

Фармакологические средства, сочетающие эргогенные кардиопротекторные свойства в практике подготовки спортсменов

Виктория Безуглая

АННОТАЦИЯ

На сегодня важной задачей спортивной фармакологии и спортивной кардиологии являются рациональный поиск и оценка эффективности средств защиты сердечно-сосудистой системы спортсменов, которые лимитируют стимуляцию физической работоспособности в большинстве видов спорта и при ненадлежащих условиях кардиопротекции могут стать главной причиной ухудшения здоровья и качества жизни, а также внезапной смерти спортсменов. Широкий спектр физиологического и биохимического действия фармакологических средств на основе гамма-бутиробетаина (L-карнитина) дает возможность применения их на всех этапах подготовки с высокой эффективностью кардиопротекторного и эргогенного действия. Применение кардиопротекторов подобного типа позволяет избежать допинговых санкций и не нарушать спланированное течение тренировочного и соревновательного процесса, что особенно важно для спорта высших достижений.

Ключевые слова: спорт, физические нагрузки, работоспособность, сердце, кардиомиоцит, кардиопротекторы, гамма-бутиробетин, карнитин, WADA.

ABSTRACT

Today an important task of sports pharmacology and cardiology is the rational search for and assessment of the efficiency of athlete cardiovascular system protection, which limits physical work capacity stimulation in most sports events and may result in health and life quality worsening and even sudden death under inadequate conditions of cardioprotection. Wide spectrum of physiological and biochemical action of pharmacological means on the basis of gamma-butyrobetaine (L-carnitine) allows their application at all preparation stages with high efficiency of cardioprotective and ergogenic action. Usage of these cardioprotectors allows to avoid doping sanctions and disorders of training and competitive process, which is of tremendous significance for elite sport.

Keywords: sport, physical loads, work capacity, heart, cardiomyocyte, cardioprotectors, gamma-butyrobetaine, carnitine, WADA.

Постановка проблемы. Спортивная кардиология как наука и как клиническая дисциплина в настоящее время становится все более значимой частью всей медицины спорта [33]. Это обусловлено не только тем, что основной причиной внезапной смерти в спорте, несмотря на существенное улучшение лекарственного контроля и совершенствования лечебной базы, остаются именно кардиологические проблемы [14, 36]. На сегодня одной из важнейших задач спортивной фармакологии и медицины спорта является также реализация защиты сердечно-сосудистой системы спортсменов как основной системы, которая, с одной стороны, лимитирует стимуляцию физической работоспособности [18], а с другой, при ненадлежащих условиях кардиопротекции, может стать главной причиной ухудшения здоровья и качества жизни спортсменов с последующим их отстранением от тренировочного процесса. Поэтому в современных сложных условиях спортивные фармакологи и врачи не прекращают поиск эффективных и безопасных кардиопротекторов, которые одновременно обладали бы способностью выполнять именно такую двойную функцию.

Согласно современным классификациям, к классу кардиопротекторов относят лекарственные средства, которые способны улучшать функционирование отдельных или одновременно нескольких метаболических звеньев [12, 22]. Следует подчеркнуть, что в спортивной кардиологии могут использоваться (и используются в настоящее время) не только сугубо фармакологические препараты, но и диетические добавки [6]. Это лекарственные средства, которые способны влиять, во-первых, на клеточный гомеостаз, во-вторых, на ионный гомеостаз, а, в-третьих, на структурно-функциональное состояние клеточных и субклеточных мембран, предотвращая таким образом их необратимое повреждение [3]. Именно такие свойства кардиопротекторных средств в практике спортивной медицины, с одной стороны, создают условия для их незаменимости с целью обеспечения должного качества жизни атлетов, а с другой – становятся

необходимыми составляющими при формировании здоровьесберегающих фармакологических программ стимуляции физической работоспособности [2].

Цель исследования – систематизация современных данных научной литературы относительно разрешенных и запрещенных сегодня в спорте кардиопротекторов для формирования алгоритма использования наиболее эффективных и безопасных средств.

Методы исследования: анализ и обобщение данных современной научной и научно-методической литературы по выбранной теме.

Результаты анализа данных современной научной литературы. Анализ фармакологических свойств различных групп медикаментозных средств позволяет составить заключение об обязательности влияния таких субстанций как минимум на один метаболический путь из перечисленных с целью достижения антиангинального или противогипоксического и/или антиишемического эффекта [5]. Совокупность имеющихся данных позволила выделить две группы фармакологических средств с кардиопротекторными характеристиками: *прямого действия* (уменьшают выраженность влияния экзо- и эндогенных факторов непосредственно на кардиомиоците в нормальных условиях тренировочного процесса и при перенапряжении сердца у спортсменов) и *непрямого действия* (снижают нагрузку на миокард, уменьшая таким образом вероятность развития или предупреждая гомеостатические сдвиги непосредственно в сердечной мышце, а также путем влияния на другие органы и системы, в частности, печень) [11].

