. Potential use of gene transfer in athletic performance enhancement / A. Baoutina, I. E. Alexander, J. E. Rasko, K. R. Emslie // Molecular Therapy. — 2007. — Vol. 15. — P. 1751–1766.
12. Baum M. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses / M. Baum, A. Buzdar, J. Cuzick [et al.] // Cancer. — 2013. — Vol. 108. — P. 1802–1810.
13. Braverman A. S. Premenopausal serum estradiol levels may persist after chemotherapy-induced amenorrhoea in breast cancer // A. S. Braverman, A. Sawhney, A. Tendler [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 21. — P. 42 (abstr. 164).
14. Chen K. H. The AMPK Agonist AICAR Inhibits TGF-β1 Induced Activation of Kidney Myofibroblasts / K. H. Chen, H. H. Hsu, C. C. Lee [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, N 9. — e106554.
15. Chlebowski R.T. Estrogen deficiency symptom management in breast cancer survivors in the changing context of menopausal hormone therapy / R. T. Chlebowski, J. A. Kim, N. F. Col // Semin. Oncol. — 2013. — V. 317. — P. 776–788.

16. Collins A. R. PPARgamma ligands attenuate angiotensin-II accelerated atherosclerosis in male low density lipoprotein receptor deficient (LDLR-/-) mice / A. R. Collins, G. Noh, W. A. Hsueh, R. E. Law // *Diabetes*. — 2011. — V. 60. — P. 149 — 156.
17. Corton J. M. 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside. A specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells? / J. M. Corton, J. G. Gillespie, S. A. Hawley, D.G. Hardie // *Eur. J. Biochem.* — 1995. — Vol. 229, N 2. — P. 558–565.
18. Croxtall J. D. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women / J. D. Croxtall, K. McKeage // *Drugs*. — 2011. — Vol. 71, N 3. — P. 363–380.
19. Delmas P. D. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration and uterine endometrium in postmenopausal women / P. D. Delmas, N. H. Bjarnason, B. H. Mitlak [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337. — P. 1641–1647.
20. Fallowfield L. J. CRC Oncology Group: Assessing the quality of life of postmenopausal women randomized into the ATAC adjuvant breast cancer trial / L. J. Fallowfield, D. F. Cella // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 31. — P. 40 (abstr. 159). — P. 98–106.
21. Feige J. N. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions / J. N. Feige, L. Gelman, L. Michalik [et al.] // *Prog. Lipid Res.* — 2006. — Vol. 45, N 2. — P. 120–159.
22. Galantino M. L. A qualitative exploration of the impact of yoga on breast cancer survivors with aromatase inhibitor-associated arthralgias // M. L. Galantino, L. Greene, B. Archetto [et al.] // *Explore (NY)*. — 2012. — Vol. 8, N 1. — P. 40–47.
23. Goss P. E. Updated analysis of the NCIC CTG MA. 17-th randomized placebo controlled trial of letrozole after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer / P. E. Goss, J. N. Ingle, S. Martino [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 23. — P. 84–87.
24. Haahr H. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance / H. Haahr, T. Heise // *Clin. Pharmacokinet.* — 2014. — Vol. 53, N 9. — P. 787–800.
25. Hopwood M. J. Creatine Supplementation and Swim Performance: A Brief Review / M. J. Hopwood, K. Graham, K. B. Rooney // *J. Sports Sci. Med.* — 2006. — V. 5, N 1. — P. 10–24.
26. Howell A. Effect of anastrozole on bone mineral density: 2-year results of «arimidex» (anastrozole), tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial / A. Howell // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2003. — Vol. 82 (abstr. 129). — P. 234–241.
27. Hulmi J. J. Resistance exercise with whey protein ingestion affects mTOR signaling pathway and myostatin in men / J. J. Hulmi, Tannerstedt J. // *J. Appl. Physiol.* — 2009. — Vol. 106, N 5. — P. 1720–1729.
28. Iglesias M. A. AMP-activated protein kinase activation by AICAR increases both muscle fatty acid and glucose uptake in white muscle of insulin-resistant rats in vivo / M.A. Iglesias, S. M. Furler, G. J. Cooney [et al.] // *Diabetes*. — 2014. — Vol. 63. — P. 1649–1654.
29. Izquierdo-Lorenzo I. Adsorption and detection of sport doping drugs on metallic plasmonic nanoparticles of different morphology / I. Izquierdo-Lorenzo, I. Alda, S. Sanchez-Cortes, J.V. Garcia-Ramos // *Langmuir*. — 2012. — Vol. 28, N 24. — P. 8891–8901.