Дополнительно группа прямых кардиопротекторов может быть классифицирована по основным точкам приложения их метаболического действия: во-первых, средства, моделирующие и стабилизирующие клеточные и субклеточные мембраны кардиомиоцитов, во-вторых, непосредственно влияющие на обмен веществ в миокарде [15, 40]. Под метаболической терапией в

кардиологии, в частности спортивной кардиологии, достаточно часто понимают улучшение энергетического метаболизма в сердечной мышце путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии на уровне кардиомиоцитов без прямого влияния на коронарное кровообращение и системную гемодинамику [1, 15, 16]. Примером влияния лекарственных средств, моделирующих функцию клеточных мембран, являются, например, препараты группы антагонистов кальция. Улучшение структурно-функционального состояния клеточных мембран также происходит за счет уменьшения интенсивности процессов перекисного окисления липидов при использовании антиоксидантов [9, 26], что способствует более эффективному использованию углеводов в качестве источника энергии и стабилизации мембран внутриклеточных органелл – митохондрий и лизосом [10, 28]. Перечень препаратов данной группы включает триметазидин и мельдоний [24, 27] (запрещенные WADA для использования у спортсменов в 2015 и 2016 гг. соответственно), токоферола ацетат, ретинола ацетат, морфолина-метил-триазолил-тиоацетат (тиотриазолин), средства на основе клеточных природных антиоксидантов – супероксиддисмутазы (панаксод, оротеин, пероксинорм) и церулоплазмин (биоцерулин), а также фосфокреатин (неотон). Полезность последнего в спортивной фармакологии как эргогенного препарата сейчас подвергается сомнению [44].

В этом аспекте применение метаболитотропных средств (МС), включая препараты и диетические добавки, имеет особое значение, поскольку при нарушении регуляции обменных процессов организм, находящийся под воздействием постоянных интенсивных физических нагрузок, требует регулярного (а часто и длительного) введения извне того или другого метаболита в виде фармакологического средства, что существенно увеличивает медикаментозную нагрузку на организм, повышая риск развития перекрестного взаимодействия и побочных эффектов [4]. Последние же, в свою очередь, могут становиться факторами отстранения спортсменов от тренировочного процесса [16]. Поэтому одним из наиболее ценных в этом отношении качеств у МС является именно минимальное количество побочных эффектов. Преимущества МС по сравнению с другими лекарственными ве-

ществами заключаются также в том, что они являются более близкими или идентичными биологическим субстратам, в результате чего и менее токсичными для организма. В самом общем виде этим средствам присущи следующие характерные свойства [29, 40], которые являются полезными для применения в практике спортивной подготовки [6, 16, 19]:

- многовекторность коррекции нарушений параметров гомеостаза (гематологического, биохимического, эндокринного, иммунологического, энергообеспечения клеток, функционального состояния мембран и др.);
- долговременные адаптационные эффекты, проявляющиеся при использовании средств метаболического действия;
- преимущественно природное происхождение (или близость по структуре к природным веществам) и минимум побочных эффектов.

В зависимости от преобладающего механизма кардиопротекторного действия все МС условно можно разделить на три группы. К первой относятся средства, которые улучшают энергетические процессы в клетке; также они потенциально способны восстанавливать энергообеспечение в поврежденных кардиомиоцитах. Эти эффекты присущи макроэргическим фосфатам (АТФ, креатинфосфат, инозин, фосфаден), ингибиторам липолитических процессов (никотиновая кислота, природные антиоксиданты), ферментам и электрон-акцепторным веществам (цитохром С, кофермент Q₁₀), γ -бутиробетаину (L-карнитину) [41] и уже указанным выше триметазидину и мельдонию [20].

Вторую группу составляют МС, которые способствуют увеличению резистентности клеточной мембраны. Это, в частности, стабилизаторы клеточных мембран (фосфолипиды, α -токоферолы, пробукол, эссенциале, липины, полиненасыщенные жирные кислоты, β -каротин), ингибиторы свободнорадикальных процессов (метионин, унитиол, мексидол, флавин, кверцетин, рутин, эпаргрисеовит и др.), блокаторы фосфолипаз (цефарансин, хлорпромазин, антагонисты кальция и др.) и ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты (нестероидные противовоспалительные препараты всех генераций). Защитное действие этих средств в значительной степени базируется на уменьшении активности перекисного окисления

липидов [28], что способствует более эффективному использованию донаторов энергии [42].

Наконец, третью группу МС составляют лекарственные средства, усиливающие восстановительные процессы в клетках путем стимуляции синтеза нуклеиновых кислот (рибоксина, инозина и его аналога – инозие- F , адексора, дибикора) [4]. Условно к этим препаратам относится езафосфина (фруктозо-1,6-дифосфат), которая не только способна тормозить образование свободных высокореакционных радикалов кислорода в кардиомиоцитах, но и приводит к увеличению активности фермента фосфофруктокиназы и является промежуточным продуктом окисления углеводов, а, следовательно, предшественником образования АТФ. Этот препарат также способствует притоку ионов калия в клетку, тем самым осуществляя положительное влияние на сократительную способность миокарда и скелетных мышц [17, 43].

К кардиотропным факторам, которые весьма часто используются в практике спортивной подготовки, относятся фармакологические средства для коррекции ионных потоков, и, соответственно, внутриклеточного содержания ионов K⁺. Ярким представителем таких МС является эталонный препарат панангин (seu аспаркам) [5, 13, 21], диетические добавки калийноормин, витамин В₁ и др.; фармакологические средства, способствующие образованию энергосберегающих фосфатов, прежде всего, в виде АТФ (АТФ-лонг, аденозин, рибоксин, инозие- F , неотон, езафосфина и др.); препараты лекарственных растений (жидкий экстракт боярышника колючего, настойка пустырника, кртал, таурин и др.). Устойчивость миокарда к гипоксии (гипоксии нагрузки при тренировках на высоте уровня моря и сочетанной с ней гипоксии окружающего воздуха при горной подготовке), которая присуща интенсивным физическим нагрузкам, повышают средства, обладающие способностью улучшать процессы энергообеспечения (запрещенные триметазидин и мельдоний, названные выше натрия аденозинтрифосфат и АТФ-лонг, янтарная кислота (сукцинат) и другие метаболиты цикла Кребса (малат и в меньшей мере, – цитрат), кислота глутаминовая, аспаркам и др.), а также электрон-акцепторы, такие, как аскорбиновая кислота и рибофлавин. К распространенным в спорте незапрещенным кардиотропным фарма-

кологических средствам относятся также антиоксиданты [19].

В практике спортивной кардиологии применяются фармакологические средства, снижающие потребность миокарда в кислороде (антигипоксанты) и улучшающие его кровоснабжение, прежде всего, путем активации образования оксида азота, обладающего дилатирующим действием [30]. Такие фармакологические средства способствуют уменьшению объема циркулирующей крови, конечного диастолического давления, улучшению кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда, снижению нагрузки на него и потребности его в кислороде, а также нормализуют обмен (особенно энергетический) веществ в миокардиоцитах и эндотелиоцитах [37]. При оценке эффективности таких фармакологических средств наряду с определением биохимических и гематологических параметров гомеостаза должны проводиться диагностические неинвазивные процедуры, помогающие изучить текущее функциональное состояние сердечно-сосудистой системы спортсмена на этапах подготовки, в частности, электро- и эхокардиография.

Особое внимание среди МС в практике спортивной кардиологии уделяется средствам, которые способны улучшать энергообеспечение миокарда. Среди них, на наш взгляд, важная роль принадлежит L-карнитину (*англ.* L-carnitine; *син.* левокарнитин, витамин B_v , витамин B_{11}) – природной субстанции, которая по структуре является γ -бутиробетаином и родственна витамину группы В, за что L-карнитин часто называют витаминоподобным веществом. Однако витамином в чистом виде он не является, поскольку организм при нормальных условиях может синтезировать его в достаточном количестве. Уровень L-карнитина является гомеостатическим, т.е. весь его избыток эффективно выводится из организма и сверхнормативно он не накапливается. Основная физиологическая роль L-карнитина – транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии через внутреннюю мембрану этих субклеточных структур непосредственно в кристы, где и происходит аэробный метаболизм жирных кислот с высвобождением энергии [39]. Как показали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 2007 г. в Италии, назначение L-карнитина в суточной дозе 2 г

в течение 6 мес. приводило к активизации физической и умственной деятельности; обследования констатировали улучшение настроения, повышение выносливости, работоспособности и общего тонуса организма [35]. L-карнитин обладает антиоксидантной активностью, способствует увеличению накопления АТФ и креатинфосфата, смягчает проявления окислительного стресса [28, 34] и, таким образом, косвенно положительно влияет на сократительную способность миокарда [38].

Исключительное значение L-изоформы карнитина (D-изомер не является физиологически активным) для метаболических процессов организма становится очевидным в условиях значительных затрат энергетических ресурсов, например, в случае интеркуррентных (развившихся в динамике тренировочного процесса) заболеваний, интенсивных физических и/или эмоциональных нагрузок, а также при несбалансированном рационе. Помимо улучшения процессов обмена и роста, L-карнитин также обладает другими важными свойствами для практики подготовки спортсменов, в частности, способствует уменьшению признаков физического и психического перенапряжения, потенцирует кардио-, гепато- и нейропротективные эффекты, а также имеет заметные иммуностимулирующие способности [8, 25, 32].

Фармакологические МС на основе L-карнитина обладают антиаритмическим и стресс-протективным действием и способны повышать порог резистентности к физической нагрузке [35], ускорять течение процессов постнагрузочного восстановления путем донации энергии и компенсации лактат-ацидоза; одновременно L-карнитин способствует снижению степени цитолиза миоцитов во время интенсивных нагрузок [22, 23]. Поскольку в динамике тренировочного и соревновательного процесса квалифицированных спортсменов используется значительное количество внутриклеточной энергии, в том числе, в кардиомиоцитах, отсутствие адекватной метаболической энергетической поддержки приводит к нарушению структуры и функционального состояния мышечных волокон сердца и замещению их соединительной тканью. Таким образом, подобные сдвиги создают основу не только снижения сократительной способности миокарда, но и опасны возможностью развития перенапряжения и различных

патологических состояний (например, миокардиосклероза), вплоть до внезапной сердечной смерти спортсменов.