30. Kim J. E. AMP-activated protein kinase activation by 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside (AICAR) inhibits palmitate-induced endothelial cell apoptosis through reactive oxygen species suppression / J. E. Kim, Y. W. Kim, I. K. Lee [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* — 2008. — Vol. 106, N 3. — P. 394–403.
31. Kim S.-H. Rosiglitazone regulates glycogen synthase kinase-3R via a PPAR- independent mechanism, and reduces neointimal hyperplasia after vascular injury / S.-H. Kim, C.-S. Lee, H.-M. Yang [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114. — P. 29–35.
32. Lee S. J. Regulation of muscle growth by multiple ligands signalling through activin type II receptors / S. J. Lee, L. A. Reed, M. V. Davies [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2005. — Vol. 102, N 50. — P. 18117–18122.
33. Lee Y. J. Growth differentiation factor 11 signalling controls retinoic acid activity for axial vertebral development / Y. J. Lee, A. McPherron, S. Choe [et al.] // *Dev. Biol.* — 2010. — Vol. 347, N 1. — P. 195–203.
34. Lemieux K. The AMP-activated protein kinase activator AICAR does not induce GLUT4 translocation to transverse tubules but stimulates glucose uptake and p38 mitogen-activated protein kinases and in skeletal muscle / K. Lemieux, D. Konrad, A. Klip, A. Marette // *FASEB J.* — 2013. — Vol. 27. — P. 1658–1665.
35. Lønning P. E. Effect of exemestane on bone: A randomized placebo controlled study in postmenopausal women with early breast cancer at low risk / P. E. Lønning, J. Geisler, L. E. Krag [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 33. — P. 7 (abstr. 518).
36. Matsakas A. The growth factor myostatin, a key regulator in skeletal muscle growth and homeostasis / A. Matsakas, P. Diel // *Int. J. Sports Med.* — 2005. — Vol. 26, N 2. — P. 83–89.
16. Collins A. R. PPARgamma ligands attenuate angiotensin-II accelerated atherosclerosis in male low density lipoprotein receptor deficient (LDLR-/-) mice / A. R. Collins, G. Noh, W. A. Hsueh, R. E. Law // *Diabetes*. — 2011. — V. 60. — P. 149 — 156.
17. Corton J. M. 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside. A specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells? / J. M. Corton, J. G. Gillespie, S. A. Hawley, D.G. Hardie // *Eur. J. Biochem.* — 1995. — Vol. 229, N 2. — P. 558–565.
18. Croxtall J. D. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women / J. D. Croxtall, K. McKeage // *Drugs*. — 2011. — Vol. 71, N 3. — P. 363–380.
19. Delmas P. D. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration and uterine endometrium in postmenopausal women / P. D. Delmas, N. H. Bjarnason, B. H. Mitlak [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337. — P. 1641–1647.
20. Fallowfield L. J. CRC Oncology Group: Assessing the quality of life of postmenopausal women randomized into the ATAC adjuvant breast cancer trial / L. J. Fallowfield, D. F. Cella // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 31. — P. 40 (abstr. 159). — P. 98–106.
21. Feige J. N. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions / J. N. Feige, L. Gelman, L. Michalik [et al.] // *Prog. Lipid Res.* — 2006. — Vol. 45, N 2. — P. 120–159.
22. Galantino M. L. A qualitative exploration of the impact of yoga on breast cancer survivors with aromatase inhibitor-associated arthralgias // M. L. Galantino, L. Greene, B. Archetto [et al.] // *Explore (NY)*. — 2012. — Vol. 8, N 1. — P. 40–47.
23. Goss P. E. Updated analysis of the NCIC CTG MA. 17-th randomized placebo controlled trial of letrozole after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer / P. E. Goss, J. N. Ingle, S. Martino [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 23. — P. 84–87.
24. Haahr H. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance / H. Haahr, T. Heise // *Clin. Pharmacokinet.* — 2014. — Vol. 53, N 9. — P. 787–800.
25. Hopwood M. J. Creatine Supplementation and Swim Performance: A Brief Review / M. J. Hopwood, K. Graham, K. B. Rooney // *J. Sports Sci. Med.* — 2006. — V. 5, N 1. — P. 10–24.
26. Howell A. Effect of anastrozole on bone mineral density: 2-year results of «arimidex» (anastrozole), tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial / A. Howell // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2003. — Vol. 82 (abstr. 129). — P. 234–241.
27. Hulmi J. J. Resistance exercise with whey protein ingestion affects mTOR signaling pathway and myostatin in men / J. J. Hulmi, Tannerstedt J. // *J. Appl. Physiol.* — 2009. — Vol. 106, N 5. — P. 1720–1729.