Следует отметить, что в связи с ужесточением требований WADA, начиная с 2015 г. нельзя использовать кардиотропные субстанции, относящиеся к классу S4 «Гормоны и метаболические модуляторы», в частности, триметазидин (Предуктал^{MR}), а с 2016 г. запрещен и мельдоний – структурный аналог γ -бутиробетаина (3-[2,2,2-триметилгидразиний] пропионат), фармакологическими представителями которого являются Ангиокардил, Вазомаг, Метамакс, Мидолат, Милдроксин, Милдронат, Капикор, Олвазол и др.; под запретом находятся также производные самого мельдония, в частности, мельдония метонат (препарат украинского производства Вазопро[®]).

В самом обобщенном виде мы бы хотели представить точки приложения действия основных кардиопротекторных препаратов метаболитотропной направленности (как запрещенных, так и пока разрешенных), которые на сегодня реально используются в спортивной кардиологии (рис. 1). К сожалению, как видно из данных рисунка, WADA проводит не вполне обоснованную политику запрета кардиопротекторов в спорте, и два наиболее распространенных из них уже запрещены. Из различных источников, близких к WADA, и спортивной прессы просачиваются сведения, что в этой организации в настоящий момент ведутся работы по созданию тест-систем и для идентификации тиотриазолина. В таких условиях (мы не обсуждаем этичность или неэтичность подобных действий WADA в свете сохранения здоровья и жизни спортсмена) спортивные врачи должны использовать весь наличный арсенал разрешенной клинической кардиологии, который может оказать позитивное действие на функциональные показатели сердца, его метаболического обеспечения и насосной функции в условиях постоянно возрастающих физических нагрузок. Из приведенных на рисунке 1 прямых кардиопротекторов триметазидин и мельдоний уже запрещены, тиотриазолин находится в группе риска. Таким образом, спортивный кардиолог на сегодня может безопасно назначать спортсмену фармакологические средства на основе янтарной кислоты и L-карнитина.

Именно в этом свете важно подчеркнуть следующее. Прекурсором эндоген-

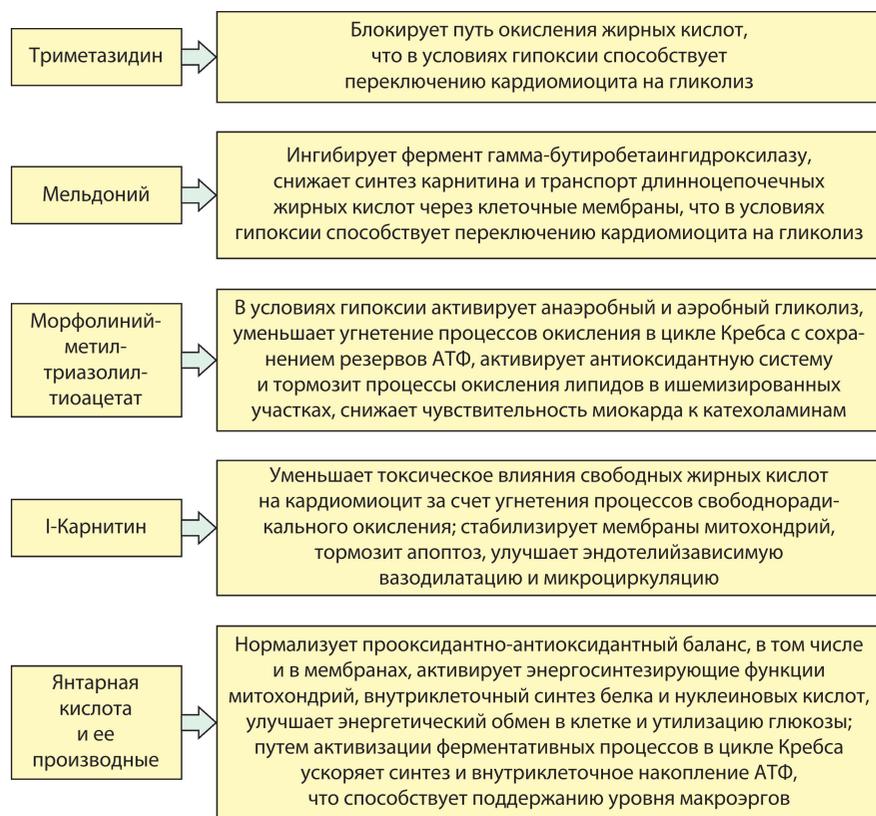


РИСУНОК 1 – Точки приложения влияния основных метаболических разрешенных и запрещенных цитокардиопротекторов прямого действия (цит. по: [20]; с изменениями и дополнениями автора)

ного L-карнитина является природная субстанция γ -бутиробетаин, из чего можно сделать вывод, что препараты на его основе не принадлежат к чужеродным для организма химическим веществам, а его эффекты определяются физиологическими потребностями клеток в условиях гипоксии и ишемии. Известно, что применение препаратов на основе синтетических структурных аналогов γ -бутиробетаина, к которым принадлежит и запрещенный на сегодня мельдоний, подавляя активность фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, приводит к замедлению транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий и мешает накоплению в клетках производных ацилкарнитина и ацилкофермента А [31], т.е. активированных форм ненасыщенных жирных кислот, предупреждая таким образом их негативное влияние на кардиомиоцит. Другой известной на сегодня точкой приложения воздействия γ -бутиробетаина в организме является также его действие на перенос органических катионов с помощью транспортера типа 2 (OCTN2) с последующими

адаптивными изменениями в гомеостазе клеточной энергии [27].

В результате снижения концентрации эндогенного L-карнитина усиленно синтезируется γ -бутиробетаин, для которого характерны также вазодилаторные свойства. В условиях гипоксии и ишемии тканей структурные аналоги γ -бутиробетаина восстанавливают баланс между доставкой кислорода и его расходом клетками [41], предупреждают нарушения транспорта АТФ, одновременно с этим активируют гликолиз, что происходит без дополнительного расходования кислорода [31]. Современная спортивная фармакология позиционирует структурные аналоги γ -бутиробетаина как субстанции, улучшающие качество жизни атлетов, т.е. в данном случае речь не идет о прямом повышении работоспособности, а только о протекторном действии препаратов на основе мельдония.

С учетом запрета WADA для назначения спортсменам подобных цитокардиопротекторов, даже с целью защиты миокарда от метаболических сдвигов, характерных для спорта высших достижений, в распоряжении любого

спортивного врача и спортивного кардиолога, в частности, остается не так много низкотоксичных и одновременно эффективных фармакологических средств.

На сегодня в Украине зарегистрировано несколько лекарственных препаратов на основе L-карнитина, в частности отечественные триметабол, кардонат, стифимол, а также зарубежные карниель (элькар) и гепадиф, которые могут быть использованы как альтернатива синтетическим аналогам γ -бутиробетаина. Существуют исследования о возможности и целесообразности применения одного из отечественных препаратов на основе природного L-карнитина – кардоната – для стимуляции физической работоспособности при одновременном сохранении высокого профиля его безопасности для спортсменов [7]. Уникальность фармакологической композиции «кардонат» заключается в особом сочетании важнейших аминокислот и провитаминовых факторов, которые способны не только предупреждать развитие дефицита L-карнитина или способствовать коррекции его уровня в организме, но и в участии всех составляющих этого препарата в регуляции процессов пластического и энергетического обмена, нормализации функционирования отдельных тканей и органов и опосредованном поддержании гомеостатического равновесия организма в целом. Такие свойства позволили нам позиционировать кардонат как незапрещенный анаболический препарат с цитопротекторным действием, который участвует в коррекции функционального состояния миокарда, что и обуславливает рациональность и безопасность применения этого лекарственного средства в спортивной кардиологии с целью сохранения состояния здоровья и качества жизни квалифицированных спортсменов.

Заключение. Для снижения лекарственной нагрузки на организм, профилактики возникновения определенного спектра побочных явлений у спортсменов, для поддержки сократительной способности миокарда и функционального состояния сердечно-сосудистой системы в условиях интенсивных физических нагрузок, а также с целью профилактики/лечения кардиологической патологии, более рациональным представляется использование фармакологических средств метаболического и метаболитотропного характера. Одним из их представителей является витаминоподобный препарат кардонат.

добная субстанция L-карнитин, которая, обеспечивая поддержку широкого спектра биохимических и физиологических процессов, создает обоснованные предпосылки для применения фармакологических средств на

ее основе как для профилактики и лечения у спортсменов перенапряжения сердца и кардиологических заболеваний, обусловленных метаболическими перестройками (начальные стадии кардиомиопатии), так

и для поддержки и стимуляции эргогенных свойств организма. При этом не нарушаются требования антидопинговых инстанций и не создаются предпосылки для отстранения спортсменов от соревновательного процесса.