28. Iglesias M. A. AMP-activated protein kinase activation by AICAR increases both muscle fatty acid and glucose uptake in white muscle of insulin-resistant rats in vivo / M.A. Iglesias, S. M. Furler, G. J. Cooney [et al.] // *Diabetes*. — 2014. — Vol. 63. — P. 1649–1654.
29. Izquierdo-Lorenzo I. Adsorption and detection of sport doping drugs on metallic plasmonic nanoparticles of different morphology / I. Izquierdo-Lorenzo, I. Alda, S. Sanchez-Cortes, J.V. Garcia-Ramos // *Langmuir*. — 2012. — Vol. 28, N 24. — P. 8891–8901.
30. Kim J. E. AMP-activated protein kinase activation by 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside (AICAR) inhibits palmitate-induced endothelial cell apoptosis through reactive oxygen species suppression / J. E. Kim, Y. W. Kim, I. K. Lee [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* — 2008. — Vol. 106, N 3. — P. 394–403.
31. Kim S.-H. Rosiglitazone regulates glycogen synthase kinase-3R via a PPAR- independent mechanism, and reduces neointimal hyperplasia after vascular injury / S.-H. Kim, C.-S. Lee, H.-M. Yang [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114. — P. 29–35.
32. Lee S. J. Regulation of muscle growth by multiple ligands signalling through activin type II receptors / S. J. Lee, L. A. Reed, M. V. Davies [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2005. — Vol. 102, N 50. — P. 18117–18122.
33. Lee Y. J. Growth differentiation factor 11 signalling controls retinoic acid activity for axial vertebral development / Y. J. Lee, A. McPherron, S. Choe [et al.] // *Dev. Biol.* — 2010. — Vol. 347, N 1. — P. 195–203.
34. Lemieux K. The AMP-activated protein kinase activator AICAR does not induce GLUT4 translocation to transverse tubules but stimulates glucose uptake and p38 mitogen-activated protein kinases and in skeletal muscle / K. Lemieux, D. Konrad, A. Klip, A. Marette // *FASEB J.* — 2013. — Vol. 27. — P. 1658–1665.
35. Lønning P. E. Effect of exemestane on bone: A randomized placebo controlled study in postmenopausal women with early breast cancer at low risk / P. E. Lønning, J. Geisler, L. E. Krag [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 33. — P. 7 (abstr. 518).
36. Matsakas A. The growth factor myostatin, a key regulator in skeletal muscle growth and homeostasis / A. Matsakas, P. Diel // *Int. J. Sports Med.* — 2005. — Vol. 26, N 2. — P. 83–89.

37. Mori R. High-dose toremifene for fulvestrant-resistant metastatic breast cancer: a report of two cases / R. Mori, Y. Nagao // *Case Rep. Oncol.* – 2014. – Vol. 7, N 2. – P. 383–388.
38. Narkar V. A. AMPK and PPAR δ agonists are exercise mimetics / V. A. Narkar, R. M. Evans, M. Downes [et al.] // *Cell.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1–11.
39. Pavón N. Antiarrhythmic effect of tamoxifen on the vulnerability induced by hyperthyroidism to heart ischemia/reperfusion damage / N. Pavón, L. Hernández-Esquivel, M. Buelna-Chontal, E. Chávez // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 143. – P. 416–423.
40. Piper T. Investigations on carbon isotope ratios and concentrations of urinary formestane / T. Piper, G. Fuschöller, C. Emery et al. // *Drug Test Anal.* – 2012. – Vol. 4, N 12. – P. 942–950.
41. Santen R. J. Adaptive hypersensitivity to estrogen: Mechanism for sequential responses to hormonal therapy in breast cancer / R. J. Santen, R. X. Song, Z. Zhang [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 3375–3455.
42. Ségalen C. 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside reduces glucose uptake via the inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger 1 in isolated rat ventricular cardiomyocytes / C. Ségalen, S.L. Longnus, D. Baetz. [et al.] // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, N 4. – P. 1490–1498.
43. Sharghi Afshan. Evaluating risk factors for protein-energy malnutrition in children under the age of six years: a case-control study from Iran / Afshan Sharghi, Aziz Kamran, Mohammad Faridan // *Int. J. Gen. Med.* – 2011. – Vol. 4. – P. 607–611.
44. Takemasa Tohru. Fundamental Study of Detection of Muscle Hypertrophy-Oriented Gene Doping by Myostatin Knock Down Using RNA Interference / Tohru Takemasa, Naohisa Yakushiji, Dale Manjiro Kikuchi [et al.] // *J. Sports Sci. Med.* – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 294–303.
45. Vadász I. AMP-activated protein kinase regulates CO₂-induced alveolar epithelial dysfunction in rats and human cells by promoting Na, K-ATPase endocytosis / I. Vadász, L. A. Dada, A. Briva // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, N 2. – P. 752–762.