■ Литература

1. Барсуков А. В. Триметазидин модифицированного высвобождения в лечении пациентов с тяжелым течением хронической ишемической болезни сердца: от теории к реальной клинической практике / А. В. Барсуков, Д. В. Глуховской // *Consilium medicum. Кардиоматика*. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 11–17.
2. Белоцерковский З. Б. Сердечная деятельность и функциональная подготовленность у спортсменов / З. Б. Белоцерковский, Б. Г. Любина. – М.: Сов. спорт, 2012. – 548 с.
3. 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.
4. Викторова А. П. Безопасность лекарств. Руководство по фармадзору / А. П. Викторова, В. И. Мальцев, Ю. Б. Белоусов [и соавт.]; под общ. ред. А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2007. – 239 с.
5. Гаврилова Е. А. Современные представления об адаптации аппарата кровообращения к физическим нагрузкам / Е. А. Гаврилова, А. О. Шеренков, В. В. Давыдов // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. – 2007. – № 4. – С. 133–139.
6. Горчакова Н. А. Фармакология спорта; под общ. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфуллы / Н. А. Горчакова, Я. С. Гудивок, Л. М. Гунина [и соавт.]. – К.: Олимп. лит., 2010. – 639 с.
7. Гунина Л. М. Место метаболитотропного препарата «кардонат» в практике подготовки высококвалифицированных гребцов на байдарках и каноэ / Л. М. Гунина, В. В. Безуглая, О. А. Чередниченко // *Науч. тр. НИИФКиС Республики Беларусь*. – 2013. – Вып. 13. – С. 224–229.
8. Гунина Л. Влияние метаболитотропного препарата Кардонат на толерантность квалифицированных спортсменов к физическим нагрузкам / Л. Гунина, С. Олишевский, Р. Гуменюк [и соавт.] // *Наука в олимп. спорте*. – 2013. – № 1. – С. 56–60.
9. Гунина Л. М. Метаболічні аспекти впливу фізичних навантажень: оксидативний стрес та адаптація / Л. М. Гунина, О. В. Носач // *Укр. журн. клініч. та лаборатор. медицини*. – 2012. – № 4. – С. 237–243.
10. Гунина Л. М. Механізми реалізації ергогенних властивостей антиоксидантних засобів за інтенсивних фізичних навантажень у кваліфікованих спортсменів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня. д-ра біол. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Л. М. Гунина. – К., 2015. – 36 с.
11. Житникова Л. М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л. М. Житникова // *Рос. мед. журн.* – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 137–143.
12. Киричек Л. Т. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции / Л. Т. Киричек, М. Г. Щербань // *Международ. мед. журн.* – 2012. – № 2. – С. 103–108.
13. Косарев В. В. Панангин в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // *Рос. мед. журн.* – 2012. – Т. 34. – С. 1660–1664.
14. Мазур Н. А. Внезапная сердечная смерть / Н. А. Мазур. – М.: МЕДПРАКТИКА, 2003. – 148 с.
15. Макарова Г. А. Фармакологическое обеспечение спортивной деятельности: реальная эффективность и спорные вопросы / Г. А. Макарова – М.: Сов. спорт, 2013. – 231 с.
16. Макарова Г. А. Фармакологическое обеспечение в системе подготовки спортсменов / Г. А. Макарова. – М.: Сов. спорт, 2003. – 160 с.
17. Рубашкин А. А. Расчет потоков K^+ , Na^+ и Cl^- через плазматическую мембрану животной клетки с Na^+/K^+ -насосом, котранспортерами $NKCC$ и NC и ионными каналами с учетом невольмановского выпрямления в K^+ -каналах. Норма и апоптоз / А. А. Рубашкин, В. Е. Юринская, А. А. Веренинов // *Цитология*. – 2010. – Т. 52, № 7. – С. 568–573.
18. Смоленский А. В. Кардиальные факторы, лимитирующие физическую работоспособность спортсменов / А. В. Смоленский, А. В. Михайлова // *ЛФК и массаж*. – 2009. – № 7. – С. 22–26.
19. Спортивная фармакология и диетология / Под ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной. – М.; СПб.; К.: Диалектика, 2008. – С. 17–34; 135–145.
20. Усачева Е. В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии / Е. В. Усачева // *Рос. мед. журн.* – 2016. – № 9. – С. 546–559.
21. Федорова О. А. Препараты калия и магния в современной клинической практике // *Укр. мед. часопис*. – 2014. – № 1 (99). – С. 69–75.

■ References

1. Barsukov AV, Gluhovskoy DV. Trimetazidine modified release in the treatment of patients with severe chronic ischemic heart disease: from theory to clinical practice. *Consilium medicum. Kardiosomatika*. 2014;5(1):11–7.
2. Belotserkovskiy ZB, Lyubina BG. Cardiac activity and functional preparedness of athlete. Moscow: Sov. Sport; 2012. 548 p.
3. Bogush AV, Smorkalov AYU, Brichkin YuD, Sandalkin EV. The impact of adoption cardiocytoprotectors during cardiac surgery on the development of myocardial dysfunction in the postoperative period. *Med. almanah*. 2015;3(38):120–4.
4. Viktorov AP, Maltsev VI, Belousov YuB et al. The safety of medicines. Guidance on Pharmacovigilance; Ed. Viktorov AP. Kiev: MORION; 2007. 239 p.
5. GavriloVA EA, Sherenkov AO, Davyidov VV. Modern views on adaptation lung machine to physical stress. *Ros. med.-biol. vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2007;4:133–9.
6. Gorchakova NA, Gudivok YaS, Gunina LM, et al. Pharmacology sports; ed. by Oleynik SA, Gunina LM, Seyfully RD. Kiev: Olimpiyskaya literatura; 2010. 639 p.
7. Gunina LM, Bezuglaya VV, Cherednichenko OA. Place of «cardonate» metabolitotropic preparation in preparation of elite kayakers and canoeists. *Nauchnye trudy NIIFKIS Respubliki Belarus*. 2013;13:224–9.
8. Gunina L, Olishhevskiy S, Gumenyuk R, et al. Effect of metabolic poliprotektor Cardonat on tolerance qualified athletes to physical stress. *Nauka v olimp. sporte*. 2013;1:56–60.
9. Gunina LM, Nosach OV. The metabolic aspects of the impact of physical activity, oxidative stress and adaptation. *Ukr j clinical and laboratory med*. 2012;4:237–243.
10. Gunina LM. Mechanisms of ergogenic propeties of antioxidants under intense exercise in trained athletes [abstract]. Kiev; 2015. 36 p.
11. Zhitnikova LM. Metabolic therapy or cardiac protection as a necessary component of combined therapy for cardiovascular disease. *Ros. med. zhurn*. 2012;20(4):137–43.
12. Kirichek LI, Scherban MG. Metabolite and metabolitotropic medical drugs in the system stress protection. *Mezhdunar. med. zhurnal*. 2012;2:103–8.
13. Kosarev VV, Babanov SA. Panangin in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Ros. med. zhurn*. 2012;34:1660–4.
14. Mazur NA. Sudden cardiac death. Moscow: MEDPRAKTIKA; 2003. 148 p.
15. Makarova GA. Pharmacological maintenance of sports activity: the real effectiveness and content issues. *Moskwa: Sov. sport*; 2013. 231 p.
16. Makarova GA. Pharmacological maintenance of the system of training athletes. Moscow: Sov. sport; 2003. 160 p.
17. Rubashkin AA, Yurinskaya VE, Vereninov AA. Calculation of flows K^+ , Na^+ and Cl^- across the plasma membrane of animal cells with the Na^+/K^+ -pump, and NC cotransporter $NKCC$ and ion channels based negoldmanovskogo rectification in K^+ -channels. *Norma and apoptosis. Tsitologiya*. 2010;52(7):568–73.
18. Smolenskiy AV, Mihaylova AV. Cardiac factors limiting physical performance of athletes. *LFK i massazh*. 2009;7:22–6.
19. Oleynik SA, Gunina LM, editors. Sport Pharmacology and Dietetics. Moscow-SPb.-Kiev: Dialektika; 2008. P. 17–34, 135–45.
20. Usacheva EV. Myths and reality neuroprotective therapy. *Ros. med. zhurn*. 2016;9:546–59.
21. Fedorova OA. Preparations of potassium and magnesium in modern clinical practice. *Ukr. med. chasopis*. 2014;1(99):69–75.
22. Chekman IS, Gorchakova NA, Frantsuzova SB, Mintser VO. Cardioprotectors – clinical and physiological aspects. *Ukr. med. zhurn*. 2003;6(38):18–25.
23. Chekman IS, Gorchakova NA, Frantsuzova SB, et al. Cardioprotectors. Kiev: Naukova dumka; 2005. 204 p.
24. Chistyakova YuS, Gunina LM. Efficacy of Preductal^{MR} in athletes with abnormal heart sports. In: Lyudina, sport i zdorov'ya: Mat. II Vseukr. z'yizdu fahivtvis iz sport. med. ta likuvalnoyi fizkulturi; Kiev. 2008, p. 86.
25. Brass EP. Carnitine and sports medicine: use or abuse? *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2004;1033:67–78.
26. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med*. 2010;48(6):749–62.
27. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res. [Electronic resource]*. 2016; pii:S1043-6618(15)30171–7.