46. van Loon L. J. Effects of creatine loading and prolonged creatine supplementation on body composition, fuel selection, sprint and endurance performance in humans / L. J. van Loon, A. M. Oosterlaar, F. Hartgens [et al.] // *Clin. Sci (Lond).* – 2013. – Vol. 114, N 2. – P. 153–162.
47. Wang L. Functional genetic polymorphisms in the aromatase gene CYP19 vary the response of breast cancer patients to neoadjuvant therapy with aromatase inhibitors / L. Wang, K. A. Ellsworth, I. Moon [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70, N 1. – P. 319–328.
48. Whelan T. J. Assessment of quality of life in MA. 17-th, a randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women following five years of tamoxifen / T. J. Whelan, P. E. Goss, J. N. Ingle [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 6 (abstr. 517). – P. 123–130.
49. <http://sportswiki.ru>
50. <http://www.medical-weight-loss-guide.com/AICAR.html>
51. http://www.muscool.ru/product_info.php?products_id=440
52. http://www.napsgear.org/jm_blog_news.php?id=208
- <http://powerlifter.ru/2013/09/velogonshhik-kajkov-diskvalificirovan-na-dva-goda-za-upotreblenie-dopinga/>
37. Mori R. High-dose toremifene for fulvestrant-resistant metastatic breast cancer: a report of two cases / R. Mori, Y. Nagao // *Case Rep. Oncol.* – 2014. – Vol. 7, N 2. – P. 383–388.
38. Narkar V. A. AMPK and PPAR δ agonists are exercise mimetics / V. A. Narkar, R. M. Evans, M. Downes [et al.] // *Cell.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1–11.
39. Pavón N. Antiarrhythmic effect of tamoxifen on the vulnerability induced by hyperthyroidism to heart ischemia/reperfusion damage / N. Pavón, L. Hernández-Esquivel, M. Buelna-Chontal, E. Chávez // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 143. – P. 416–423.
40. Piper T. Investigations on carbon isotope ratios and concentrations of urinary formestane / T. Piper, G. Fuschöller, C. Emery et al. // *Drug Test Anal.* – 2012. – Vol. 4, N 12. – P. 942–950.
41. Santen R. J. Adaptive hypersensitivity to estrogen: Mechanism for sequential responses to hormonal therapy in breast cancer / R. J. Santen, R. X. Song, Z. Zhang [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 3375–3455.
42. Ségalen C. 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside reduces glucose uptake via the inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger 1 in isolated rat ventricular cardiomyocytes / C. Ségalen, S.L. Longnus, D. Baetz. [et al.] // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, N 4. – P. 1490–1498.
43. Sharghi Afshan. Evaluating risk factors for protein-energy malnutrition in children under the age of six years: a case-control study from Iran / Afshan Sharghi, Aziz Kamran, Mohammad Faridan // *Int. J. Gen. Med.* – 2011. – Vol. 4. – P. 607–611.
44. Takemasa Tohru. Fundamental Study of Detection of Muscle Hypertrophy-Oriented Gene Doping by Myostatin Knock Down Using RNA Interference / Tohru Takemasa, Naohisa Yakushiji, Dale Manjiro Kikuchi [et al.] // *J. Sports Sci. Med.* – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 294–303.
45. Vadász I. AMP-activated protein kinase regulates CO₂-induced alveolar epithelial dysfunction in rats and human cells by promoting Na, K-ATPase endocytosis / I. Vadász, L. A. Dada, A. Briva // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, N 2. – P. 752–762.
46. van Loon L. J. Effects of creatine loading and prolonged creatine supplementation on body composition, fuel selection, sprint and endurance performance in humans / L. J. van Loon, A. M. Oosterlaar, F. Hartgens [et al.] // *Clin. Sci (Lond).* – 2013. – Vol. 114, N 2. – P. 153–162.
47. Wang L. Functional genetic polymorphisms in the aromatase gene CYP19 vary the response of breast cancer patients to neoadjuvant therapy with aromatase inhibitors / L. Wang, K. A. Ellsworth, I. Moon [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70, N 1. – P. 319–328.
48. Whelan T. J. Assessment of quality of life in MA. 17-th, a randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women following five years of tamoxifen / T. J. Whelan, P. E. Goss, J. N. Ingle [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 6 (abstr. 517). – P. 123–130.
49. <http://sportswiki.ru>
50. <http://www.medical-weight-loss-guide.com/AICAR.html>
51. http://www.muscool.ru/product_info.php?products_id=440
52. http://www.napsgear.org/jm_blog_news.php?id=208
- <http://powerlifter.ru/2013/09/velogonshhik-kajkov-diskvalificirovan-na-dva-goda-za-upotreblenie-dopinga/>