22. Чекман И. С. Кардиопротекторы — клинико-физиологические аспекты / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, В. О. Минцер // Укр. мед. журн. — 2003. — № 6 (38). — С. 18—25.
23. Чекман И. С. Кардиопротекторы / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова [и соавт.]. — К.: Наук. думка, 2005. — 204 с.
24. Чистякова Ю. С. Эффективность применения Предуктала^{MR} у спортсменов с патологическим спортивным сердцем / Ю. С. Чистякова, Л. М. Гунина // Людина, спорт і здоров'я: мат. II Всеукр. з'їзду фахівців із спорт. мед. та лік. фізкультури. — К., 2008. — С. 86.
25. Brass E. P. Carnitine and sports medicine: use or abuse? / E. P. Brass // An. N. -Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1033. — P. 67—78.
26. Circu M. L. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis / M. L. Curce, T. Y. Aw // Free Radic. Biol. Med. — 2010. — Vol. 48, N 6. — P. 749—762.
27. Dambrova M. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity / M. Dambrova, M. Makrečka-Kuka, R. Vilskersts. // Pharmacol Res. — 2016 [Electronic resource] pii:S1043-6618(15)30171-7.
28. Djordjevic D. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players / D. Djordjevic, D. Cubrilo, M. Macura [et al.] // Mol. Cell. Biochem. — 2011. — Vol. 351, N 1—2. — P. 251—259.
29. Ferrari R. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review / R. Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1033. — P. 79—91.
30. Goto C. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans / C. Goto, K. Nishioka, T. Umemura [et al.] // Am. J. Hypertens. — 2007. — Vol. 20, N 8. — P. 825—830.
31. Inoue F. Effect of sports activity on carnitine metabolism. Measurement of free carnitine, gamma-butyrobetaine and acylcarnitines by tandem mass spectrometry / F. Inoue, N. Terada, H. Nakajima [et al.] // J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl. — 1999. — Vol. 731, N 1. — P. 83—88.
32. Karanth J. Oxidative stress and antioxidant status in rat blood, liver and muscle: effect of dietary lipid, carnitine and exercise / J. Karanth, K. Jeevaratnam // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2005. — Vol. 75, N 5. — P. 333—339.
33. Kindermann W. Die physiologische herzhypertrophie (sportherz) / W. Kindermann, J. Scharhag // Dtsch. Z. für Sportmed. — 2014. — N 12. — S. 327—332 (Article in Dutch).
34. La Guardia P. G. Protection of rat skeletal muscle fibers by either L-carnitine or coenzyme Q₁₀ against statins toxicity mediated by mitochondrial reactive oxygen generation / P. G. La Guardia, L. C. Alberici, F. G. Ravagnani, R. R. Catharino, A. E. Vercesi // Front Physiol. — 2013. — N 4. — P. 103—107.
35. Malaguamera M. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial / M. Malaguamera, L. Cammalleri, M. P. Gargante [et al.] // Am. J. Clin. Nutrition. — 2007. — Vol. 86, N 6. — P. 1738—1744.
36. Maron B. J. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death / B. J. Maron, A. Pelliccia // Circulation. — 2006. — Vol. 114, N 15. — P. 1633—1644.
37. Martindale J. J. Uncoupling of increased cellular oxidative stress and myocardial ischemia reperfusion injury by directed sarcolemma stabilization / J. J. Martindale, J. M. Metzger // J. Mol. Cell Cardiol. — 2013. — Vol. 67. — P. 26—37.
38. Pandareesh M. D. Ergogenic effect of dietary L-carnitine and fat supplementation against exercise induced physical fatigue in Wistar rats / M. D. Pandareesh, T. Anand // J. Physiol. Biochem. — 2013. — Vol. 82. — P. 132—141.
39. Pistone G. Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue / G. Pistone, A. Marino, C. Leotta [et al.] // Drugs Aging. — 2003. — Vol. 20. — P. 761—767.
40. Rosano G. M. Metabolic therapy: an important therapeutic option for the treatment of cardiovascular diseases / G. M. Rosano, G. Barbaro // Curr. Pharm. Res. — 2008. — Vol. 14, N 25. — P. 2519—2520.
41. Skagen K. The Carnitine-butyrobetaine-trimethylamine-N-oxide pathway and its association with cardiovascular mortality in patients with carotid atherosclerosis / K. Skagen, M. Trøseid, T. Ueland [et al.] // Atherosclerosis. — 2016. — Vol. 247. — P. 64—69.
42. Wallace D. C. Mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine / D. C. Wallace // Ann. Rev. Genet. — 2005. — Vol. 39. — P. 359—407.
43. Zhu Z. Sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels modulate skeletal muscle function under low-intensity workloads / Z. Zhu, A. Sierra, C. M. Burnett [et al.] // J. Gen. Physiol. — 2014. — Vol. 143, N 1. — P. 119—134.
44. Sportwiki: Pharmacology: [Electronic resource]. Available from: <http://sportwiki.to/Фармакологія>.
28. Djordjevic D, Cubrilo D, Macura M, et al. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players. *Mol. Cell. Biochem.* 2011;351(1-2):251—9.
29. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G, et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004;1033:79—91.
30. Goto C, Nishioka K, Umemura T, et al. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *Am. J. Hypertens.* 2007;20(8):825—30.
31. Inoue F, Terada N, Nakajima H, et al. Effect of sports activity on carnitine metabolism. Measurement of free carnitine, gamma-butyrobetaine and acylcarnitines by tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl.* 1999;731(1):83—8.
32. Karanth J, Jeevaratnam K. Oxidative stress and antioxidant status in rat blood, liver and muscle: effect of dietary lipid, carnitine and exercise. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2005; 75(5):333—9.
33. Kindermann W, Scharhag J. Die physiologische herzhypertrophie (sportherz). *Dtsch. Z. für Sportmed.* 2014;12:327—32.
34. La Guardia PG, Alberici LC, Ravagnani FG, Catharino RR, Vercesi AE. Protection of rat skeletal muscle fibers by either L-carnitine or coenzyme Q₁₀ against statins toxicity mediated by mitochondrial reactive oxygen generation. *Front Physiol.* 2013;4:103—7.
35. Malaguamera M, Cammalleri L, Gargante MP, et al. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial. *Am. J. Clin. Nutrition.* 2007;86(6):1738—44.
36. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation.* 2006;114(15):1633—44.
37. Martindale JJ, Metzger JM. Uncoupling of increased cellular oxidative stress and myocardial ischemia reperfusion injury by directed sarcolemma stabilization. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013;67C:26—37.
38. Pandareesh MD, Anand T. Ergogenic effect of dietary L-carnitine and fat supplementation against exercise induced physical fatigue in Wistar rats. *J. Physiol. Biochem.* 2013;82:132—41.
39. Pistone G, Marino A, Leotta C, et al. Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue. *Drugs Aging.* 2003;20:761—7.
40. Rosano GM, Barbaro G. Metabolic therapy: an important therapeutic option for the treatment of cardiovascular diseases. *Curr. Pharm. Res.* 2008;14(25):2519—20.
41. Skagen K, Trøseid M, Ueland T, et al. The Carnitine-butyrobetaine-trimethylamine-N-oxide pathway and its association with cardiovascular mortality in patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2016;247: 64—9.
42. Wallace DC. Mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Ann. Rev. Genet.* 2005;39:359—407.
43. Zhu Z, Sierra A, Burnett CM, et al. Sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels modulate skeletal muscle function under low-intensity workloads. *J. Gen. Physiol.* 2014; 143(1):119—34.
44. Sportwiki: Pharmacology [Internet]. Available from: <http://sportwiki.to/Фармакологія>.